TESIS DE LA UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA

2013

31

Irene Molinos Arruebo

Tratamiento quirúrgico de pacientes con metástasis hepáticas de cáncer colorrectal en un hospital de tercer nivel: estudio de los factores pronósticos sobre la supervivencia

Departamento

Cirugía, Ginecología y Obstetricia

Director/es

Borrego Estella, Vicente Manuel Serrablo Requejo, Alejandro http://zaguan.unizar.es/collection/Tesis



Tesis Doctoral

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DE PACIENTES CON METÁSTASIS HEPÁTICAS DE CÁNCER COLORRECTAL EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL: ESTUDIO DE LOS FACTORES PRONÓSTICOS SOBRE LA SUPERVIVENCIA

Autor

Irene Molinos Arruebo

Director/es

Borrego Estella, Vicente Manuel Serrablo Requejo, Alejandro

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA

Cirugía, Ginecología y Obstetricia

2013

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA FACULTAD DE MEDICINA DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA, GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA



Tesis Doctoral

"Tratamiento Quirúrgico De Pacientes Con Metástasis Hepáticas De Cáncer Colorrectal En Un Hospital De Tercer Nivel. Estudio De Los Factores Pronósticos Sobre La Supervivencia"

IRENE MOLINOS ARRUEBO

Zaragoza, 2013

El Dr. D. Vicente M. Borrego Estella, Facultativo Especialista de Área del

Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo del Hospital Universitario

Miguel Servet de Zaragoza y Colaborador Docente Extraordinario del

Departamento de Cirugía de la Facultad de Medicina de la Universidad de Zaragoza

CERTIFICA:

Que el presente trabajo, titulado: "Tratamiento quirúrgico de pacientes con

metástasis hepáticas de cáncer colorrectal en un hospital de tercer nivel. Estudio de

los factores pronósticos sobre la supervivencia" de Dña. Irene Molinos Arruebo, se

ha realizado bajo mi dirección en el Departamento de Cirugía de la Facultad de

Medicina de la Universidad de Zaragoza, planteando unos objetivos adecuados e

innovadores, desarrollando una metodología científica correcta y que concluye con

resultados de indudable interés. Por todo ello, considero que se encuentra en

condición óptima para su presentación y defensa pública ante un Tribunal para optar

al Grado de Doctor, cumpliendo todos los requisitos y criterios de calidad científica.

Y para que así conste y obre los efectos oportunos, firmo la presente en

Zaragoza a quince de Diciembre de dos mil doce.

Fdo. Dr. D. Vicente M. Borrego Estella

Director de la Tesis Doctoral

El Dr. D. Alejandro Serrablo Requejo, Facultativo Especialista de Área del Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza y Profesor Asociado del Departamento de Cirugía de la Facultad de Medicina de la Universidad de Zaragoza

CERTIFICA:

Que el presente trabajo, titulado: "Tratamiento quirúrgico de pacientes con metástasis hepáticas de cáncer colorrectal en un hospital de tercer nivel. Estudio de los factores pronósticos sobre la supervivencia" de Dña. Irene Molinos Arruebo, se ha realizado bajo mi dirección en el Departamento de Cirugía de la Facultad de Medicina de la Universidad de Zaragoza, planteando unos objetivos adecuados e innovadores, desarrollando una metodología científica correcta y que concluye con resultados de indudable interés. Por todo ello, considero que se encuentra en condición óptima para su presentación y defensa pública ante un Tribunal para optar al Grado de Doctor, cumpliendo todos los requisitos y criterios de calidad científica.

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

Fdo. Prof. Dr. D. Alejandro Serrablo Requejo Director de la Tesis Doctoral

A mis padres, Pilar y Manuel, y a mi hermano Eduardo, por su apoyo incondicional Al Dr. D. Alejandro Serrablo Requejo, director de esta Tesis Doctoral, por su gran apoyo y motivación, por transmitir su dedicación e inculcar sus valores. Excelente cirujano y mejor persona.

Al Dr. D. Vicente M. Borrego Estella, director de esta Tesis Doctoral, por su enorme capacidad de esfuerzo y sacrificio, por sus ganas de aprender y enseñar al mismo tiempo, por su confianza y apoyo incondicional tanto en lo profesional como en lo personal. Gracias por estar siempre ahí.

Al Dr. D. Jesús Esarte Muniaín, Jefe de Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza por su disposición y enorme colaboración, sin la cual no hubiera sido posible la realización de esta Tesis Doctoral.

Al Dr. D. Salvador Laglera Trébol, Jefe de Servicio de Anestesiología y Reanimación del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza, por su exigencia y motivación y a la Dra. Dña Susana Rasal, por su dedicación docente y su implicación en mi formación.

A todos mis compañeros de residencia y otros muchos grandes profesionales, con los que tengo la gran suerte de compartir estos años de formación, por transmitirme sus conocimientos cada día, por su enorme profesionalidad y dedicación, Dra. Dña. Lucía Gallego, Dra. Dña. Ana Colás, Dr. D. Francisco Sandín, Dra. Dña Noelia Lafuente, Dra. Dña. Rosa Almajano, Dr. D. J. Luis Borque, Dra. Dña. Eva Rovira, Dr. D. Marcos Polo, Dra. Dña. Adela Ruiz de la Cuesta, Dra. Dña. Pilar Jubera, Dra. Dña. Beatriz Abadía, Dr. D. Jorge Vallés, Dra. Dña. Paula Peña, Dr. D. Alberto Sanjuan, Dr. D. José Ferrández, Dra. Dña. Ana Asensio, Dra. Dña. Sonia Ortega, Dr. D. Javier Martínez Andreu, Dr. D. José Antonio Girón, Dr. D. José Viñuales, Dra. Dña. Ana Casado, Dr. D. José Antonio Sánchez Tirado, todos ellos anestesiólogos del Servicio de Anestesiología y Reanimación del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza.

Al Dr. D. Diego Júdez Legaristi, por su inestimable ayuda y generosidad compartiendo sus conocimientos para la obtención de los resultados estadísticos de esta Tesis Doctoral.

A mis padres, a mi hermano, a mis abuelos y a toda mi familia, por el cariño recibido durante toda mi vida. Especialmente a mi madre, por su confianza, por inculcarme su grandísima capacidad de trabajo y sacrificio, su sentido de la responsabilidad, su motivación, su profesionalidad y su serenidad. Gracias por tu apoyo incondicional.

A Vicente y Pura, gracias por todo vuestro cariño.

A mis amigas y compañeras durante la carrera de Medicina, Blanca, Lourdes, Mónica, Elisa y Marina, por lo que hemos compartido todos estos años. Sois todas grandes profesionales y grandísimas personas.

A mis amigos María, Eduardo, Cristina, Pablo, Sef, Gabriel, José Luis, Fernando y Silvia. Gracias a todos por vuestro apoyo e incondicional confianza.

A todos los pacientes del Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza, sin los que no hubiera sido posible la realización de esta Tesis Doctoral.

ÍNDICE

ABREVIATURAS L1 CÁNCER COLORRECTAL L1.1 EPIDEMIOLOGÍA L1.2 SEGUIMIENTO POSTOPERATORIO EN EL CÁNCER DE COLON Y RECTO NO METASTÁSICO RESECADO CON FINALIDAD RADICAL L2 SEGUIMIENTO POSTOPERATORIO EN EL CÁNCER DE COLON Y RECTO NO METASTÁSICO RESECADO CON FINALIDAD RADICAL L2.1 SITUACIÓN ACTUAL L2.1 SITUACIÓN ACTUAL L2.2 DIAGNÓSTICO Y ESTADIFICACIÓN DE LAS MHCCR L2.2.1 Estudios iniciales en el paciente con MHCCR L2.2.2 Estudios iniciales en el paciente con MHCCR L2.2.2 Estudios de imagen en el paciente con MHCCR L2.2.2 Ecografía prevoperatoria L2.2.2 CEUS (Contrast enhanced ultrasound) L2.2.2 Tomografía prevoperatoria L2.2.2 Tomografía por emisión de positrones L2.2.2 Tomografía por emisión de positrones L2.2.2 Tomografía por emisión de positrones L2.2.2 AVANCES EN CIRUGÍA HEPÁTICA L2.3.1 Anatomía quirúrgica del hígado. Fundamentos de las resecciones hepáticas. Descripción de la segmentación hepática. Terminología de Brisbane L2.3.1 Anatomía quirúrgica del hígado. Fundamentos de las resecciones hepáticas. Descripción de la segmentación hepática. L2.3.3 Abordaje laparoscópico L2.3.4 Ecografía intraoperatoria (ECOI) L2.3.5 CEIOUS (contrast enhanced intraoperatory ultrasound) L2.3.6 Técnicas de transección hepática L2.3.5.1 Bisturí ultrasónico-Cavitron® CUSA Excel™ 36 KHz Prim® S.A. Valleylab® L2.3.6.2 Coagulador monopolar-Tissuelink Disecting® Sealer Simply Medical® Inc. L2.3.6.3 Otros métodos de transección hepática	1
ABREVIATURAS	8
	11 17 17 17 18 NYRECTO NO 20 21 21 22 26 26 26 27 29 29 30 32 33 34 35 áticas. Descripción de la 37 39 41 44 45 45 46 Valleylab® 47 ical® Inc. 47 48 48 48
CAPÍTULO I INTRODUCCIÓN	11
A CÉNCER COLORRECTAL	45
	_
	20
I.2 METÁSTASIS HEPÁTICAS DE CÁNCER COLORRECTAL	21
I.2.1 SITUACIÓN ACTUAL	21
I.2.2 DIAGNÓSTICO Y ESTADIFICACIÓN DE LAS MHCCR	26
I.2.2.1 Estudios iniciales en el paciente con MHCCR	26
I.2.2.2 Estudios de imagen en el paciente con MHCCR	27
I.2.2.2.1 Ecografía preoperatoria	29
I.2.2.2.2 CEUS (Contrast enhanced ultrasound)	29
I.2.2.2.3 Tomografía computarizada helicoidal multicorona (MDTC)	30
I.2.2.2.4 Resonancia magnética	32
I.2.2.2.5Tomografía por emisión de positrones	33
I.2.2.2.6 Equipo híbrido PET-TC	34
I.2.3 AVANCES EN CIRUGÍA HEPÁTICA	35
segmentación hepática. Terminología de Brisbane	37
	39
, · · · · · · · · · · · · · · · · · · ·	41
	44
	45
•	46
I.2.3.6.1 Bisturí ultrasónico-Cavitron® CUSA Excel™ 36 KHz Prim® S.A. Valleylab®	47
I.2.3.6.2 Coagulador monopolar-Tissuelink Disecting® Sealer Simply Medical® Inc.	47
I.2.3.6.3 Otros métodos de transección hepática	48
I.2.3.6.4 Métodos hemostasia y prevención de hemorragia postoperatoria	48
I.2.3.6.4.1 Celulosa (Surgicel®)	48
I.2.3.6.4.2 Colas biológicas	48
I.2.3.6.4.3 Hemostáticos de fibrina (Tachosil®, Tissucol®)	49

Irene Molinos Arruebo ÍNDICE

I.2.3.7 Elección del tipo de resección	50
I.2.3.7.1 Hepatectomías limitadas o Resecciones "conservadoras" de parénquima	51
I.2.3.7.2 Resecciones regladas	52
I.2.3.7.2.1 Hepatectomía o hemihepatectomía	52
I.2.3.7.2.2 Hepatectomía ampliada (triseccionectomía)	52
I.2.3.7.2.3 Seccionectomía anterior derecha (o sectorectomía anterior derecha)	52
I.2.3.7.2.4 Seccionectomía posterior derecha (o sectorectomía posterior derecha)	52
I.2.3.7.2.5 Seccionectomía medial izquierda	52
I.2.3.7.2.6 Seccionectomía lateral izquierda	52
I.2.3.7.2.7 Sectorectomía medial izquierda	53
I.2.3.7.2.8 Sectorectomía lateral izquierda	53
I.2.3.7.2.9 Segmentectomías	53
I.2.3.7.2.10 Bisegmentectomías	53
I.2.3.7.2.10.1 Bisegmentectomía 2-3 (sectorectomía lateral izquierda)	53
I.2.3.7.2.10.2 Bisegmentectomía 6-7 (sectorectomía posterior derecha)	53
I.2.3.7.2.10.3 Bisegmentectomía 5-8	53
I.2.3.7.2.11 Otras resecciones	53
I.2.3.7.2.11.1 Hepatectomía central o mesohepatectomía	53
I.2.3.7.2.11.2 Hepatectomía transversa inferior	53
I.2.3.8 Técnicas de oclusión y control vascular	54
I.2.3.8.1 Preacondicionamiento isquémico inicial	55
I.2.3.8.2 Oclusión del pedículo hepático (Maniobra de Pringle)	56
I.2.3.8.3 Oclusión selectiva hiliar y suprahiliar	57
I.2.3.8.3.1 Abordaje hiliar o intraglissoniano	57
I.2.3.8.3.2 Abordaje suprahiliar o extraglissoniano	57
I.2.3.8.4 Control y sección vascular aferente-eferente	58
I.2.3.8.5 Control vascular sin interferencia aferente-ni eferente	59
I.2.3.8.6 Control vascular aferente-no eferente	59
I.2.3.8.7 Oclusión vascular intraparenquimatosa con balón intraportal	59
I.2.3.8.8 Exclusión vascular total	60
I.2.3.8.9 Exclusión vascular total con refrigeración (Cirugía hepática "extrema")	60
I.2.3.8.10 Exclusión vascular con preservación del flujo de la cava	62
I.2.4 CRITERIOS "CLÁSICOS" Y "AMPLIADOS" DE INDICACIÓN QUIRÚRGICA	63
I.2.4.1 Respecto al número de las MH	65
I.2.4.2 Respecto al tamaño de las MH	65
I.2.4.3 Respecto a la localizacón bilobar y sincrónica de las MH	65
I.2.4.4 Respecto a la presencia de enfermedad extrahepática	66
I.2.4.5 Respecto al margen de resección	66
I.2.5 FACTORES Y "SCORES" PRONÓSTICOS	68
I.2.5.1 Factores pronósticos "clásicos"	68
I.2.5.2 Scores pronósticos	71
I.2.5.3 Nuevos factores pronósticos	75
I.2.5.3.1 Factores pronósticos de respuesta a la QT clínicos, histopatológicos y de respuesta inflamatoria	75
I.2.5.3.2 Los marcadores moleculares como factores pronósticos	77

Irene Molinos Arruebo ÍNDICE

I.2.6 ESTRATEGIAS ONCOQUIRÚRGICAS PLANTEADAS EN LOS PACIENTES CON MHCCR	79
I.2.6.1 QT neoadyuvante sistémica/intravenosa	79
I.2.6.1.1 QT neoadyuvante en pacientes con MHCCR no resecables	79
I.2.6.1.2 QT neoadyuvante en pacientes con MHCCR resecables	85
I.2.6.2 QT neoadyuvante locorregional/intraarterial	90
I.2.6.2.1 Quimioterapia Intraarterial Hepática (QIH)	90
I.2.6.2.2 TACE (TransArterial ChemoEmbolization)	92
I.2.6.3 Daño hepático asociado a la QT	94
I.2.6.3.1 La QT y la estatosis	95
I.2.6.3.2 El Irinotecan y la esteatohepatitis	96
I.2.6.3.3 El Oxaliplatino y la dilatactación sinusoidal	97
I.2.6.3.4 Las terapias diana y su daño hepático	99
I.2.6.4 Otros aspectos importantes de la QT neoadyuvante	100
I.2.6.4.1 Momento de la indicación quirúrgica tras QT neoadyuvante	100
I.2.6.4.2 Desaparición de las metástasis (Missing metastases)	101
I.2.6.5 Técnicas de regeneración hepática	103
I.2.6.5.1 Valoración de la reserva funcional hepática	104
I.2.6.5.2 Técnicas de Oclusión Portal (TOP)	106
I.2.6.5.2.1 Embolización de la vena portal (Portal Vein Embolization o PVE)	110
I.2.6.5.2.2 Ligadura de la vena portal (Portal Vein Ligation o PVL)	115
I.2.6.5.2.3 In situ splitting (Bipartición hepática) y sus variedades	116
I.2.6.6 Escenarios de resección CCR/MHCCR	119
I.2.6.6.1 MHCCR metacrónicas	119
I.2.6.6.1.1 One stage hepatectomy MHCCR	119
I.2.6.6.1.2 Hepatectomía en 2 etapas o Two stage hepatectomy (incluida PVE/PVL/In situ splitting/RF)	119
I.2.6.6.2 MHCCR sincrónicas	124
I.2.6.6.2.1 Cirugía secuencial "clásica" CCR/MHCCR o Two stage resection	127
I.2.6.6.2.2 Cirugía combinada simultánea CCR/MHCCR o One stage resection	128
I.2.6.6.2.3 Reverse Approach o Cirugía secuencial inversa MHCCR/CCR	135
I.2.6.6.3 Otros escenarios	139
I.2.6.6.3.1 Resección de la enfermedad extrahepática	139
I.2.6.6.3.1.1 Metástasis pulmonares	142
I.2.6.6.3.1.2 Métastasis en ganglios linfáticos	144
I.2.6.6.3.1.3 Metástasis peritoneales	147
I.2.6.6.3.1.4 Metástasis en otras localizaciones	148
I.2.6.6.3.2 Rehepatectomías	152
I.2.6.6.3.3 Hepatectomías en pacientes con edad avanzada	155
I.2.6.7 Tratamientos de ablación local	157
I.2.6.7.1 Radiofrecuencia (RF)	158
I.2.6.7.2 Crioterapia	162
I.2.6.7.3 Otros métodos de ablación local	162
I.2.6.8 Tratamiento con radioterapia. TARE (TransArterial RadioEmbolization)	163
I.2.6.9 Quimioterapia adyuvante	165
I.2.6.9.1 QT adyuvante sistémica/intravenosa	165
I.2.6.9.2 QT adyuvante intraarterial hepática (QIH)	168
I.2.10 SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES RESECADOS	169

171

CAPÍTULO II.- OBJETIVOS

CAPÍTULO III MATERIAL Y MÉTODOS	173
III.1 MATERIAL	174
III.1.1 Población de estudio	174
III.1.2 Ámbito geográfico	174
III.1.3 Duración del estudio	175
III.1.4 Material humano	175
III.1.5 Recogida de Datos	175
III.2 METODOLOGÍA	176
III.2.1 METODOLOGÍA CLÍNICA	176
III.2.1.1 Estudio preoperatorio	176
III.2.1.2 Técnica quirúrgica	179
III.2.1.3 Técnica anestésica	180
III.2.1.4 Seguimiento postoperatorio	181
III.2.2 METODOLOGÍA ESTADÍSTICA	182
III.2.2.1 Parámetros analizados. Codificación de datos	182
III.2.2.2 Protocolo estadístico	182
III.2.2.3 Programa estadístico	192
III.2.2.4 Estudio estadístico	192
III.2.2.4.1 ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA	193
III.2.2.4.1.1 Variables cuantitativas	193
III.2.2.4.1.2 Variables cualitativas	193
III.2.2.4.2 ESTADÍSTICA INFERENCIAL	194
III.2.2.4.2.1 TÉCNICAS UNIVARIANTES	194
III.2.2.4.2.1.1 Variables cuantitativas	194
III.2.2.4.2.1.1.1 Test paramétricos	194
III.2.2.4.2.1.1.2 Test no paramétricos	194
III.2.2.4.2.1.2 Variables cualitativas	195
III.2.2.4.2.2 TÉCNICAS MULTIVARIANTES	195
III.2.2.4.3 CURVAS DE SUPERVIVENCIA O DE KAPLAN-MEIER	196
III.2.3 METODOLOGÍA INFORMÁTICA	197
III.2.3.1 Hardware	197
III.2.3.2 Software	197
III.2.3.2.1 Texto	197
III.2.3.2.2 Estadística	197
III.2.3.2.3 Gráficos	197

Irene Molinos Arruebo ÍNDICE

CAPÍTULO IV RESULTADOS	198			
IV.1 ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA	199			
IV.2 CURVAS DE SUPERVIVENCIA O DE KAPLAN-MEIER	204			
IV.3 ANÁLISIS UNIVARIANTE	205			
IV.4 ANÁLISIS MULTIVARIANTE	209			
IV.2 CURVAS DE SUPERVIVENCIA O DE KAPLAN-MEIER IV.3 ANÁLISIS UNIVARIANTE				
CAPÍTULO V DISCUSIÓN	214			
V.1 SOBRE EL MATERIAL Y EL MÉTODO EMPLEADO	215			
V.2 SOBRE LOS RESULTADOS	219			
V.2.1 SOBRE LA SUPERVIVENCIA A LARGO PLAZO Y LA MORBIMORTALIDAD	220			
V.2.2 SOBRE LOS FACTORES PRONÓSTICOS	224			
V.2.2.1 Datos de filiación y comorbilidad del paciente	227			
V.2.2.2 Datos del CCR inicial	232			
V.2.2.3 Datos de las MHCCR	235			
V.2.2.4 Datos de la resección hepática	245			
V.2.2.5 Datos de la enfermedad extrahepática (EHD)	252			
V.2.2.6 Datos del seguimiento	256			
CAPÍTULO VI CONCLUSIONES	260			
CHITTODO AT GONGDOSTONIDO	200			
CAPÍTULO VII BIBLIOGRAFÍA	263			
CHITCEO MDIDEIOGRAFIA	203			

Irene Molinos Arruebo ÍNDICE

ALGORITMO 1 Manejo de las lesiones preneoplásicas y neoplásicas ALGORITMO 2 Indicación quirúrgica del cáncer de colon ALGORITMO 3 Tratamiento complementario del cáncer de colon por estadios ANEXO III FIGURAS Y TABLAS FIGURA 1 Proyección de las venas suprahepáticas. Planos de proyección del hígado en cuatro secciones FIGURA 2 Proyección de las venas suprahepáticas y bifurcación portal. División hepática en ocho segmentos TABLA 1 Clasificación TNM del cáncer de colon (AJCC/UICC, 2010) TABLA 2 Clasificación TNM del cáncer de recto (AJCC/UICC, 2010) TABLA 3 Terminología Brisbane 2000. Anatomía y resecciones hepáticas. División de primer orden TABLA 4 Terminología Brisbane 2000. Anatomía y resecciones hepáticas. División de segundo orden									
ANEXO II ALGORITMOS	310								
ALGORITMO 1 Manejo de las lesiones preneoplásicas y neoplásicas	311								
	312								
ALGORITMO 3 Tratamiento complementario del cáncer de colon por estadios	313								
ANEXO III FIGURAS Y TABLAS	314								
FIGURA 1 Proyección de las venas suprahepáticas. Planos de proyección del hígado en cuatro secciones	315								
FIGURA 2 Proyección de las venas suprahepáticas y bifurcación portal. División hepática en ocho segmentos	315								
TABLA 1 Clasificación TNM del cáncer de colon (AJCC/UICC, 2010)	316								
TABLA 2 Clasificación TNM del cáncer de recto (AJCC/UICC, 2010)	318								
TABLA 3 Terminología Brisbane 2000. Anatomía y resecciones hepáticas. División de primer orden	320								
TABLA 4 Terminología Brisbane 2000. Anatomía y resecciones hepáticas. División de segundo orden	320								
TABLA 5 Terminología Brisbane 2000. Anatomía y resecciones hepáticas. Addendum. División alternativa de segundo orden basada en la vena porta	321								
TABLA 6 Terminología Brisbane 2000. Anatomía y resecciones hepáticas. División de tercer orden	322								
TABLA 7 Terminología Brisbane 2000. Anatomía y resecciones hepáticas. Otras resecciones hepáticas "seccionales"	322								
TABLA 8 Criterios clínicos establecidos por consenso para el diagnóstico de individuos con HNPCC	323								
ANEXO IV HOJA DE SEGUIMIENTO POSTOPERATORIO CÁNCER COLON Y RECTO	324								
ANEXO V CLASIFICACIÓN DE LAS COMPLICACIONES POSTOPERATORIAS	334								
TABLA 1 Clasificación de las Complicaciones Quirúrgicas y del Riesgo Anestésico.	335								
TABLA 2 Ejemplos clínicos de los Grados de Complicación (Clasificación de Clavien y Dindon, 2009)	336								
TABLA 3 Clasificación de la American Society of Anesthesiologists (ASA) para estimar el riesgo anestésico (Clasificación de ASA, 1978)	337								
ANEXO VI BASE DE DATOS TABULADA	338								
ANEXO VII ANEXO FOTOGRÁFICO	349								

ABREVIATURAS

Irene Molinos Arruebo ABREVIATURAS

5-FU 5-Fluorouracilo, Capecitabina

>/≥/</≤ Mayor/Mayor o igual/Menor/Menor o igual

AF/LV Ácido folínico/Leucovorín

AJCC American Joint Committee on Cancer

ANOVA Análisis de la varianza

ASA American Society of Anesthesiologists
ASCO American Society of Clinical Oncology

CC Cáncer de colon

CCHH Concentrados de hematíes/Unidades de transfusión de sangre

CCR Cancer colorrectal

CEA Antígeno carcinoembrionario

CE-IOUS Intraoperative Contrast Enhanced Ultrasound

CEUS Contrast Enhanced Ultrasound

CID Coagulación Intravascular Diseminada

CPT-11 Irinotecán
CR Cáncer de recto

CSI Cirugía Secuencial Inversa

DT Desviación típica

DFS/SLE Disease Free Survival/Supervivencia libre de enfermedad (Recurrencia)

ECOG-PS Eastern Cooperative Oncology Group (Performance Scale)-Performance Status

ECOI Ecografía intraoperatoria

EHD ExtraHepatic Disease (Enfermedad extrahepática)

EGFR Anticuerpos contra receptor del factor de crecimiento epidérmico

EpCAM Epithelial cell adhesion molecule

EPOC Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

FDG-PET Tomografía por emisión de positrones con 2-18-F-fluoro-2-desoxiglucosa

FISH Fluorescencia de hibridización in situ

FMO Fallo Multiorgánico

FOD Fiebre origen desconocido

FUDRFlurodesoxiuridinaIGTIndocyanine Green TestHBPHepatobiliopancreáticaHCCHepatocarcinomaHTAHipertensión arterial

HR Hazard ratio

IC Intervalo de confianza

IHPBA Internacional Hepatopancreaticbiliary Asociation

ILE Intervalo Libre de Enfermedad

ISGLS Internetional Study Group of Liver Surgery

KHz KiloHercios

Ki-67/MIB-1 Índice de proliferación Ki-67/MIB-1

LHDLóbulo hepático derechoLHILóbulo hepático izquierdoLOELesión ocupante de espacio

L-OHPOxaliplatinoMeMediana

MH Metástasis hepáticas

MHCCR Metástasis hepáticas de cancer colorrectal

MHz MegaHerciosMM Missing Metastases

MLH/MSH/MSI Inestabilidad de microsatélites

NAFLD Non alcoholic fatty liver disease o hígado graso no alcohólico

Irene Molinos Arruebo ABREVIATURAS

NCRNEMetástasis hepáticas no colorrectales neuroendocrinasNCRNNEMetástasis hepáticas no colorrectales no neuroendocrinas

NHC Número de historia clínica

NS No Significativo OR Odds ratio

OS/SG Overall Survival/Supervivencia Global

p pvalor (Log Rank Test)

PCNA Antígeno nuclear de la célula de proliferaciónPET Tomografía por emisión de positrones

PET-TC Tomografía por emisión de positrones-Tomografía computarizada

PS Performance StatusPVC Presión Venosa Central

PVE/PVL Portal vein embolitation/Portal vein ligation

QIH-HAI Quimioterapia intraarterial hepática/Hepatic Arterial Infusion

QT Quimioterapia

RECIST Response Evaluation Criteria In Solid Tumours

RF Radiofrecuencia

RFL/VHR Remanent Future Liver/Volumen Hepático Residual

RH Resección Hepática
RI Recorrido intercuartílico
RM Resonancia magnética
RR Riesgo relativo

RR Riesgo relativoRT Radioterapia

SOS Sinusoidal obstruction syndrome o síndrome de obstrucción sinusoidal

TAC Tomografía axial computarizada
TACE TransArterial ChemoEmbolitation
TARE TransArterial RadioThomas

TARE TransArterial RadioTherapy

TC Tomografía computarizada (helicoidal bi-trifásica)
 TMA Tecnología MicroArray de Tejidos (Tissue-MicroArrays)

TNM Tamaño tumoral (*Tumor*), ganglios (*Nodes*), metástasis (*Metastases*)

TOP Técnicas de Oclusión Portal

TSH Two Stage Hepatectomy (Hepatectomía en dos tiempos)

U.I. Unidades Internacionales

UICC Unión Internacional Contra el Cáncer

US Ultrasound

VCI Vena Cava Inferior

VGFR Anticuerpos contra receptor del factor de crecimiento endotelial vascular

VHT Volumen Hepático Total

VT Volumen Tumoral
VPN Valor predictivo negativo
VPP Valor predictivo positivo
WHO World Health Organization

X Media

I.	INTRODUCCI	ÓN

El hígado es un órgano de gran trascendencia que ocupa todo el hipocondrio derecho, manteniendo importantes relaciones anatómicas y funcionales. Desempeña funciones metabólicas complejas que repercuten sobre todo el organismo y tiene capacidad para depurar y eliminar productos del catabolismo proteico, participa en los mecanismos de la coagulación, en la función digestiva, inmunológica, etc.

El hígado puede afectarse por procesos primarios del mismo (infecciones, tumores, traumatismos, etc.) y de forma secundaria por afectación de microorganismos o células tumorales procedentes de otras regiones debido a su papel de filtro vascular. También participa clínicamente en afecciones sistémicas del resto de los órganos y sistemas como el corazón, riñón, endocrino, coagulación, nutrición, etc.

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

En los años 60 Woodington y Wauhg¹, cirujanos de la Clínica Mayo, publicaron los primeros resultados favorables del tratamiento quirúrgico de las metástasis hepáticas del cáncer colorrectal (MHCCR), enfermedad considerada hasta entonces como incurable. Desde entonces y hasta la actualidad se han intervenido quirúrgicamente gran cantidad de pacientes de estas características obteniéndose una supervivencia global (SG; overall survival o OS) a los 5 años de la cirugía de un 20-58% y a los 10 años de un 16-36%, y una supervivencia libre de enfermedad (SLE; disease free survival o DFS) a los 5 años del 17-35% (ver Tabla 1)²⁻⁴⁸.

En la actualidad, existe suficiente experiencia como para considerar la resección hepática como el tratamiento de elección o gold standard, ya que es el único con capacidad de aumentar la supervivencia a largo plazo en pacientes con MHCCR e incluso conseguir su curación (Nivel de evidencia II; Grado de recomendación B) (ver Anexo I)⁴⁹⁻⁶⁷. No obstante, la evidencia clínica de las series consultadas está supeditada a los resultados analizados de forma retrospectiva, algo que ocurre en muchos otros capítulos dentro de la cirugía oncológica. Por tanto, el verdadero beneficio de la cirugía, es decir, el que se concluye a partir de estudios controlados diseñados de forma prospectiva y aleatorizada, es imposible de analizar, ya que la ética profesional nunca permitiría un estudio comparativo de pacientes con MHCCR resecables y de características epidemiológico-patológicas similares en el que a uno de los grupos se le negase la opción quirúrgica⁵².

Esta ausencia de evidencia clínica de nivel I ha incentivado el interés por identificar aquellos factores asociados a un índice mayor de recurrencia, e incluso agruparlos en forma de escalas clínicas o scores pronósticos^{5, 10, 12, 35, 38, 40}, en las que una mayor puntuación se asocia con una peor supervivencia⁵².

Actualmente hay gran interés en el impacto que tienen la especialización y la agrupación de casos sobre los resultados quirúrgicos de ciertas afecciones y se ha preconizado la centralización de algunas patologías, entre ellas la cirugía hepática, en determinados centros (Nivel de evidencia II; Grado de recomendación B)⁶⁷. En este sentido, la cirugía de las metástasis hepáticas (MH) está contraindicada en los centros que no puedan realizar una estadificación preoperatoria correcta y que carezcan de los medios y de la experiencia necesarios para la resección hepática.

Hasta hace pocas décadas, las resecciones hepáticas presentaban una mortalidad de un 5-15% (generalmente relacionada con la hemorragia perioperatoria, la sepsis y la insuficiencia hepática) y una morbilidad del 20-40%, pero actualmente estas cifras han descendido de forma importante, con cifras de mortalidad <5% y de morbilidad <20% en centros con gran casuística como es el nuestro^{29, 43, 49-55}.

Son varios los factores que han contribuido a la mejora de estos resultados ^{43, 51, 54, 55, 58-61, 63, 65, 66, 68}: mejor selección de los pacientes, mejores técnicas de imagen; nuevas líneas de quimioterapia (QT) neo y adyuvante (con menor hepatotoxicidad); mejora de la técnicas radiológicas intervencionistas, quirúrgicas y anestésicas; mejor conocimiento de la anatomía quirúrgica del hígado; mayor experiencia de los equipos gracias al trasplante hepático; desarrollo de nuevos aspectos técnicos (maniobra de Pringle, exclusión vascular total, ligadura extrahepática de grandes vasos, técnicas de oclusión portal, etc.); desarrollo de nuevo instrumental auxiliar (ecografía intraoperatoria, bisturí ultrasónico, coagulador monopolar, etc.), mejores cuidados perioperatorios de los pacientes; etc.

Dado que la resección hepática es la única opción terapéutica con intención potencialmente curativa y con el objetivo de aumentar el número de pacientes que se beneficiarían del tratamiento quirúrgico, a lo largo de esta última década se ha producido un cambio en los criterios "clásicos" de selección de los enfermos con MHCCR, evolucionando hacia unos criterios menos restrictivos o "ampliados" con el objetivo de rescatar y convertir en resecables a los pacientes con lesiones inicialmente irresecables^{28, 50, 55, 58-60, 68}.

Sólo un equipo multidisciplinar^{16, 28, 50, 51, 53, 54, 57, 60, 69} descartará la resecabilidad de las MHCCR, decisión que no depende exclusivamente del número, ni del tamaño, ni de la localización, ni de la sincronicidad, ni de la presencia de enfermedad extrahepática, etc.

En este contexto, intentaremos aportar nuestra experiencia de 8 años en el tratamiento quirúrgico de las MHCCR evaluando la influencia de distintos factores pronósticos perioperatorios sobre la supervivencia global y la supervivencia libre de enfermedad en los pacientes con MHCCR intervenidos bajo criterios "clásicos" o "ampliados" y comprobar si se cumplen los estándares de calidad actuales en términos de supervivencia y morbimortalidad para este tipo de tratamiento en una unidad de referencia de cirugía hepática como la nuestra.

Irene Molinos Arruebo

TABLA 1.- Resultados de la cirugía en la resección de MHCCR en distintas series publicadas*.

Autor Referencia Bibliográfica	Año	Casos, n	Mortalidad	Morbilidad	Supervivencia 1 año, %	Supervivencia 3 años, %	Supervivencia 5 años, %	Supervivencia 10 años, %	SLE 1 año, %	SLE 3 años, %	SLE 5 años, %
Rosen et al ²	1992	280	4%			47%	25%				
Gayowski et al ³	1994	204	0%		91%	43%	32%				
Scheele et al ⁴	1995	496	5%	22%		41%	33%	24%			34%
Nordlinger et al ⁵	1996	1568	2.3%			44%	28%			35%	23%
Taylor et al ⁶	1997	123					34%				
Jamison et al ⁷	1997	280	4%		84%		27%	20%			
Bakalakos et al ⁸	1998	301	1.1%	17%			28.8%				
Cady et al ⁹	1998	244	3.6%	16%			20%				
Fong et al ¹⁰	1999	1001	2.8%	31%	89%	57%	37%	22%			
Ambiru et al ¹¹	1999	168	3.5%			42%	26%				
Iwatsuki et al ¹²	1999	305	0%	8.2%			32.3%				
Nagashima et al ¹³	1999	63			87.8%	55.2%	47.3%				
Seifert et al ¹⁴	2000	120	5.8%	28.3%			31%				
Minagawa et al ¹⁵	2000	235	0%			51%	38%	26%		30%	26%
Figueras et al ¹⁶	2001	235	4%	37%	79%	71%	37%				
Jaeck et al ¹⁷	2002	221	0%	35.5%	85%	56%	42%				
Choti et al ¹⁸	2002	226		18.6%		57%	40%	26%		63%	28%
Ercolani et al ¹⁹	2002	245	0.8%			53%	34%				
Laurent et al ²⁰	2003	311	3%	30%		53%	36%				21%
Abdalla et al ²¹	2004	190				73%	58%			40%	32%
Adam et al ²²	2004	335				66%	48%	30%		30%	22%
Fernández et al ²³	2004	100	1%			66%	59%			35%	35%
Mutsaerts et al ²⁴	2005	102					29%				
Pawlik et al ²⁵	2005	557			97%	74%	58%				

^{*}Fuente: Modificada de Capussotti L et al. Resulst of surgery and prognostic factors. En: Surgical treatment of colorectal liver metastases. Capussotti L, editor; Italia: Springer-Verlag. 2011. p. 56-59.

Tratamiento quirúrgico de pacientes con metástasis hepáticas de cáncer colorrectal en un hospital de tercer nivel. Estudio de los factores pronósticos sobre la supervivencia

Autor Referencia Bibliográfica	Año	Casos, n	Mortalidad	Morbilidad	Supervivencia 1 año, %	Supervivencia 3 años, %	Supervivencia 5 años, %	Supervivencia 10 años, %	SLE 1 año, %	SLE 3 años, %	SLE 5 años, %
Belev et al ²⁶	2006	29	2.2%	15.9%							
Tanaka et al ²⁷	2007	156			85.9%	54.4%	42%		53%	26.2%	23%
Figueras et al ²⁸	2007	501			88%	67%	45%	36%			
Tamandl et al ²⁹	2007	200	0%	10%							
Cummings et al ³⁰	2007	833	4.3%	31.9%			32.8%				
Shah et al ³¹	2007	841	3%		88%	59%	43%				
Jonas et al ³²	2007	660	1.5%				37%	23%			29%
Ahmad et al ³³	2007	64					53%				
Abdalla et al ³⁴	2007	540	1%	28%			58%				44%
Malik et al ³⁵	2007	700				62%	45%			39%	31%
White et al ³⁶	2007	30					58%				
Tomlinson et al ³⁷	2007	612						16.6%			
Zakaria et al ³⁸	2007	662					37%				
Lee et al ³⁹	2008	116					65.7%				30.1%
Rees et al ⁴⁰	2008	929	1.5%	25.9%			36%	23%			24%
Viganò et al ⁴¹	2008	125				42%	23%	16%		28.7%	17%
De Jong et al ⁴²	2009	1669					47.3%			38%	30%
Martí et al ⁴³	2009	189	1.7%	45.8%	91%	54%	47%				
House et al44	2010	1600	1%			63%	44%			37%	30%
Borrego-Estella et al ⁴⁵	2010	100	0%	34%	92%	48%	30%		85%	42%	24%
Chua et al ⁴⁶	2011	455					34%	25%			
Lendoire et al ⁴⁷	2011	89	0%	32.6%	90%	55%	39%				
LiverMetSurvey ⁴⁸	2012	15509	2.8%	28.8%	91%	60%	42%	26%			

I.1.- CÁNCER COLORRECTAL

I.1.1.- EPIDEMIOLOGÍA

A nivel mundial, el cáncer colorrectal (CCR) es el tercero en frecuencia en el sexo masculino en países desarrollados (tras los tumores de pulmón y próstata), y el segundo en el sexo femenino (tras el cáncer de mama), con una incidencia aproximada de 1235000 casos al año en todo el mundo (663000 hombres, 10% del total de tumores malignos; y 571000 mujeres, 9.4% del total de tumores malignos), representando de forma global alrededor del 9.8% de todos los tumores malignos diagnosticados. El CCR es el cuarto cáncer más letal tras el cáncer de pulmón, la totalidad de los tumores hepáticos y el cáncer de estómago, con un número de muertes cada año que supera las 609000 (en hombres 320000, 7.6% del total de muertes por cáncer; 288000 en mujeres de, 8.2% del total) y equivale al 8.1% de muertes por cáncer. Presenta una prevalencia estimada a 5 años de más de 3260000 casos. Más del 60% de los casos tienen lugar en países desarrollados^{70,71}.

En la Unión Europea, el CCR es el tercero en frecuencia entre los hombres (tras los tumores próstata y pulmón) y el segundo entre las mujeres (tras el cáncer de mama), con una incidencia aproximada de 334000 de casos al año (182600 hombres, 13.7% del total; y 151400 mujeres, 13.5% del total), representando alrededor del 13.7% de todos los tumores malignos diagnosticados en la UE. El CCR provoca un número de muertes cada año que supera las 149150 (en hombres 80150, 11.6% del total; y en mujeres de 69000, 12.8% del total) y equivale al 12.1% de muertes por cáncer. Presenta una prevalencia estimada a 5 años de más de 924800 casos. No obstante, considerando ambos sexos, es el cáncer más frecuente en la UE y también en nuestro país^{70,71}.

En España, el CCR es el tercero en frecuencia en el sexo masculino en países desarrollados (tras los tumores próstata y pulmón), y el segundo del sexo femenino (tras el cáncer de mama), con una incidencia aproximada de 28550 casos al año (16670 hombres, 13.9% del total; y 11880 mujeres, 15.4% del total), representando alrededor del 14.5% de todos los tumores malignos diagnosticados en nuestro país. La incidencia en nuestro país, se puede considerar alta en ambos sexos; sin embargo en un contexto exclusivamente europeo, se puede considerar media-baja. Dentro del CCR, el cáncer de colon (CC) representa un 60% en los hombres y un 70% en las mujeres y el cáncer de recto (CR), un 40% en los hombres y un 30% en las mujeres^{70,71}.

El CCR en España provoca un número de muertes cada año que supera las 28550 (en hombres 8310, un 12.7% del total; y en mujeres de 5990, 15.6% del total) y equivale al 14.5% de muertes por cáncer. Presenta una prevalencia estimada a 5 años de más de 79430 casos^{70,71}.

La edad promedio de presentación del cáncer de colon es de 68 años en los hombres y de 70 años en las mujeres, en el caso del cáncer de recto es de 69 años para los hombres y de 70 años para las mujeres.

Se considera CR aquel cuyo extremo distal esté localizado a menos de 12 cm. del anillo anal por colonoscopia a excepción de que se observe que el tumor se encuentre por encima de la reflexión peritoneal durante el acto quirúrgico^{67,72}.

El CC, cuando se presenta como enfermedad localizada en el intestino, tiene una elevada tasa de curación (50%) con el tratamiento quirúrgico radical. La recurrencia de la enfermedad después de la cirugía radical constituye el problema más grave, siendo en la mayoría de los pacientes la causa de la muerte. El pronóstico del CC viene determinado principalmente por el grado de penetración tumoral en la pared del colon y por la afectación o no de los ganglios linfáticos regionales, así como la presencia o no de metástasis, constituyendo estos tres factores la base de la clasificación de estadificación TNM (ver Anexos II y III)^{72, 73}.

Otros factores pronósticos adversos son la presencia de perforación o/y oclusión intestinal y los niveles preoperatorios elevados del antígeno carcinoembrionario (CEA). Se han evaluado otros factores pronósticos, como la pérdida alélica del cromosoma 18q o la expresión de la enzima timidilato sintetasa, aunque no se han validado en estudios prospectivos. La inestabilidad de microsatélites se ha asociado con una supervivencia superior en los pacientes afectados de CCR⁷².

El CR, cuando se presenta como enfermedad localizada tiene, al igual que el CC, una elevada tasa de curación (45%) con tratamiento quirúrgico radical. La mayor limitación de la radicalidad quirúrgica viene determinada por la siutuación de la pelvis ósea que impide en muchas ocasiones obtener márgenes de resección quirúrgica amplios^{72,73}.

La recurrencia de la enfermedad, tanto a nivel local (debido a su situación anatómica, lo que conlleva una mayor tasa de recidiva por afectación del extremo radial de resección) como a distancia, constituye el problema más grave, siendo en la mayoría de los pacientes la causa de muerte^{72,73}.

Hay grupos de población con una incidencia superior de CCR. Estos grupos de riesgo incluyen pacientes con condiciones hereditarias como la poliposis adenomatosa familiar, el CCR hereditario no asociado a poliposis y la colitis ulcerosa. Las situaciones anteriores representan un 5% de los tumores colorrectales^{72, 73}. Los CCR hereditarios no polipósicos (Síndrome de Lynch), en los que existe una inestabilidad de microsatélites, se asocian generalmente a series de individuos más jóvenes⁷².

Otras situaciones de riesgo para el desarrollo de CCR son los antecedentes personales de adenomas o CCR, historia familiar de primer grado de adenoma o CCR o una historia personal de cáncer de mama, ovario o endometrio, estando éstos últimos relacionados con el CCR hereditario no polipósico, según lo descrito por los criterios de Bethesda (incluyen criterios de Amsterdam) (ver Anexo III). Se aconseja remitir a estos pacientes a una Unidad de Consejo Genético específico^{72,73}.

I.1.2.- SEGUIMIENTO POSTOPERATORIO EN EL CÁNCER DE COLON Y RECTO NO METASTÁSICO RESECADO CON FINALIDAD RADICAL

En la actualidad, está universalmente aceptado que la vigilancia sistemática de los enfermos con CCR esporádico no metastásico después de una intervención con intención radical favorece la detección precoz de la recidiva neoplásica y de lesiones metacrónicas en un estadio inicial susceptible de tratamiento, aumentando así su supervivencia⁷²⁻⁷⁴.

Sin embargo, se desconoce cuál es la estrategia de seguimiento más adecuada, tanto en relación con las exploraciones que ésta debe incluir como con la periodicidad de las mismas⁷²⁻⁷⁴.

El grupo de expertos de la Sociedad Americana de Oncología Clínica considera que, en estos pacientes, existe evidencia suficiente para recomendar la monitorización de los niveles séricos de CEA cada 2-3 meses durante un periodo de dos años o más después de la intervención (Nivel de evidencia III; Grado de recomendación C), así como la realización de una colonoscopia durante el primer año y después cada 3-5 años para detectar posibles lesiones metacrónicas (Nivel de evidencia II; Grado de recomendación B)⁶⁷.

Por otra parte, a pesar de que no hay datos suficientes para recomendarla, en nuestro hospital, se define como opción de consenso la realización de controles clínicos (anamnesis y exploración física) y pruebas de imagen abdominal como la ecografía en alternancia con la TC toraco-abdomino-pélvica (Nivel de evidencia III; Grado de recomendación C), cada 3-6 meses durante los 3 primeros años, y de forma anual hasta los 5 años tras la resección quirúrgica (ver Anexo IV, donde se expone la hoja de seguimiento postoperatorio que actualmente se aplica en la clínica diaria a todos los pacientes intervenidos de CCR)^{67, 74}.

Los pacientes que pertenecen a determinados grupos de riesgo, como el CCR hereditario no polipósico, la poliposis adenomatosa familiar o la enfermedad inflamatoria intestinal, entre otros, pueden beneficiarse de estrategias de vigilancia más estrecha mediante la realización de colonoscopias con intervalos de tiempo más cortos^{67,72-74}.

Otras exploraciones periódicas como radiografía de tórax, pruebas de función hepática, etc, se consideran opcionales (ver Anexo II)^{67,72-74}.

I.2.- METÁSTASIS HEPÁTICAS DE CANCER COLORRECTAL

I.2.1.- SITUACIÓN ACTUAL

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 estómago⁷⁰. En términos absolutos, las MH son los tumores malignos más frecuentes del hígado⁷⁰.

El compromiso metastásico más frecuente del CCR, después de la invasión ganglionar, es el del hígado y el 50% de las metástasis del CCR se encuentran exclusivamente en el hígado ^{37, 66}. El CCR es el cánceer más frecuente del aparato digestivo en nuestro medio (considerando ambos sexos) ^{70, 71}, 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) ^{49, 61, 62, 65}.

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 contigüidad⁷². 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 organismo⁷².

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)^{49, 51, 53, 57, 60, 61}.

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%)^{28, 49, 53, 57, 58, 64, 66}, 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^{52,66}.

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 (Nivel de evidencia III; Grado de recomendación C)^{16, 28, 50, 56, 60}.

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 (Nivel de evidencia II; Grado de recomendación B)^{16, 28, 50, 51, 57, 60, 67}. 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^{53, 60}.

La historia natural de los pacientes con MHCCR está bien documentada y ningún paciente de estas características que no se someta a una intervención quirúrgica sobrevive a los 5 años del diagnóstico (supervivencia media 6-18 meses)^{16, 28, 37, 43, 60, 64}. El papel de la cirugía paliativa en las MHCCR ha quedado relegado, ya que los pacientes en los que se realiza una cirugía con resección incompleta presentan las mismas cifras de supervivencia que los pacientes con MHCCR no operados⁶⁶.

El protagonismo de la cirugía en el tratamiento de las MHCCR es un capítulo cerrado a cualquier debate; así lo demostraron Wilson y Adson en el año 1976⁷⁵, quienes observaron en una serie de pacientes con MHCCR resecables no operados por diferentes motivos, una supervivencia media de 21 meses para las metástasis únicas y de 15 meses para las metástasis múltiples, con supervivencia cero a los 5 años (en su propia serie de MHCCR resecadas presentaron una supervivencia del 28% a los 5 años)⁵².

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%²⁻⁴⁹ (elevando esta cifra hasta el 70% para MHCCR únicas en algunas series)^{34, 36, 39, 59}.

El objetivo de mejorar los índices de supervivencia y conseguir índices de operabilidad y resecabilidad más altos, se basa en un tratamiento multidisciplinario (Nivel de evidencia II; Grado de recomendación B)^{16, 28, 50, 51, 53, 54, 57, 60, 69}: 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^{28, 50, 51, 55, 58}.

Los criterios "clásicos" de irresecabilidad de las MHCCR descritos por Ekberg et al⁷⁶ 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 morbimortalidad postoperatoria e incrementan la supervivencia de los pacientes sometidos a una resección de MHCCR (Nivel de evidencia II; Grado de recomendación B)^{28, 50, 51, 53, 54, 57, 60, 67, 69}. 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, anestesistas, 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 ^{43, 51, 52, 54, 55, 58, 59, 64}. 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 terapeúticas que ya serán expuestas posteriormente, pueden rescatar para resección hasta un 15-30% de los casos

considerados inicialmente como irresacables 16, 28, 43, 51, 52, 54, 55, 58, 61-66. 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 (Nivel de evidencia II; Grado de recomendación B) 50, 67.

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^{50, 53, 57, 58}.
- 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^{28, 52}. Este alto porcentaje de pacientes con lesiones irresecables y supervivencia inferior a 2 años (supervivencia media 20 meses)¹⁶ 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.)^{52, 57, 58, 61}.
- 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% ^{2, 43, 48}.
- Finalmente, el 50-75% de los pacientes con MHCCR resecadas 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^{16, 27, 37, 43, 50, 52, 57, 64, 66}.

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 morbimortalidad 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 (Nivel de evidencia II; Grado de recomendación B)^{50, 67}. 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.

I.2.2.- DIAGNÓSTICO Y ESTADIFICACIÓN DE LAS MHCCR

I.2.2.1.- Estudios iniciales en el paciente con MHCCR

En la práctica clínica convencional ante la sospecha de MHCCR, se debe solicitar sistemáticamente en todos los pacientes pruebas de función hepática que incluyen determinación de transaminasas, bilirrubina, enzimas de colostasis, factores de coagulación, etc. Las pruebas de función hepática sirven para detectar la enfermedad, tratar de establecer y perfilar el diagnóstico exacto, estimar la severidad del mismo y evaluar el tratamiento. Sin embargo, una de las características del hígado es su importante reserva funcional, por lo que el diagnóstico clínico de algunas hepatopatías se realiza de forma tardía⁷⁷.

Además de las pruebas de función hepática, actualmente la evaluación preoperatoria para la resección hepática debe incluir, exploración clínica, determinación del antígeno carcinoembrionario (CEA), radiografía de tórax, colonoscopia (si no la tiene realizada en los 6 meses previos) y una prueba de imagen como método de estadificación de las MH (número de nódulos, diámetro, relación con las estructuras vasculares, etc.), metástasis ganglionares, peritoneales y conocer la existencia de lesiones hepáticas benignas que puedan ser confundidas con metástasis durante el seguimiento 16, 28, 50, 53, 57, 67, 77.

La determinación aislada de los niveles de marcadores tumorales no es suficiente para el diagnóstico específico porque pueden elevarse en enfermedades no neoplásicas, no se encuentran en concentraciones elevadas en todos los casos de CCR/MHCCR (especialmente en los estadios precoces de la enfermedad) y no son específicos (por lo que sus niveles pueden alterarse en más de un tipo de tumor). No obstante, su contribución al diagnóstico y tratamiento del paciente oncológico es muy significativa, por lo que el estudio de estos marcadores constituye un campo activo de investigación en constante desarrollo. En combinación con las adecuadas pruebas de imagen, la determinación de estos marcadores proporciona la máxima eficacia en el momento actual^{56, 74, 77}. Los marcadores tumorales constituyen asimismo, un parámetro adecuado para la evaluación de la respuesta terapéutica y el seguimiento de los pacientes con tumores hepáticos^{67, 77}.

En las MHCCR, el nivel sérico de CEA es un factor pronóstico significativo de supervivencia a largo plazo^{56, 77}. Para López et al⁷⁸, cifras muy elevadas de CEA se correlacionan con un volumen tumoral grande orientando hacia una alta agresividad biológica tumoral. Su normalización tras la QT neo/adyuvante o tras la cirugía es un factor de buen pronóstico.

I.2.2.2.- Estudios de imagen en el paciente con MHCCR

Actualmente, las imágenes radiológicas obtenidas con ecografía, tomografía computarizada (TC) y resonancia magnética (RM) proporcionan una excelente resolución espacial de las estructuras abdominales. Estas técnicas se han convertido en una herramienta esencial en el diagnóstico, estadificación, valoración de la respuesta al tratamiento y seguimiento de las neoplasias abdominales (entre las que se incluyen las MHCCR) sin necesidad de llevar a cabo procedimientos invasivos⁷⁹⁻⁸².

Es evidente que el diagnóstico precoz y la estadificación preoperatoria son factores fundamentales para decidir si un paciente es candidato a cirugía y, en el caso de que sea operado, que la enfermedad sea completamente resecable⁷⁹⁻⁸².

Para el diagnóstico de extensión intrahepática en los pacientes con MHCCR (número de nódulos, tamaño, relación con pedículos portales y venas suprahepáticas, etc.) la exploración más sensible, específica y coste-efectiva es la TC en fase portal y de equilibrio, en la que es fundamental para aumentar su sensibilidad, el volumen y el débito de inyección de contraste. Para la exclusión de enfermedad extrahepática debe practicarse TC torácica (no obstante, la presencia de metástasis pulmonares resecables no es contraindicación para la cirugía hepática). La RM complementa o sustituye a la TC en pacientes con marcada esteatosis hepática, en los pacientes que han recibido QT neoadyuvante y en alérgicos al contraste yodado. Dada la baja incidencia de metástasis óseas, muchos grupos no consideran necesaria la práctica sistemática de gammagrafía ósea⁷⁹⁻⁸².

Aunque todas estas exploraciones tienen una sensibilidad y especificidad muy altas, para el diagnóstico de extensión hepática (y poder determinar así la mejor opción de tratamiento), su fiabilidad para el diagnóstico de la enfermedad extrahepática a distancia es baja (ver Tabla 2). La TC por emisión de positrones (PET) es un método muy sensible y específico para el diagnóstico de la enfermedad extrahepática y la recidiva después del tratamiento quirúrgico. No obstante, es una exploración costosa y habría que definir muy bien en qué pacientes estaría indicada su realización. Tampoco está establecido si la mayor sensibilidad y especificidad de la PET para el diagnóstico de la enfermedad extrahepática podría evitar tratamientos quirúrgicos innecesarios ni cuál es la eficacia de esta exploración comparada con su coste. En este aspecto hay que mencionar el equipo híbrido PET-TC, que combina la PET con una TC helicoidal multicorte 83,84.

Como se ha expuesto con anterioridad, la supervivencia media a los 5 años de los pacientes intervenidos de MHCCR no ha registrado grandes variaciones y se ha establecido en torno al 20-60%. Ello se debe, entre otras causas, a que el éxito de esta cirugía depende en gran parte de la precisión del estudio de extensión preoperatorio. En un análisis retrospectivo de una serie de 506 pacientes, Elias et al⁸⁵ observaron que, al menos en un 30% de las laparotomías se descubre nueva enfermedad tumoral intrahepática o extrahepática. Por otra parte, después de una resección hepática aparentemente curativa, se produce una recidiva tumoral intrahepática o extrahepática en el 50-60% de los casos durante los primeros 3 años. Esta observación indica que, con frecuencia, hay enfermedad tumoral no identificada en el estudio preoperatorio habitual que incluye TC o/y RM. Un conocimiento más preciso de la extensión tumoral permitiría evitar reseciones hepáticas innecesarias y, en algunos casos, tratar simultáneamente más de una localización tumoral, con lo que podrían evitarse falsas recidivas precoces⁸³.

I.2.2.2.1.- Ecografía preoperatoria

La ecografía (con transductores de 3.5 MHz, modo B) es el método de exploración hepática más rápido, realizado a tiempo real, accesible y de bajo coste. Es una técnica no invasíva que, junto con las determinaciones de laboratorio, debe realizarse en todo paciente con sospecha de enfermedad hepática^{51, 79-82, 86}. Además de ser una exploración muy útil en el seguimiento de pacientes oncológicos que pueden desarrollar MH, la ecografía permite determinar con una elevada sensibilidad la naturaleza (líquido, sólido, etc.) de cualquier lesión hepática^{51, 79-82, 86}.

Se utilizan transductores de 3.5 MHz en modo B. A sus altas prestaciones como método diagnóstico de patología hepática, se une la posibilidad de efectuar punciones dirigidas con rapidez y seguridady además permite la valoración de la vascularización hepática mediante ecodoppler.

La multiplicidad de las lesiones y la presencia de un halo hipoecoico periférico son características que sugieren un origen metastásico, aunque no son hallazgos patognomónicos.

I.2.2.2.2.- CEUS (Contrast enhanced ultrasound)

Es una modalidad ecográfica en la que se administran, a través de una vía periférica, microesferas de 2.5 micras de diámetro con un contraste intravascular (Lipiodol[®], Sonovue[®], Sonazoid[®], etc.). Dada la hipervascularización de las MH respecto al parénquima sano, con la administración de contraste se detectan y caracterizan mejor las lesiones, complementando la ECO convencional y aumentando su sensibilidad. El tiempo de exploración es de 3 a 6 minutos⁸².

Es particularmente útil en la caracterización de lesiones hepáticas focales (pre e intraoperatoriamente), en el seguimiento tras RF, TACE, PVE/PVL y en el control de las MH tras QT con antiangiogénicos. Este procedimiento no irradia, no es neurotóxico, la reacción alérgica es excepcional y es una exloración bien tolerada. Sin embargo, el precio del contraste es elevado y no es aconsejable su uso en pacientes con patología cardiorrespiratoria severa asociada^{79,82}.

Presenta varias fases: arterial (entre los 15 y 35 seg. de la administración de contraste), venosa-portal (entre los 40 y 120 seg. de la administración de contraste), y tardía (>120 seg. del inicio de la inyección). Las MHCCR presentan un lavado o "wash out" del contraste en la fase venosa-portal volviéndose hipoecogénicas (incluso anecogénicas en fase tardía) en relación al parénquima hepático⁸².

I.2.2.2.3.- Tomografía computarizada helicoidal multicorona (MDTC)

La TC helicoidal preoperatoria, tiene como objetivos descartar la presencia de enfermedad extrahepática, conocer el número, tamaño y localización de las metástasis y planear el tipo de resección más adecuada. Así, la TC helicoidal, es el método con mayor fiabilidad diagnóstica para la evaluación de las MH. Permite obtener de igual modo, datos volumétricos de todo el territorio anatómico (ventaja de suma importancia si se pretende realizar una hepatectomía ampliada y se realizan técnicas de hipertrofia hepática) y no sólo secciones transversales como con la TC convencional 80-82, 86.

La TC helicoidal tiene una gran fiabilidad diagnóstica con una sensibilidad superior al 90%, una especificidad aproximada del 85% y un valor predictivo positivo superior al 90% (ver Tablas 2 y 3). El estudio por MDTC se puede complementar con reconstrucciones 3D, mejorando la detección de lesiones pequeñas menores de 1-2 cm. 80-82, 86.

La capacidad de combinar una rápida adquisición de las imágenes junto con la optimización de la administración de contraste y la utilización de colimación más fina, han hecho que la TC se haya convertido en la piedra angular del diagnóstico de procesos tumorales del hígado. Las unidades TC deben realizar un mínimo de dos fases, con 40-64 coronas, colimación fina (3-5 mm.) y un "pitch" (cociente colimación/traslación)<2. El estudio por MDTC debe ser multifásico, incluyendo una fase arterial (entre los 5 y 35 seg. de la administración de contraste), una fase portal precoz (entre los 55 y 90 seg. de la administración de contraste), y una fase portal tardía de equilibrio-retardada (>120 seg. del inicio de la inyección)^{80-82, 86}.

En el estudio preoperatorio de las MHCCR es necesario realizar una TC en fase portal y de equilibrio. Es imprescindible una inyección adecuada del contraste con un débito alto (3-5 ml./seg.) y dosis altas de contraste (150-180 ml.), para obtener imágenes de alta calidad porque en el hígado, la diferencia de densidad intrínseca entre el parénquima hepático y la mayoría de lesiones tumorales es muy pequeña y generalmente es necesario administrar contraste endovenoso para aumentar estas diferencias de densidad. Sin embargo, otros factores como la dosis total de yodo administrado son también importantes. Es decir, cuanto mayor sea la dosis de contraste administrada, mayor será la captación de contraste del parénquima hepático y, por consiguiente, aumentarán las diferencias de densidad entre el parénquima hepático normal y las lesiones focales, lo cual tendrá como consecuencia una detección más precisa de las mismas. Una inyección más rápida de contraste aumentará también el pico de captación hepática 80-82, 86.

Gracias a su gran velocidad de exploración la TC permite estudiar el hígado sucesivamente en fase arterial (FA) y en fase portal (FP). Esto es lo que se conoce como TC helicoidal bifásico y su capacidad de detección de las lesiones focales se basa en las diferencias de densidad entre la lesión focal y el resto del parénquima. Si además realizamos reconstrucciones vasculares en ambas fases, podremos evitar la realización de exploraciones cruentas como la arteriografía 80-82, 86.

Por tanto, si el estudio es sólo en fase venosa-portal (estudio de MHCCR), un débito de inyección de 3 ml/seg. es suficiente, pero si el estudio es bifásico, aterial y venoso-portal (estudio de HCC), el débito de inyección deberá ser alto (5 ml/seg) para separar las dos fases. En el estudio con TC, las MH se observan en fase portal (o tardía) como lesiones hipodensas con respecto al parénquima normal, con una captación periférica y continua de contaste y rodeadas de un halo hipodenso, pero su semiología puede ser muy variable en función de la vascularización y del tipo de protocolo de inyección de contraste (un 10-15% pueden presentar realce periférico como los hemangiomas, calcificaciones, zonas necróticas heterogéneas o un comportamiento radiológico no habitual) 80-82, 86.

TABLA 2.- Sensibilidad y especificidad de las diferentes pruebas de imagen en los pacientes con MHCCR según el metanálisis de Floriani et al*.

	Por Paciente		Por Lesión	
	Sensibilidad	Especificidad	Sensibilidad	Especificidad
US	63% (25-87%)	97.6% (95-100%)	86.3%	
TC	74.8% (48.4-100%)	95.6% (80-100%)	82.6% (60-100%)	82.6% (60-100%)
RM	81.1% (64.3-100%)	97.2% (90.6-98.4%)	86.3% (64.3-100%)	87.2% (81.3-90.5%)
FDG-PET	93.8% (77.8-100%)	98.7% (96-100%)	86% (53.5-95.5%)	97.2% (80-98.7%)

Tratamiento quirúrgico de pacientes con metástasis hepáticas de cáncer colorrectal en un hospital de tercer nivel. Estudio de los factores pronósticos sobre la supervivencia

^{*}Fuente: Floriani I, Torri V, Rulli E et al. Performance of imaging modalities in diagnosis of liver metastases from colorectal cancer: a sistematic review and meta-analysis. J Magn Reson Imaging; 2010; 31: 19-31. Citado por Capussotti L et al. Diagnosis and staging. En: Surgical treatment of colorectal liver metastases. Capussotti L, editor; Italia: Springer-Verlag. 2011. p. 17.

I.2.2.2.4.- Resonancia magnética

La RM con gadolinio (Gd-enhanced MRI) es la exploración de elección en pacientes con antecedentes de reacciones adversas severas al contraste yodado, esteatosis hepática o infiltración grasa focal, en casos con dudas diagnósticas no resueltas mediante TC y la determinación de la extensión intrahepática de las MHCCR en pacientes que han recibido QT neoadyuvante (algunos quimioterápicos inducen entre otras alteraciones hepáticas similares a la esteatosis, modificando la densidad del parénquima hepático normal)⁸⁰⁻⁸².

Generalmente, las MHCCR son hipointensas en secuencias T1 y ligeramente hiperintensas en T2, por lo que se emplean secuencias T1-eco de gradiente dual en fase y en oposición de fase, secuencias T2 con supresión de grasa y secuencias T1-eco de gradiente dinámico (2D ó 3D) tras inyección de gadolinio (15 ml. a 2 ml/seg). La adquisición de imágenes generalmente es multifásica en fase arterial portal y de equilibrio. Tras la administración del contraste, la apariencia de las MHCCR es muy similar a la que presentan en la TC⁸⁰⁻⁸².

La utilización de contrastes hepatoespecíficos con eliminación biliar ferromagnéticos-captación por hepatocitos (captación hepatocitaria-células Kuppfer y eliminación biliar) (Ferrumox®- Endorem® o SPIO-enhanced MRI), o de manganeso-captación por células Kuppfer (Teslascan®-Mangafodipir® o Mn-enhanced MRI), consiguen resultados similares o incluso superiores a la TC en la detección de lesiones <1 cm. y a la FDG-PET en todo tipo de lesiones (ver Tabla 3). El contraste no es captado por las MH que presentan un marcado comportamiento hipointenso en comparación con la hiperintensidad del parénquima circundante⁸⁰⁻⁸².

TABLA 3.- Sensibilidad y especificidad de la MnDpDp MRI y del FGD-PET en el diagnóstico de los pacientes con MHCCR, según Sahani et al*.

	Por Paciente		Por Lesión	
	Sensibilidad	Especificidad	Sensibilidad	Especificidad
MnDpDp-RM	96.6%	97.7%	81.4%	75.5%
FDG-PET	93.3%	85.3% (80-98.7%)	67%	64.1% (80-98.7%)

La MRI diagnosticó más MH que el FDG-PET (p<0.05); las 33 lesiones <1 cm. confirmadas por el la prueba de referencia estándar fueron identificadas por MRI, mientras que sólo 12 se detectaron a través del FDG-PET.

-

^{*}Fuente: Sahani D, Metha A, Blake M et al. *Preoperative hepatic vascular evaluation with CT and MR angiography: implications for surgery.* Radiographics. 2004; 24: 1367-80. Citado por Capussotti L et al. *Diagnosis and staging.* En: *Surgical treatment of colorectal liver metastases.* Capussotti L, editor; Italia: Springer-Verlag. 2011. p. 21.

I.2.2.2.5.- Tomografía por emisión de positrones

Desde hace varias décadas se sabe que muchos tumores presentan una tasa aumentada de utilización de glucosa. Esta característica ha permitido desarrollar una modalidad de técnica de imagen denominada tomografía por emisión de positrones (PET). La PET permite detectar el consumo glucídico aumentado de las células tumorales tras la inyección de un radiofármaco análogo de la glucosa denominado 2-18-F-fluoro-2-desoxiglucosa (FDG). Esta exploración podría ser un buen instrumento para complementar las exploraciones diagnósticas convencionales, mediante la detección de lesiones antes de que sean anatómicamente aparentes o la caracterización de lesiones dudosas 82-83.

Algunos estudios retrospectivos²³ y varios metanálisis⁸⁷⁻⁸⁸ afirman que esta exploración permite la detección de la enfermedad extrahepática en el 20-30% de los pacientes con MH consideradas resecables por estudio convencional, modificando así la conducta terapeútica. Algunos autores⁸⁸ consideran que deberían realizarse estudios prospectivos aleatorizados, para demostrar si la PET utilizada sistemáticamente es capaz de mejorar los resultados de supervivencia a largo plazo, al permitir una mejor selección de los pacientes y, posiblemente, un mejor tratamiento de la enfermedad tumoral. Fernández et al²³ comunicaron una supervivencia a los 5 años del 58% en 100 pacientes en cuyo estudio preoperatorio se realizó sistemáticamente una PET. Concluyen que el cribado con esta exploración es un factor fundamental para explicar estos excelentes resultados. Sin embargo, otras características de la serie, como una incidencia del 63% de metástasis hepáticas únicas, podría contribuir a explicar también estos buenos resultados. Malik et al⁸⁹ en el año 2007, sobre 134 pacientes, obtuvieron un 20% de casos con recidiva precoz. El factor pronóstico en el análisis multivariante de recidiva precoz, fue la presencia de ≥8 MH. Concluyen que estos pacientes, deben ser estudiados con PET.

Sin embargo, no todos los resultados publicados coinciden en las aportaciones de la PET (naturaleza retrospectiva de los estudios, la disparidad de diseños, la gran variedad de situaciones clínicas de los pacientes, captación del contraste por tejidos inflamatorios y hepatocitos normales, ubicación anatómica poco precisa, detección defectuosa en pacientes con QT neoadyuvante, etc.)⁸³. El efecto de la QT neoadyuvante en los resultados de la PET fue el objeto de una publicación del Memorial Sloan-Kettering Cancer Center⁹⁰, en la se expone que la administración reciente de QT aumenta la tasa de MH no detectadas del 23 al 37% y que lesiones de hasta 3.2 cm. pueden quedar sin diagnosticar. La explicación se encuentra, probablemente, en una reducción de las células viables, así como de los transportadores de glucosa en las células tumorales.

I.2.2.2.6.- Equipo híbrido PET-TC

Este sistema combina la PET con una TC helicoidal multicorte que generalmente no tiene tantas coronas como la convencional. Las imágenes positivas en la PET se proyectan en la TC para obtener información simultánea funcional y anatómica, con una mejora evidente en el diagnóstico de extensión de la enfermedad, tanto en la caracterización como en la localización de las lesiones⁸³.

En la mayor parte de las publicaciones, incluido un reciente metanálisis de Patel et al⁸⁴ en 2011, queda patente la utilidad de la PET-TC en la detección de la enfermedad extrahepática.

De igual modo, es especialmente útil para detectar recidivas locales⁸³. Probablemente, la eficiencia de la PET-TC para diagnosticar una recidiva local aumenta en función de la estadificación del tumor primario. Podría considerarse ya como una exploración imprescindible en pacientes con tumores primarios avanzados en los que se planea realizar cirugía hepática. En caso de tumores primarios en estadio más precoz y tratados con una cirugía correctal, una PET-TC donde se observe una recidiva local debe contemplarse con precaución. Para Ramos et al⁸³, la utilización de la PET-TC produjo un cambio significativo beneficioso en la decisión terapéutica en el 6.4% de los casos y permitió tratar precozmente un segundo tumor no colorrectal. Para este grupo, la mayor eficiencia de la PET-TC, con respecto a las exploraciones convencionales, se obtiene en el diagnóstico de la recidiva local pélvica.

El uso rutinario de la PET/TC en la evaluación preoperatoria de pacientes con sospecha (por aumento en el valor de los marcadores tumorales, etc.) o certeza de la existencia de MHCCR es controvertido. De hecho, en el estudio de Ramos et al⁸³, la PET-TC no mejora los resultados de la estadificación hepática en comparación con la TC-RM, ya que presenta un número elevado de falsos negativos, especialmente cuando el paciente ha recibido QT neoadyuvante. No obstante, en el metanálisis de Patel et al⁸⁴, la sensibilidad y la especificidad de esta prueba son superiores a las de la TC y debe realizarse en aquellos pacientes de alto riesgo como los que presentan MHCCR múltiples, sincrónicas, etc. porque puede evitar una cirugía innecesaria.

I.2.3.- AVANCES EN CIRUGÍA HEPÁTICA

La situación anatómica del hígado lo convierte en un órgano singular de manera que el sistema porto-cava ejerce una función de filtro para la diseminación metastásica de los tumores colorrectales, por lo que en muchos casos la diseminación sistémica se limita al hígado. De esta forma, el tratamiento quirúrgico de las MHCCR puede llegar a ser curativo^{52,77}.

La elección de la técnica de resección se basa en el objetivo de conseguir un margen libre de tumor, conservando la mayor cantidad posible de parénquima hepático y con las mínimas pérdidas hemáticas. Las pérdidas hemáticas están relacionadas directamente con la morbilidad y la mortalidad postoperatorias, por lo que es necesario minimizarlas utilizando técnicas específicas como mantener la presión venosa central (PVC) por debajo de 4-5 mmHg.^{55, 56} durante la sección del parénquima hepático, la exclusión vascular hepática (maniobra de Pringle⁹¹ o exclusión vascular total sin clampaje de la cava) y el uso de técnicas de autotransfusión^{92, 93}. Es deseable, aunque no imprescindible, disponer de bisturí ultrasónico o armónico, coagulador monopolar, de adhesivos de fibrina o similares, etc.^{51, 55, 56, 81, 92}

La cirugía hepática ha progresado de forma paralela a los avances en otros ámbitos como el de la QT, la radiología, la anestesia, etc.^{55, 56, 58} Estas mejoras en la planificación y técnicas quirúrgicas son directamente responsables de la baja mortalidad hospitalaria^{55, 56, 58}. El riesgo asociado a la realización de una resección hepática por MHCCR ha disminuido en los centros hepatobiliares especializados, probablemente por debajo de las cifras observadas tras cirugía colorrectal^{51, 55, 56, 81, 92}. Si se cumplen los estándares de calidad actuales en el tratamiento de las MHCCR, las cifras de mortalidad deben ser inferiores al 5% con una una morbilidad por debajo del 20% en centros con gran casuística como es el nuestro^{29, 43, 49-55}.

Como se ha expuesto anteriormente, son varios los factores que han contribuido a la mejora de los resultados en los pacientes con MHCCR^{43, 51, 54, 55, 58-61, 63, 65, 66, 68}: mejor selección de los pacientes, mejores técnicas de imagen, nuevas líneas de QT neo y adyuvante, mejora de la técnicas radiológicas intervencionistas, quirúrgicas y anestésicas, mejor conocimiento de la anatomía quirúrgica del hígado, mayor experiencia de los equipos, desarrollo de nuevos aspectos técnicos (ligadura extrahepática de grandes vasos, embolización portal, etc.), nuevo instrumental auxiliar (ecografía intraoperatoria, etc.), mejores cuidados perioperatorios de los enfermos; etc.

Los tumores con una ubicación difícil (situados en íntima relación con estructuras vasculares o biliares vitales) pueden someterse a una resección segura gracias a la disponibilidad de complejos instrumentos como el bisturí ultrasónico, el coagulador monopolar y técnicas anestésicas como el mantenimiento de PVC en cifras <5 mmHg. consiguiendo un campo quirúrgico prácticamente isquémico. Con el uso rutinario de ecografía en el intraoperatorio, es posible localizar de forma precisa las lesiones hepáticas y planificar la resección⁸⁶. De esta forma se pueden resecar todas las lesiones posibles con un margen claro y, al mismo tiempo, preservar el máximo parénquima hepático posible^{51, 55, 56, 81, 93}.

Además, la edad de los pacientes y la complejidad de las enfermedades van en aumento, junto con los cambios asociados al síndrome de obstrucción sinusoidal (SOS) y la esteatohepatitis asociada a la QT⁹⁴⁻⁹⁷.

La experiencia del centro tiene una repercusión importante sobre el desenlace: la morbimortalidad en las resecciones hepáticas disminuye en razón inversa al número de casos realizados en el centro hospitalario^{51, 58, 81, 98}. Se ha demostrado en Estados Unidos que los pacientes sometidos a resección hepática en centros con un número elevado de intervenciones (>25 casos/año) por cáncer hepático no sólo da mejores resultados perioperatorios, sino también una tasa de supervivencia superior⁹⁹ a largo plazo. Esto mismo se observó en Europa¹⁰⁰ respecto a la correlación entre un número elevado de intervenciones quirúrgicas, la especialización del equipo quirúrgico y el desenlace clínico^{51, 58, 81}.

Como parte de estas mejoras quirúrgicas, hay que destacar algunas técnicas, pero comenzaremos con una breve reseña anatómica.

I.2.3.1.- Anatomía quirúrgica del hígado. Fundamentos de las resecciones hepáticas

Descripción de la segmentación hepática. Terminología de Brisbane

La cirugía hepática ha tenido un desarrollo exponencial en la segunda mitad del siglo XX. La descripción de la segmentación hepática hizo posible la realización de resecciones hepáticas cada vez más regladas, hasta llegar a la práctica de un gran número de hepatectomías para pacientes con patología tumoral cada vez más compleja¹⁰¹.

La aplicación de la ECOI para el estudio de la anatomía hepática por parte de los cirujanos japoneses, ha supuesto un paso importante y definitivo para la planificación de resecciones hepáticas de todo tipo. El cirujano debe conocer la anatomía hepática, tanto morfológica como funcionalmente, para poder planificar una resección segura sin complicaciones¹⁰¹.

En este apartado se describe la segmentación hepática junto con las nuevas terminologías sobre resecciones hepáticas descritas por el Comité científico de la Asociación Internacional de HPB, también conocida como clasificación de Brisbane¹⁰² (ver Anexo III).

La cirugía hepática moderna se fundamenta en la anatomía funcional hepática sistematizada por Couinaud¹⁰³ en 1957, basada en la distribución en el interior del hígado de los pedículos portales y las venas suprahepáticas (derecha, media e inferior).

La proyección vertical de las venas suprahepáticas divide el hígado en cuatro secciones: posterior derecha, anterior derecha, medial izquierda y lateral izquierda. Las fronteras anatómicas entre las cuatro secciones así definidas se denominan cisuras (cisura portal derecha, cisura sagital o media y cisura portal izquierda) y no se corresponden con las cisuras de la anatomía morfológica clásica. Su importancia radica en que se trata de líneas fundamentales para la penetración en el interior del parénquima durante una resección reglada¹⁰¹.

Si se traza un plano horizontal imaginario sobre el eje de la bifurcación portal, se observa cómo las cuatro secciones antes definidas se dividen en ocho segmentos, que componen la base de la anatomía funcional hepática¹⁰¹.

Cada segmento recibe una rama de la triada portal (formada por rama arterial, rama portal y conducto biliar) rodeada por una vaina de tejido conectivo, que es una prolongación de la cápsula de Glisson que rodea al hígado, de ahí la denominación de pedículo glissoniano 101.

La triada portal derecha se divide en una rama anterior y otra posterior (sectores anterior y posterior derechos), cada una de las cuales, a su vez, se bifurca en una rama superior y otra inferior (segmentos 8, 5, 7 y 6). El pedículo izquierdo se divide en tres ramas (una posterior y dos anteriores) (segmentos 2, 3 y 4) ¹⁰¹.

El segmento 1 se halla por detrás del hilio hepático, entre las venas porta y cava inferior y recibe vascularización tanto de la mitad derecha como de la mitad izquierda del hígado. Desde un punto de vista anatómico, se han descrito tres porciones¹⁰¹:

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

I.2.3.2.- Elección de la incisión

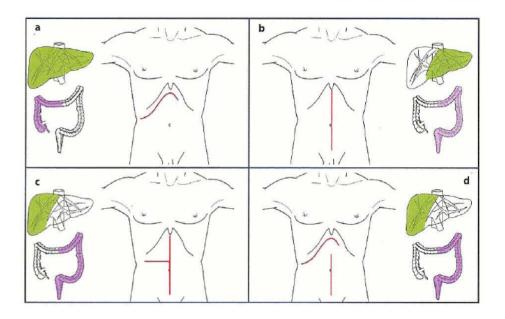
En pacientes con arco costal ancho se utiliza una incisión subcostal derecha sobrepasando la línea media y ampliándola hacia la izquierda. Esta incisión puede prolongarse por la línea media hacia el xifoides (incisión tipo "Mercedes"), sin que sea necesario ampliar estas incisiones al tórax ¹⁰⁴.

En pacientes con arco costal estrecho o muy delgados, se puede realizar una incisión media amplia que permite permite un buen acceso a la parte izquierda del hígado, pero inadecuada para los segmentos VI y sobre todo VII. Ésta es la razón por la que determinados grupos emplean una incisión en "J" descrita por Makuuchi, que permite adicionalmente una gran exposición tanto de la cava infrahepática como suprahepática. La incisión en "J" se puede practicar en los pacientes que han sido intervenidos de su CCR por línea media aprovechando ya el recorrido vertical de su anterior incisión ¹⁰⁴.

En el caso de las MHCCR sincrónicas, si se plantea la posibilidad de actuar en un mismo acto quirúrgico sobre el CCR y sobre las MHCCR, las posibilidades de incisión varían en función de la localización del CCR y de las MHCCR (ver Figura 1). Una incisión subcostal derecha permite la intervención sobre el CC situado en el colon derecho independientemente de la localización hepática; una incisión media permitiría trabajar sobre el CC situado en colon izquierdo y sobre el CR a la vez que permite una buena exposición del hemihígado izquierdo. Si la incisión de laparotomía media se amplia a una "T" derecha (incisión transversa supraumbilical derecha) o se prefiere realizar una incisión doble (subcostal derecha y media), se expone un campo quirúrgico adecuado para tratar el el CC situado en colon izquierdo y el CR junto con MH situadas en el hemihígado izquierdo que, en determinados pacientes delgados y longuilíneos, es suficiente para abordar el CCR y las MH de cualquier localización¹⁰⁴.

Como ya se desarrollará en el siguiente apartado, este tipo de incisiones se pueden combinar con el abordaje laparoscópico del CCR, utilizando la incisión del abordaje hepático para extraer la pieza del CCR¹⁰⁴.

FIGURA 1.- Incisiones quirúrgicas para el abordaje del CCR con MHCCR sincrónicas*.



Incisiones quirúrgicas (líneas rojas) de acuerdo con las localizaciones del CCR primario (área violeta) y de las MHCCR (área verde). (a)Una incisión subcostal derecha permite tratar el CC situado en el colon derecho independientemente de la localización hepática; (b) una incisión media permitiría trabajar sobre el CC situado en colon izquierdo y sobre el CR a la vez que permite una buena exposición del hemihígado izquierdo; (c) si la incisión de laparotomía media se amplia a una "T" derecha (incisión transversa supraumbilical derecha) o se prefiere realizar una incisión doble (subcostal derecha y media) (d), se expone un campo quirúrgico adecuado para tratar el el CC situado en colon izquierdo y el CR junto con MH situadas en el hemihígado izquierdo.

*Fuente: Capussotti L et al. Synchronous colorectal liver metastases. En: Surgical treatment of colorectal liver metastases. Capussotti L, editor; Italia: Springer-Verlag. 2011. p. 106.

Tratamiento quirúrgico de pacientes con metástasis hepáticas de cáncer colorrectal en un hospital de tercer nivel. Estudio de los factores pronósticos sobre la supervivencia

I.2.3.3.- Abordaje laparoscópico

Desde la década de los noventa, los procedimientos laparoscópicos se han aceptado para el tratamiento de diferentes enfermedades. La cirugía laparoscópica de los órganos sólidos, como el bazo, las glándulas suprarrenales o el riñón, se ha consolidado de forma clara. Sin embargo, no ha sido así en el caso del hígado. Esto se debe a que la cirugía hepática se considera, en general, técnicamente difícil y además existe la posibilidad de hemorragia grave que puede poner en peligro la vida del paciente, así como el teórico riesgo de la embolia gaseosa debida al neumoperitoneo. A pesar de todo ello y, en parte debido a la aparición de nuevas tecnologías aplicadas a los instrumentos laparoscópicos, un reducido grupo de cirujanos hepatobiliares se ha decidido a iniciar la cirugía hepática por vía laparoscópica¹⁰⁵.

La primera resección no anatómica hepática por laparoscopia se realizó en 1992, la primera resección anatómica en 1996 y la primera en España en el año 2000¹¹º⁶. Desde su inicio hasta la actualidad se han realizado más de 3000 resecciones hepáticas laparoscópicas en todo el mundo, se ha ido desarrollando la curva de aprendizaje y la mayoría de los grupos que la realizan, coinciden en señalar que la resección hepática laparoscópica estaría indicada en casos muy seleccionados como lesiones ≤5 cm., localizadas en la región anterior del lóbulo derecho (segmentos IVb, V y VI) o en el lóbulo izquierdo (segmentos laterales izquierdos II y III). En los segmentos I, IVa, VII y VIII, se considera que la dificultad es mayor debido al difícil acceso y a que estos segmentos poseen comunicaciones con las venas hepáticas y VCI^{93, 105-108}.

Los beneficios de la cirugía mínimamente invasiva respecto a la cirugía abierta están demostrados en una larga serie de procedimientos quirúrgicos: menor dolor postoperatorio, menor estancia hospitalaria, menor tamaño de las incisiones y una mejor recuperación de los pacientes con unos períodos de convalecencia más cortos 105-108. Sin embargo, actualmente la resección laparoscópica de las MHCCR es un tema más controvertido debido, entre otros aspectos, a la especialización requerida para realizar este tipo de cirugía y a los resultados oncológicos iniciales obtenidos por este abordaje (mayor número de implantes peritoneales, implantes tumorales en los orificios de los trócares, etc.). En lo que respecta a la especialización quien debe decidir sobre el abordaje laparoscópico en cirugía hepática es el propio cirujano hepático que posee los conocimientos necesarios para solucionar cualquier incidencia en caso de conversión a cirugía abierta y está formado en la utilización de técnicas básicas de cirugía hepática, como la ECOI que debe aplicarse igualmente en los procedimientos de cirugía hepática laparoscópica 105-108.

En relación a los resultados oncológicos, el uso de técnicas "non touch", manipulación de la pieza con bolsas, etc., ha llevado a que las series más actuales cuestionan a los resultados iniciales ^{105, 107}.

La aparición de nuevas tecnologías como el bisturí armónico-Ultracision[®], el sellado bipolar-Ligasure-Atlas[®], distintas sondas ecográficas laparoscópicas, terminales laparoscópicos de ablación local por RF, etc., permiten tratar hoy en día a un mayor número de pacientes, y aumentar el número de cirujanos que apliquen esta técnica de resección hepática por laparoscopia. Además, estos avances han permitido realizar resecciones hepáticas mayores con más seguridad, incluso algunos grupos han realizado hepatectomías para transplante hepático de donante vivo¹⁰⁵⁻¹⁰⁸.

En este contexto, cabe destacar que el grupo de Robles et al¹⁰⁷, ha añadido una variación a la cirugía laparoscópica, en la que se combina el abordaje laparoscópico con un handport (cirugía "hand assistance"), realizando una incisión transversa en el flanco derecho. El cirujano introduce su mano izquierda por el handport y realiza la movilización de todo el lóbulo derecho manejando los instrumentos de sección con la mano derecha. Adicionalmente a través de este handport se puede realizar ecografía intraoperatoria con sondas convencionales de mayor resolución que las empleadas por vía laparoscópica y permite además la palpación hepática.

Actualmente existen diferentes estudios retrospectivos pero no estudios prospectivos randomizados que comparan los resultados del abordaje laparoscópico con el convencional, debido los impedimentos existentes para conseguir una muestra amplia de pacientes, la gran variabilidad de técnicas empledas por los distintos grupos, la negativa de los pacientes a ser aleatorizados al grupo de una cirugía más invasiva, etc. No obstante, la técnica laparoscópica es factible siempre y cuando la estrategia oncológica no varíe y el objetivo sea la resección R0 (por ejemplo, en el caso concreto de los segmentos IVb y V, se debe tener especial cuidado en conseguir R0 del margen posterior que es de difícil acceso)¹⁰⁵⁻¹⁰⁸.

El índice de conversión a cirugía abierta es algo superior al 4% según diferentes series (en más del 80% de los casos debido a sangrado que no se puede resolver por laparoscopia) 105-108. En los datos referentes a morbimortalidad, la resección laparoscópica parece tener menor índice de complicaciones (menor pérdida hemática, menor índice de transfusión, menor estancia media, etc.) con cifras de mortalidad similares a las de la cirugía convencional, si bien muchos estudios carecen de criterios de inclusión claros a la hora de comparar los dos abordajes 105-108.

No cabe duda de la gran aceptación que tiene actualmente la cirugía por vía laparoscópica del CCR, por lo que las posibilidades de esta vía son tan amplias como planteamientos quirúrgicos proponga el equipo quirúrgico en el tratamiento del CCR y de las MHCCR. Este hecho permite combinar el tratamiento laparoscópico del CCR con el de las MHCCR ya sean metacrónicas o sincrónicas mediante un único abordaje laparoscópico de toda la enfermedad, o lo que más común y dada la poca experiencia existente hasta el momento, abordaje laparoscópico del CCR en combinación con el abordaje por vía abierta para las MHCCR¹⁰⁴.

En el caso de MHCCR metacrónicas, el abordaje del hígado puede ser totalmente laparoscópico ya sea one stage o two stage hepatectomy, tal y como se expondrá más adelante 104.

En el caso de las MHCCR sincrónicas y su posibilidad terapéutica en un solo acto quirúrgico (one stage resection o cirugía combinada CCR/MHCCR), en casos seleccionados podría realizarse por el mismo abordaje laparoscópico, sobre todo en colon sigmoide y recto donde la incisión por laparotomía sería o dual o de gran amplitud. En caso de realizar una hepatectomía por vía laparoscópica que requiera clampaje vascular del hilio hepático, el equipo quirúrgico debe tener en cuenta tanto el tipo de maniobra y como la duración de la misma, para minimizar el efecto sobre la futura anastomosis intestinal por el edema producido por el estasis venoso. De igual modo, en las MHCCR sincrónicas, la laparoscopia se puede utilizar en otras estrategias como la one stage resection o cirugía combinada CCR/MHCCR asociada a two stage hepatectomy (tal y como se ha comentado anteriormente para las MHCCR metacrónicas) o en un reverse approach-cirugía secuencial inversa CCR/MHCCR¹⁰⁴, tal y como se expondrá posteriormente.

I.2.3.4.- Ecografía intraoperatoria (ECOI)

El estudio preoperatorio mediante una prueba de imagen no invasiva, con un alto valor predictivo positivo y baja tasa de falsos positivos, junto con la toma de decisiones en sesiones multidisciplinarias regulares son claves para una correcta evaluación de los pacientes con MH para una mejor selección de los candidatos a cirugía curativa^{51, 55, 81, 82, 86, 93}.

La ECOI representa el primer paso en la cirugía hepática sin necesidad de movilización hepática, no obstante la sección del ligamento falciforme y la individualización previa del ligamento redondo permiten llevar a cabo, a través de la ECOI, la exploración de la bifurcación portal y de la confluencia de las VSH en la VCI. La ECOI se considera actualmente un estándar de calidad en la cirugía hepática con una sensibilidad y especificidad >90% y, a pesar de ser una técnica muy dependiente del explorador, es la que tiene mayor rendimiento diagnóstico, superior a la ecografía convencional, la TC helicoidal y la palpación. La ECOI detecta un 5-20% de las lesiones no detectadas por la TC helicoidal o no palpables y permite modificar la actitud quirúrgica planificada preoperatoriamente. Se necesita una sonda especial en forma de "T" de 5 ó 7.5 MHz. (o bien, se pueden utilizar terminales ecolaparoscópicos) que, asociada a tecnología doppler-color, permite estudiar el flujo vascular hepático tanto arterial como venoso^{51, 55, 81, 82, 86, 93}.

A pesar de los avances en las pruebas de imagen preoperatorias, la ECOI es de obligada ejecución en el acto quirúrgico debido a que permite la exploración de la anatomía hepática (reconociendo las VSH y su confluencia en la VCI, la horquilla portal, los pedículos segmentarios izquierdos-derechos, el pedículo hepático, diferentes anomalías vasculares, etc.). De igual modo, permite explorar el parénquima hepático y sus lesiones ocupantes de espacio (LOES), detectando el número exacto de MH y con una mejor caracterización de las lesiones en tamaño y relaciones anatómicas, lo que conlleva una mejor identificación del plano de transección para conseguir un adecuado margen quirúrgico (factor que como se verá posteriormente, condiciona el pronóstico de forma más determinante) y facilita la realización de ciertas técnicas quirúrgicas como la "hanging maneuver" (en tumores muy voluminosos localizados en el LHD), cirugía "conservadora" de parénquima (minimizando la insuficiencia hepática postoperatoria, facilitando las rehepatectomías en recidivas hepáticas, etc.)^{93,110}.

Distintas situaciones clínicas ponen de manifiesto la importancia del uso de la ECOI, como la presencia de MH en los segmentos III-IV cerca del ligamento falciforme, cuando el tumor entra en conflicto con alguna VSH y se plantea la posibilidad de no resecar todo el parénquima correspondiente a su drenaje venoso, dilataciones biliares secundarias a la adhesión tumoral, etc.⁹³

Actualmente, se ha producido una ampliación importante en los criterios de selección de los pacientes candidatos a cirugía curativa, así como un aumento en el uso de la QT neoadyuvante, que también exige una mayor sensibilidad en las exploraciones radiológicas preoperatorias^{55, 86, 93}. La QT sistémica ocasiona una alteración del parénquima hepático (principalmente la esteatosis hepática) y una disminución en el tamaño de las MH, lo que dificulta el estudio ecográfico y de localización de las mismas. Revisiones retrospectivas apuntan a que una reducción del volumen de las MH respecto al tamaño inicial podría ser indicativo de alto riesgo de presentar MH ocultas^{55, 86, 93}.

I.2.3.5.- CEIOUS (contrast enhanced intraoperatory ultrasound)

A pesar de que la ECOI es una técnica que presenta todas las ventajas que se han expuesto anteriormente, tiene una serie de limitaciones como la dificultad para detectar lesiones superficiales, menor sensibilidad en pacientes con hígado graso, cirrótico etc. Estas deficiencias se pueden subsanar en gran medida a través de la ECOI con contraste intraoperatorio o CEIOUS (contrast enhanced intraoperatory ultrasound). La CEIOUS permite detectar lesiones no detectadas mediante la ECOI convencional hasta en el 20% de los pacientes según distintas series^{79,93}.

La CEIOUS puede caracterizar lesiones isoecogénicas difíciles de delimitar con la ECOI convencional, convirtiéndolas en lesiones hipovasculares con anillo hiperrefringente en fase arterial y permaneciendo hipovasculares en fase venosa-portal y tardía^{79, 93}.

I.2.3.6.- Técnicas de transección hepática

En los últimos años se han desarrollado múltiples instrumentos para realizar la transección hepática pero persiste la preocupación de los equipos quirúrgicos por disminuir la morbimortalidad relacionada directamente con la cirugía (hemorragia intraoperatoria, tiempo quirúrgico, etc.)¹¹¹.

Hoy en día se dispone de múltiples evidencias que relacionan la hemorragia intraoperatoria y la necesidad de transfusiones con una elevada tasa de mortalidad, complicaciones postoperatorias (sobre todo de tipo infeccioso) y un aumento del riesgo de recidiva tumoral¹¹¹. Las unidades de cirugía hepática han tomado medidas encaminadas a reducir el binomio hemorragia/necesidades transfusionales y con ello han mejorado de forma progresiva los resultados obtenidos tras la hepatectomía, con una tasa de mortalidad inferior al 5% en muchas ocasiones¹¹¹.

Respecto a los instrumentos de transección se pueden distinguir dos tipos¹¹¹: aquellos cuya función primordial es la disección (pinza hemostática, disector-bisturí ultrasónico, etc.)^{55, 81, 92} y aquellos cuya función más notable es la hemostasia-coagulación (suturas, endograpadoras, sellador bipolar, etc.)^{81, 92}. Dentro del segundo grupo, han surgido en los últimos años los que utilizan la radiofrecuencia (RF) como fuente de energía (ej. Habib[®], Inline[®], TissueLink[®], etc.)⁹², hecho que supone el salto de la RF de estrategia ablativa-paliativa a la resectiva-curativa y que ha conseguido reducir de forma significativa la hemorragia intraoperatoria, sobre todo si se asocian a otros dispositivos (suturas o clips) para completar la hemostasia de las ramas venosas o portales^{92, 111}.

I.2.3.6.1.- Bisturí ultrasónico-Cavitron® CUSA ExcelTM 36 KHz Prim® S.A. Valleylab®

Es un sistema de disección basado en la cavitación por ultrasonidos, combinando la aspiración y la irrigación. El extremo de la pieza contiene un cono de titanio que consigue la cavitación del tejido mediante un movimiento de vibración de altísima velocidad desde delante hacia atrás unas 23000 veces por segundo (23 KHz). La irrigación ayuda a emulsionar el tejido a la vez que actúa como un refrigerador del sistema que, de otra forma, terminaría sobrecalentándose con el uso. La aspiración desde el interior del cono de titanio succiona el tejido hepático, detritus y sangre del campo quirúrgico. Con este sistema, el tejido hepático se aspira manteniendo indemnes las estructuras vasculares y biliares que pueden ser ligadas o coaguladas de forma individualizada. Este sistema permite disminuir el tiempo de transección y a la vez minimizar las pérdidas sanguíneas ^{55, 81, 92}.

I.2.3.6.2.- Coagulador monopolar-Tissuelink Disecting® Sealer Simply Medical® Inc.

Es un sistema de hemostasia-coagulación monopolar que lleva incorporado un sistema de perfusión salina, cuya misión es actuar como electrodo y conseguir que la temperatura a nivel del tejido hepático no supere los 100°C y de esta manera no produzca escaras. Proporciona la identificación y disección de los vasos y permite a su vez coagularlos y seccionarlos con facilidad si no superan los 5 mm. de diámetro. Debe utilizarse con precaución cerca de estructuras vitales, evitando coagular en profundidad, debido al riesgo de provocar lesiones, dada la alta temperatura y difusión que puede tener 55, 81,92.

En definitiva, en centros de referencia con cirujanos con experiencia en este campo, la utilización de soportes técnicos de última generación ha conseguido ofrecer una cirugía hepática más segura. Cada grupo debe elegir entre la amplia gama de productos en función de la eficacia y el coste beneficio 55, 81, 92.

I.2.3.6.3.- Otros métodos de transección hepática

Existen otros instrumentos nuevos que utilizan otros grupos de trabajo para realizar la transección, como por ejemplo el dispositivo Coolinside[®] (Apeiron Medical, Valencia, España) que realiza simultáneamente la coagulación (mediante RF) y el corte (mediante bisturí frío) del hígado (Burdío et al¹¹²) o el Helix Hydro-Jet[®] (ERBE Tubingen, Germany) que es un sistema de disección mediante la expulsión de agua a alta presión, a través de un hilo muy fino para separar planos tisulares dejando intactas estructuras vasculares y biliares y asociando un sistema de succión (Shekarriz et al¹¹³).

I.2.3.6.4.- Métodos hemostasia y prevención de hemorragia postoperatoria

Nos limitaremos en este apartado a aquellas técnicas más utilizadas en cirugía hepática, señalando que existen muchos otros sistemas que también pueden resultar útiles.

I.2.3.6.4.1.- Celulosa (Surgicel®)

La celulosa oxidada es una sustancia de origen vegetal, que una vez regenerada logra una hemostasia rápida y eficaz por mecanismo de contacto. Tiene varias ventajas: acción bactericida, reabsorción rápida (7-14 días), no precisa de preparación previa y está disponible en distintas presentaciones (fibrilar, mallas o gasas), lo que la hace aplicable a diversas situaciones⁹².

I.2.3.6.4.2.- Colas biológicas

Utilizadas sobre todo en cirugía cardiovascular pueden resultar útiles en el sellado de sangrados persistentes en la superficie de sección tras intentar la llevar a cabo la hemostasia por puntos. Generalmente constan de dos componentes que se mezclan previamente o en el momento de la aplicación. Como ejemplo de los primeros comentaremos FloSeal[®], combinación de partículas de colágeno y trombina. De los segundos BioGlue[®], pegamento a partir de seroalgúmina y glutaraldehído⁹².

I.2.3.6.4.3.- Hemostáticos de fibrina (Tachosil®, Tissucol®)

Existen diversos hemostáticos cuyo principio fundamental es la fibrina. Generalmente constan de dos componentes, fibrinógeno y trombina, que se unen en el momento de la aplicación. El mecanismo de acción corresponde a la última fase de la coagulación. El fibrinógeno, bajo la acción de la trombina, se transforma en fibrina. Los monómeros de fibrina formados, polimerizan en dímeros y posteriormente se unen entre sí mediante enlaces covalentes, por acción del factor XIII previamente activado por la trombina y en presencia de iones de calcio. La fibrina producida se adhiere a los tejidos expuestos con especial afinidad hacia las fibras de colágeno. La malla de fibrina formada sirve de soporte para la proliferación de fibroblastos y capilares que se producen en el proceso de ciatrización. Este proceso depende de muchos factores y entre ellos, la trombina, fibrina y factor XIII estimulan la proliferación de fibroblastos 92.

Generalmente se utilizan como sellantes al finalizar la transección, para tratar pequeños sangrados, pero sobre todo para prevenir el sangrado del lecho quirúrgico en el postoperatorio inmediato. También se pueden aplicar sobre anastomosis vasculares para asegurar su estanqueidad⁹².

Generalmente ambos componentes son de origen humano, como el clásico Tissucol® que se reconstituía por calentamiento o actualmente Tissucol Duo®, que se distribuye congelado y se descongela a temperatura ambiente previo a su uso. Estos productos, que contienen componentes que provienen de bancos de sangre humana, tienen el riesgo potencial de infección por agentes patógenos de transmisión hematógena (VIH, VHB, VHC, etc.). Para evitar este riesgo se han desarrollado sellantes basados en fibrina autóloga obtenida de sangre del paciente como son Vivostat® que no utiliza trombina. Se extraen unos 120 cc. de sangre del paciente de la que se obtienen unos 4-5 cc. de fibrina, la cual polimeriza rápidamente al aplicarse en spray sobre la superficie cruenta⁹².

La fibrina del sellante y hemostático en forma de esponja llamado Tachosil[®] (Takeda, GMBH Austria) es una combinación de fibrinógeno y trombina también de origen humano y permite un control rápido, efectivo y seguro de la hemostasia y linforragia intraoperatoria, constituyéndose en un material biológico muy bien tolerado⁹².

I.2.3.7.- Elección del tipo de resección

En el año 2000, el comité científico de la Asociación Internacional Hepato-Bilio-Pancreática (IHPBA)¹⁰², aprobó de forma unánime una nueva terminología elaborada por un grupo de expertos mundiales, para poner fin a la confusión entre los términos franceses y anglosajones, tanto referentes a la anatomía como a los tipos de resecciones hepáticas. Esta nueva clasificación se conoce como clasificación de Brisbane¹⁰² (ver Anexo III) y desde su aprobación en el año 2000, la nueva terminología debe ser empleada universalmente, tanto para describir la anatomía como para definir los distintos tipos de resecciones hepáticas.

Para enfrentarse a la cirugía de las metástasis hepáticas es necesario conocer las diferentes opciones de resección hepática, incluyendo las técnicas de exclusión vascular.

Como se desarrollará en los siguientes apartados, las resecciones hepáticas se clasifican según el plano de sección utilizado¹⁰¹:

- Resecciones limitadas o "conservadoras": las que no siguen marcas anatómicas.
- Resecciones regladas: las siguen marcas anatómicas.
 - o Hepatectomías y lobectomías: siguiendo cisuras anatómicas.
 - o Segmentectomías: extirpación de uno o varios segmentos del hígado siguiendo la clasificación de Couinaud.

I.2.3.7.1.- Hepatectomías limitadas o Resecciones "conservadoras" de parénquima

Los grandes avances tecnológicos y los conocimientos de la anatomía y fisiología hepática han permitido mejorar significativamente los resultados de las resecciones hepáticas. Una parte importante de estos conocimientos se debe al desarrollo del trasplante de hígado. Sin embargo, el hecho más relevante ha sido la introducción de la ECOI, realizada e interpretada por el propio cirujano, que permite conocer en el mismo acto quirúrgico datos imprescindibles para una correcta planificación de la resección, tales como la anatomía hepática del caso concreto, la localización exacta de la lesión, permite establecer las relaciones con los vasos, conocer márgenes de resección, realizar punciones dirigidas, etc. 55, 93, 110

La reducción de las complicaciones asociadas a la cirugía hepática es muy importante, sobre todo porque en los últimos años se ha producido un cambio en la estrategia del tratamiento de las MH, que se traduce en un aumento del número de intervenciones. Esto se debe a la ampliación de forma gradual de los criterios de resecabilidad en los que se tiene en cuenta «lo que se deja» en lugar «de lo extirpado», con tendencia a llevar a cabo cirugías más económicas/conservadoras del parénquima hepático que permiten resecciones R0 con la máxima preservación de parénquima^{29, 55, 93, 110}.

En este sentido, nunca deben olvidarse dos aspectos muy importantes: la situación funcional del órgano o reserva hepática que va a quedar tras la resección (importante tras el uso de QT neoadyuvante o técnicas de regeneración hepática) y las rehepatectomías que puede llegar a necesitar un paciente en el curso evolutivo de su enfermedad.

Determinadas situaciones aconsejan esta técnica en base a la necesidad de preservar la máxima cantidad posible de parénquima, como por ejemplo, pacientes con hepatopatía crónica, lesiones ≤3 cm. superficiales o palpables y situadas en los segmentos más accesibles (II, III, IV, V y VI), cuando hay que realizar varias resecciones, o combinar la hepatectomía de un lóbulo con una o varias resecciones contralaterales (como en una estrategia two stage hepatectomy), etc. ^{55, 93, 110}

I.2.3.7.2.- Resecciones regladas

Se definen como la resección de una parte del parénquima que sigue una o más cisuras anatómicas^{101, 102}. De este modo, se evita dejar tejido desvitalizado que pueda ser origen de complicaciones postoperatorias ulteriores. Su denominación debe ajustarse a la clasificación de Brisbane¹⁰² (ver Anexo III):

I.2.3.7.2.1.- Hepatectomía o hemihepatectomía

El plano de disección de referencia es la vena suprahepática media (cisura sagital). En la hepatectomía derecha se extirpan los segmentos 5, 6, 7 y 8, mientras que la izquierda conlleva la resección los segmentos 2, 3 y 4. El segmento 1 puede resecarse en ambas.

I.2.3.7.2.2.- Hepatectomía ampliada (triseccionectomía)

Esta resección incluye los segmentos extirpados en una hemihepatectomía pero ampliándose a segmentos contralaterales, por lo que debe ligarse la vena suprahepática media. En la hepatectomía derecha ampliada (triseccionectomía derecha o hemihepatectomía derecha ampliada), se resecan los segmentos 5, 6, 7 y 8 añadiendo el segmento 4 (el plano de disección es la vena suprahepática izquierda). En la hepatectomía izquierda ampliada se extirpan los segmentos 2, 3 y 4, añadiendo los segmentos 5 y 8 (el plano de disección es la vena suprahepática derecha). Del mismo modo, el segmento 1 puede ser resecado en ambas.

I.2.3.7.2.3.- Seccionectomía anterior derecha (o sectorectomía anterior derecha)

Incluye los segmentos 5 y 8.

I.2.3.7.2.4.- Seccionectomía posterior derecha (o sectorectomía posterior derecha)

Incluye los segmentos 6 y 7.

I.2.3.7.2.5.- Seccionectomía medial izquierda

Incluye los segmentos 4a y 4b.

I.2.3.7.2.6.- Seccionectomía lateral izquierda

Incluye los segmentos 2 y 3.

I.2.3.7.2.7.- Sectorectomía medial izquierda

Incluye los segmentos 3 y 4.

I.2.3.7.2.8.- Sectorectomía lateral izquierda

Incluye el segmento 2.

I.2.3.7.2.9.- Segmentectomías

La denominación incluye el segmento resecado.

I.2.3.7.2.10.- Bisegmentectomías

Incluyen dos segmentos contiguos. Existen bisegmentectomías con características propias:

I.2.3.7.2.10.1.- Bisegmentectomía 2-3 (sectorectomía lateral izquierda)

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

I.2.3.7.2.10.2.- Bisegmentectomía 6-7 (sectorectomía posterior derecha)

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

I.2.3.7.2.10.3.- *Bisegmentectomía 5-8*

Es la resección del sector anterior derecho; para ello debe ligarse la rama anterior de la vena porta derecha y seguir los planos de las venas suprahepáticas derecha y media.

I.2.3.7.2.11.- Otras resecciones

I.2.3.7.2.11.1.- Hepatectomía central o mesohepatectomía

Permite evitar hepatectomías derechas ampliadas conservando los segmentos 6 y 7 (sección o sector posterior derecho) y está constituida por la resección de los segmentos 4, 5, 7 y 8.

I.2.3.7.2.11.2.- Hepatectomía transversa inferior

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

I.2.3.8.- Técnicas de oclusión y control vascular

La extirpación de los tumores hepáticos tiene dos objetivos fundamentales¹¹⁴: la resección de todas las lesiones y su realización con la menor morbimortalidad posible. Estos dos objetivos están íntimamente relacionados.

Para conseguir el primer objetivo¹¹⁴, a lo largo de esta última década se han ido realizando progresivamente resecciones más extensas junto con intervenciones cada vez más complejas lo que ha llevado tasas más elevadas de supervivencia global en los pacientes con tumores hepáticos pero también a un aumento de la morbilidad (sobre todo en pacientes con cirrosis, esteatosis, fibrosis, etc.).

Para el segundo objetivo¹¹⁴ es necesario reducir al máximo el sangrado y la necesidad de transfusión. La hemorragia intraoperatoria es quizás uno de los factores pronósticos más importantes en relación a la cirugía hepática. La aplicación de los métodos de oclusión vascular, con el objetivo de minimizar la pérdida de sangre mientras se lleva a cabo la resección, ha supuesto un gran avance. La combinación de todas las técnicas permite de igual modo, incrementar la tolerancia del remanente hepático al daño isquemia-reperfusión.

Existen múltiples aspectos a tener en cuenta cuando se plantea una oclusión vascular hepática basados en daño isquemia-reperfusión que se puede producir, tales como el preacondicionamiento isquémico inicial, su carácter selectivo o no, el abordaje intra o extraglissoniano, su aplicación intermitente o continua, su duración, etc.^{114, 115}

La combinación de estas técnicas, que tienen como objetivo el control aferente-eferente junto con el mantenimiento de unas PVC bajas (<5 cm. H₂O) evitando así el sangrado retrógado a través de las venas suprahepáticas (VSH) durante la intervención, han ayudado a minimizar el sangrado intraoperatorio. Este aspecto subraya la colaboración que debe existir entre el equipo quirúrgico y el anestésico. Sin embargo, el mantenimiento de una PVC baja aumenta el riesgo de embolia gaseosa, hecho que se debe tener en cuenta durante la intervención quirúrgica y para lo que, tanto el equipo quirúrgico como el anestésico, deben estar preparados en caso de que se produzca^{115, 116}.

I.2.3.8.1.- Preacondicionamiento isquémico inicial

Está descrito ampliamente en la literatura que un preacondicionamiento isquémico inicial a través de una maniobra Pringle⁹¹ (clampaje de la triada portal a nivel del hilio hepático), protege el tejido hepático frente al daño por isquemia-reperfusión tras la hepatectomía, sobre todo en hígados con esteatosis o fibrosis primaria o inducida por la QT neoadyuvante. Este proceso, previo a la transección hepática, se basa en que un corto periodo de isquemia (10 minutos en clampaje-isquemia continua con otros 10 minutos de reperfusión) incrementa la tolerancia del hígado a un periodo prolongado de isquemia posterior^{93, 114-116}.

Sin embargo, las ventajas de la realización de este preacondicimiento no son concluyentes y no son pocos los autores que no encuentran ventajas en cuanto a cambios en la morbimortalidad en función de la realización o no de esta técnica. Una revisión de 2009¹¹⁶ sobre 4 estudios clínicos aleatorizados que comparaban directamente datos en función de la realización o no de este preacondicionamiento, además de encontrar menor elevación de marcadores enzimáticos hepáticos y menor índice de transfusión en el grupo del preacondicionamiento, no demostró diferencias significativas en cuanto a morbimortalidad entre los dos grupos.

Del mismo modo, Azoulay et al¹¹⁴ en 2006, en base a un estudio aleatorizado con dos grupos de pacientes en cada uno de los cuales se realiza una hepatectomía mayor con y sin preacondicionamiento isquémico inicial, concluyeron que no existían diferencias ni en cuanto a morbimortalidad ni en cuanto a estancia en UCI entre los dos grupos, por lo que no recomiendan la realización de esta técnica en la práctica clínica habitual al no quedar establecido su papel protector en el daño por isquemia-reperfusión.

I.2.3.8.2.- Oclusión del pedículo hepático (Maniobra de Pringle)

Esta maniobra, descrita en 1908 por J. Hogarth Pringle⁹¹, se realiza tomando en bloque la totalidad de la tríada del pedículo hepático mediante un clamp vascular o mediante un torniquete ajustable. El tejido linfograso que rodea el pedículo impide la lesión de las estructuras vasculares o biliares durante la oclusión. Se accede a la cara posterior del hilio a través del hiato de Winslow y se requiere la apertura del epiplon menor (una oclusión inefectiva puede deberse a la existencia de flujo arterial de una variante arterial hepática procedente de la arteria gástrica izquierda)¹⁰¹.

Esta maniobra puede aplicarse de forma continua o intermitente, con periodos de isquemia de 15 minutos y tiempos con reperfusión de 5 minutos, con el objetivo de evitar el efecto perjudicial de una isquemia prolongada. La mayoría de las publicaciones están de acuerdo en que el tiempo de isquemia normotérmica o "caliente" sobre hígado sano (normal liver), si se aplica de forma continua, no debe sobrepasar los sesenta minutos, siendo este intervalo de 120 minutos en caso de oclusión intermitente. En un hígado "enfermo" o "dañado" (injured liver), estos tiempos deben de reducirse a 30 minutos para un clampaje continuo y a 60 minutos para un clampaje intermitente.

Algunos autores¹¹⁷⁻¹¹⁹ han descrito una disminución del daño isquemia-reperfusión con la aplicación del clampaje intermitente, sobre todo en pacientes con resecciones hepáticas complejas-extensas y con hígados no "sanos", mientras que algunos metanálisis no han observado tal diferencia.

Dados los múltiples avances que hemos expuesto anteriormente en los diferentes campos de la cirugía hepática (técnica anestésica, quirúrgica, etc.), hay que tener muy en cuenta que muchas de las resecciones hepáticas que se practican en los diferentes centros, se realizan sin ningún tipo de clampaje. Además, de un total de 4 estudios randomizados¹¹⁶, 3 de ellos encontraron diferencias significativas respecto a la realización de la maniobra de Pringle en cuanto a su asociación con menor sangrado intraoperatorio y un menor tiempo quirúrgico.

I.2.3.8.3.- Oclusión selectiva hiliar y suprahiliar

En 1982 Makuuichi¹²⁰ y en 1987 Bishmuth¹²¹ y propusieron el clampaje vascular hemihepático con el fin de disminuir el retorno venoso y evitar la congestión en el territorio esplácnico que se producía con la maniobra de Pringle⁹¹. Mediante esta técnica se interrumpe el flujo aferente de un hemihígado (derecho o izquierdo) o bien de uno de los sectores del hígado derecho (anterior o posterior).

Este abordaje, que también es especialmente útil en las hepatectomías centrales o mesohepatectomías, puede utilizarse como método de control vascular selectivo durante la resección hepática, ligando y seccionando los elementos antes o después de la sección del parénquima hepático. La principal ventaja de la oclusión selectiva se basa en que el control vascular no está limitado por el tiempo, puesto que habitualmente se va a extirpar la porción de tejido hepático sometida a control vascular y además se evita el daño sobre la rama biliar que se pretende conservar. Sin embargo, es una técnica que prolonga el tiempo quirúrgico 101,117-119.

I.2.3.8.3.1.- Abordaje hiliar o intraglissoniano

Se debe seccionar el tejido conectivo que rodea la tríada portal a nivel del hilio hepático para disecar la rama portal y arterial en su bifurcación extraparenquimatosa, sin necesidad de abrir la placa hiliar ni de controlar la vía biliar 101, 117-119.

I.2.3.8.3.2.- Abordaje suprahiliar o extraglissoniano

Este abordaje, descrito por Launois¹²², se basa en que la prolongación de la cápsula de Glisson, que rodea los elementos de la tríada portal, los protege durante las maniobras de disección para realizar la oclusión. El abordaje extraglissoniano requiere la penetración en tejido hepático por encima y por debajo de la placa hiliar. Para ello, debe realizarse una incisión en el hígado a nivel de la cara anterior y posterior del pedículo portal y mediante una ligera disección con un disector o con el dedo pulgar e índice se completa la individualización del pedículo. De este modo puede practicarse la oclusión o ligadura y sección en bloque de los pedículos del hígado derecho o izquierdo. Esta última maniobra se facilita si se usa una sutura mecánica vascular¹⁰¹.

Asimismo, este método de abordaje permite, traccionando el pedículo derecho y disecando distalmente, el control selectivo de los pedículos portales de los sectores anterior (segmentos 5 y 8) y posterior (segmentos 6 y 7) derechos^{101, 117-119}.

I.2.3.8.4.- Control y sección vascular aferente-eferente

El fundamento de esta técnica, descrita por Lortat-Jacob¹²³ para la hepatectomía derecha, consiste en el control y ligadura de los elementos vasculares de la porción hepática que se va a extirpar antes de iniciar la transección del parénquima. Su principal ventaja es la reducción de la hemorragia intraoperatoria y, además, durante la sección hepática permite evidenciar en la superficie hepática el límite de resección^{101, 117-119}.

El control de la rama portal suele ser fácil si se lleva a cabo la disección cerca de la vena (es de gran ayuda conocer la disposición anatómica a través de la ecografía). La disección de la bifurcación arterial se facilita si se inicia desde la arteria hepática común, situada a la izquierda del conducto biliar. Debe recordarse que la bifurcación biliar es la que se produce a nivel más alto de la tríada portal y que suele ser necesario abrir la placa hiliar para su individualización 101,117-119.

El principal inconveniente de esta técnica es la dificultad en el control de las venas suprahepáticas y los riesgos derivados de su lesión. La disección de la VSH derecha se facilita si se realiza previamente una liberación de todo el hígado respecto a la VCI, ligando y seccionando las pequeñas venas que drenan directamente la vascularización hepática generalmente de los segmentos 1, 6 y 7 a la VCI retrohepática^{101, 117-119}.

Otro hecho a tener en cuenta es la existencia del ligamento hepato-cava o de Makuuchi, localizado entre el hígado derecho y porción paracaval del segmento 1 que rodea la VCI y que debe seccionarse para así abrir el ángulo de disección, ayudando a individualizar la VSH derecha. La vena puede ligarse y seccionarse mediante sutura mecánica vascular que facilita la maniobra. A nivel de la VSH izquierda el control suele ser más difícil, ya que normalmente desemboca en la VCI junto a la VSH media y dicha unión tiene lugar a nivel intrahepático 101, 117-119.

En casos de dificultad en la disección debe optarse por la visualización a nivel extrahepático a su entrada en la VCI y ante la presencia de dificultades se debe colocar un clamp en dicha vena que realizará las funciones de control eferente sin necesidad de rodear completamente el vaso. Una ligadura intrahepática posterior permitirá retirar este clamp^{101, 117-119}.

I.2.3.8.5.- Control vascular sin interferencia aferente-ni eferente

Esta técnica fue descrita por Ton That Tung y Nguyen Duong Quang¹²⁴. Se realiza la transección del parénquima hepático sin seccionar los elementos vasculares previamente.

Inicialmente se llevaba a cabo sin ninguna maniobra de oclusión, con lo que era necesaria una extremada rapidez en su realización; actualmente se utiliza la maniobra de Pringle⁹¹. Los pedículos portales y suprahepáticos se controlan intrahepáticamente. Presenta la ventaja de no estar influenciada por posibles variaciones anatómicas; sin embargo, la hemorragia suele ser mayor^{101, 117-119}.

I.2.3.8.6.- Control vascular aferente-no eferente

Esta técnica, descrita inicialmente por Bismuth¹²¹, intenta combinar las dos técnicas anteriores.

Inicialmente se realiza una disección de los elementos portales que son pinzados y no ligados y posteriormente se realiza la transección del parénquima con la ligadura intrahepática de los elementos portales y suprahepáticos 101, 117-119.

I.2.3.8.7.- Oclusión vascular intraparenquimatosa con balón intraportal

La rama portal correspondiente al segmento a resecar se puede ocluir con un catéter balón que se introduce por punción con ayuda de la ecografía peroperatoria. La rama arterial del hemihígado correspondiente se ocluye en el hilio hepático mediante disección intraglisssoniana 101, 117-119.

Esta técnica requiere amplios conocimientos de ecografía intraoperatoria y una gran pericia para puncionar la rama portal, colocar una guía y después el catéter balón, por lo que no está muy difundida^{101, 117-119}.

I.2.3.8.8.- Exclusión vascular total

Consiste en excluir completamente el flujo vascular del hígado, tanto aferente como eferente. Fue descrita por Heaney¹²⁵ en 1966 y popularizada por Huguet¹²⁶ en 1978.

Se utiliza para abordar tumores de gran tamaño o centrales, adyacentes a vena cava y venas suprahepáticas. Esta técnica produce un trastorno hemodinámico considerable, con descenso del retorno venoso y aumento de las resistencias vasculares periféricas, por lo que sólo debe realizarse de forma programada y no como método de urgencia.

La intolerancia hemodinámica del paciente puede requerir la utilización un sistema de bypass venovenoso desde el territorio infradiafragmático al supradiafragmático.

La secuencia de oclusión debe iniciarse mediante una maniobra de Pringle⁹¹, seguida de la oclusión de la VCI infrahepática por encima de las venas renales (ocluyendo también la vena suprarrenal) y por último la VCI suprahepática. Al finalizar la resección deben retirarse los clamps en orden inverso al de la oclusión.

La duración de la exclusión vascular total no debería sobrepasar los 45 minutos en hígado sano y los 30 minutos en hígado cirrótico o que ha recibido QT neoadyuvante "agresiva" ^{101, 117-119}.

I.2.3.8.9.- Exclusión vascular total con refrigeración (Cirugía hepática "extrema")

Bajo el impulso de Claude Huguet¹²⁶, se ha utilizado de forma rutinaria la exclusión vascular hepática (EVH) como base de todas las técnicas de resección hepática que se practican hoy en día en nuestro centro y de sus variantes, permitiendo la resección de la mayoría de los tumores. La EVH, la embolización portal PVE y los conocimientos en el área del trasplante hepático, han permitido reconsiderar el enfoque terapeútico de tumores bilaterales, grandes, centrales, posteriores, etc. que contactan o invaden la VCI o/y las VSH que son fuente de hemorragias importantes y aumentan la probabilidad de embolia gaseosa.

El término *cirugía hepática "extrema"*, se aplica a las técnicas de exéresis que requieren isquemia hepática prolongada, mayor de 60 minutos, debido a la complejidad de la resección y de las reconstrucciones vasculares necesarias por la invasión tumoral de la VCI, tanto a nivel aferente de la vena porta (VP), como eferente a nivel de la confluencia de las VSH^{58, 117-119, 127, 128}.

Aunque se considera segura la interrupción del flujo sanguíneo hepático durante un periodo máximo de 60 minutos, en un procedimiento de resección y reconstrucción vascular, este periodo de tiempo de isquemia puede no ser suficiente para llevarlo a cabo. Por lo tanto, debe instaurarse una perfusión hipotérmica del hígado que permita prolongar el tiempo de isquemia. El objetivo de esta técnica *in situ*, descrita por Fortner¹²⁹, es favorecer la tolerancia del hígado a la isquemia producida en la exclusión vascular total mediante la perfusión de líquido a 4°C a través del sistema venoso portal (y en ocasiones arterial) que disminuye la actividad metabólica, la degración tisular y la lesión de membrana celular.

Como vemos, en estos casos de infiltración de la cava por las MH, la exclusión vascular con preservación del flujo de la cava no es factible. Si adicionalmente se produce inestabilidad hemodinámica durante el clampaje de la VCI, debe instaurarse un *by-pass veno-venoso* o *derivación veno-venosa* para superar esta complicación (según técnica de Seldinger se colocan las 3 cánulas en vena mesentérica inferior, vena femoral derecha y vena yugular interna izquierda). Este by-pass permite proteger las funciones hepática y renal evitando la congestión esplácnica y favoreciendo así el mantenimiento de la estabilidad hemodinámica^{117-119,127,128}.

En el Hospital Paul Brousse, el grupo de Azoulay et al¹²⁷ en 2005 evaluó la combinación de la EVT con una perfusión hipotérmica in situ en 69 pacientes. Esta combinación se asoció con una mejor tolerancia hepática y renal a la isquemia y una tasa significativamente inferior de complicaciones por paciente (con menor estancia en UCI) comparadas con la EVT estándar >60 minutos. Para ellos el tamaño del tumor, la PVE preoperatoria y una probable reconstrucción vascular orientaba hacia una EVT superior a 60 minutos.

Azoulay et al¹²⁸ en 2006 mostraron que se puede obtener una supervivencia a los 5 años del 38.3% en un grupo de 22 pacientes en los que se practicó resección combinada hepática y vascular de la VCI (en 10 casos fue necesaria la colocación de una prótesis anillada de PTFE). Para ellos esta tasa de supervivencia a 5 años justifica este tipo de intervenciones, teniendo en cuenta los pobres resultados obtenidos con los tratamientos no quirúrgicos así como las cifras aceptables de morbimortalidad de la resección.

Basándose en la experiencia acumulada en el trasplante de hígado, Pichlmayr et al¹³⁰ describieron la hepatectomía total, con resección hepática *ex situ-ex vivo* en el banco, y recolocación del hígado sobre el paciente, mediante una EVT con refrigeración y uso del by-pass venovenoso para mantener la estabilidad hemodinámica hasta su posterior reimplantación ¹¹⁷⁻¹¹⁹.

Hannoun et al¹³¹ han descrito una técnica *ante-situm* que combina ambas (*in-situ* y *ex-situ*), en la que se realiza una exclusión vascular con perfusión de líquido refrigerado seccionando únicamente la VCI suprahepática para desplazar anteriormente el hígado, dejando el hilio hepático intacto *in vivo* y realizar la cirugía *ex situ*. Belguiti et al¹³² describieron una variante de esta técnica en la que seccionaban tanto la VCI suprahepática coma la infrahepática.

En conclusión, si se utiliza la EVT y técnicas de reconstrucción vascular en casos que presentan compromiso de la VCI o de las VSH, la resección no está necesariamente contraindicada, sin embargo, debe realizarse una selección muy cuidadosa de los casos 101, 117-119.

I.2.3.8.10.- Exclusión vascular con preservación del flujo de la cava

Con el fin de evitar los trastornos hemodinámicos que aparecen en la EVT y siguiendo los mismos principios hemodinámicas que en el trasplante de hígado con preservación de la VCI, se ha descrito esta técnica en la que se asocian la maniobra de Pringle⁹¹ y la oclusión de las venas suprahepáticas, sin oclusión de la VCI^{101, 117-119}.

Puede realizarse de forma total (ocluyendo la tríada portal y todas las venas suprahepáticas) o parcial (cuando se ocluyen únicamente los vasos de alguno de los lóbulos). Para su aplicación es necesario disecar completamente las VSH, derecha por un lado y habitualmente el tronco de la media e izquierda por otro. Siempre se debe descartar la presencia de una vena suprahepática derecha inferior que generalmente drena el segmento 6 que también deberá ser ocluida^{101, 117-119}.

Esta técnica es efectiva y segura en los casos de tumores grandes o/y centrales sin invasión de la vena cava, en los que se debería plantear la EVT^{101, 117-119}.

I.2.4.- CRITERIOS "CLÁSICOS" Y "AMPLIADOS" DE INDICACIÓN QUIRÚRGICA

La resección quirúrgica es el gold standard en el tratamiento de las MHCCR. Es el único tratamiento que ofrece la posibilidad de curación y ha demostrado aportar un claro beneficio en cuanto a la supervivencia⁴⁹⁻⁶⁸. Desafortunadamente, sólo entre el 10 y el 30% de los pacientes con MHCCR reúnen inicialmente los requisitos necesarios para someterse a dicho procedimiento^{51, 53, 61, 62, 66}

No obstante, en los últimos años se han producido importantes avances en el manejo de esta enfermedad, principalmente, en tres campos: la oncología (agentes antineoplásicos nuevos y más eficaces), la radiología intervencionista (técnicas de embolización portal y radiofrecuencia) y la cirugía (mejores instrumentos y nuevas técnicas quirúrgicas). Estos avances radiológicos y quirúrgicos, junto con el desarrollo de una QT neoadyuvante y adyuvante mucho más eficaz, han llevado a los equipos multidisciplinares a un manejo más agresivo de los pacientes con MHCCR, aumentado de forma gradual y eficaz la tasa de resecabilidad (15-20%), llegando al 20-30% de la totalidad de los casos^{58, 59, 60-66, 68, 133}.

Dado que la resección hepática es el único tratamiento disponible con intención potencialmente curativa y con el fin de aumentar el número de pacientes que se beneficiarían del tratamiento quirúrgico, a lo largo de esta última década se ha producido un cambio en los criterios "clásicos" de selección de los enfermos con MHCCR, evolucionando hacia unos criterios menos restrictivos y más "ampliados" con el objetivo de rescatar y convertir en resecables a los pacientes que inicialmente tienen lesiones irresecables y sólo un equipo multidisciplinar descartará la resecabilidad de las MHCCR, decisión que no depende ni del número, ni del tamaño, ni de la localización, ni de la sincronicidad, ni de la enfermedad extrahepática, etc. 28, 50, 51, 58-60, 68, 69, 133 (ver Tabla 4).

Hoy en día se acepta que, siempre que la comorbilidad del paciente permita plantear este tipo de cirugía (ausencia de contraindicación para la cirugía mayor), el objetivo de la resección quirúrgica de las MHCCR es la extirpación de todas las lesiones con un margen libre de tumor sin poner en peligro la vida del paciente, bien sea por insuficiencia hepática o por las complicaciones postoperatorias 16, 28, 50, 51, 53, 57, 58, 60, 68, 133.

No obstante, no son pocos los autores que han apuntado a que esta ampliación o "extensión" de criterios ha conseguido mantener la supervivencia global a 5 años en torno a unas cifras similares del 35-58%, pero ha llevado sin embargo, a un índice mayor de recurrencia, lo que denota la importancia de la selección de pacientes que se beneficiarían de la cirugía^{2-47, 60, 68, 133}.

TABLA 4.- Criterios "clásicos" y "ampliados" de indicación quirúrgica de las MHCCR*.

CRITERIOS "CLÁSICOS" DE INDICACIÓN QUIRÚRGICA	CRITERIOS "AMPLIADOS" DE INDICACIÓN QUIRÚRGICA
≤3 metástasis hepáticas, unilobar	Sin limitación por número o distribución (QT neoadyuvante, two-stage hepatectomy, ablación por radiofrecuencia)
Tamaño ≤5 cm.	Sin limitación por tamaño
Ausencia de metástasis extrahepáticas	Resección enfermedad extrahepática (pedículo hepático, metástasis ganglionares, recurrencia del CCR a nivel local, metástasis pulmonares)
Margen de resección >1 cm.	Margen de resección <1 cm. pero negativo
Función hepática residual adecuada	Portal vein embolization o portal vein ligation (en caso de función hepática residual insuficiente)
Metástasis metacrónicas	Metástasis sincrónicas o metacrónicas
Ausencia de infiltración de vena cava inferior, venas hepáticas y estructuras hiliares	Sin limitación (Posibilidad de resección y/o reconstrucción de estructuras vasculares)
RESECCIÓN RADICAL	RESECCIÓN RADICAL
	No progresión mientras QT neoadyuvante (evaluación caso por caso)

Tratamiento quirúrgico de pacientes con metástasis hepáticas de cáncer colorrectal en un hospital de tercer nivel. Estudio de los factores pronósticos sobre la supervivencia

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

I.2.4.1.- Respecto al número de las MH

Muchos estudios han analizado la relación entre el número de metástasis y la tasa de supervivencia⁶⁰. Por ejemplo, estudios iniciales como los de Cady et al⁹, Ekberg et al⁷⁶ y Hughes et al¹³⁴ encontraron una menor supervivencia en aquellos pacientes con cuatro ó más MH. Sin embargo, otros grupos como los de Altendorf-Hofmann y Scheele¹³⁵ y el de Pawlik et al⁶⁰ han obtenido cifras de supervivencia similar independientemente del número de MH. Estos mismos autores apuntan que la respuesta a la QT neoadyuvante es un factor pronóstico mucho más importante que el número de MH. Por tanto, actualmente el número de metástasis no se considera una contraindicación formal para plantear la resecabilidad de un paciente⁶⁰.

I.2.4.2.- Respecto al tamaño de las MH

Hay un gran número de publicaciones que han estudiado la relación entre el tamaño de las MH y la supervivencia, obteniendo resultados muy contradictorios^{60, 136}. Por este motivo, el tamaño de las MH no debe ser actualmente un criterio de irresecabilidad pero sí que puede tener relación con la afectación de los márgenes quirúrgicos o bien plantear dificultades para conservar un remanente hepático adecuado^{60, 136}.

I.2.4.3.- Respecto a la localización bilobar y sincrónica de las MH

El uso de QT neoadyuvante, la realización de técnicas de oclusión portal (TOP) o bipartición hepática (para hipertrofiar el 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 como la RF (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 terapeúticas que se expondrán posteriormente, han llevado a no considerar las MHCCR de distribución bilobar o de presentación sincrónica al CCR como una contraindicación para el planteamiento de la cirugía radical^{60, 133, 136}.

I.2.4.4.- Respecto a la presencia de enfermedad extrahepática (EHD)

La mayoría de los autores consideran que la presencia de EHD asociada, siempre que ésta pueda resecarse, no supone una contraindicación para la resección hepática de las MH, por lo que situaciones como la presencia de metástasis pulmonares, recidiva locorregional resecable del CCR o de las MH, ganglios positivos del hilio hepático e infiltración por contigüidad en diafragma o pared abdominal, ya no se consideran contraindicación para la intervención 60, 133, 136.

I.2.4.5.- Respecto al margen de resección

Actualmente, la ampliación gradual de los criterios que definen los límites de la resecabilidad hacen que ya no vengan definidos por la enfermedad que se extirpa, sino por la cantidad de parénquima o remanente hepático viable que queda tras la resección y su capacidad funcional. Siempre se debe tener en cuenta que si la cirugía finaliza con tumor residual sin márgenes libres de tumor microscópico (R1) o macroscópico (R2), el índice de recurrencia es muy alto y no prolonga la supervivencia 58-66, 133, 136-141. Para la mayoría de los grupos la biología tumoral es un factor más importante que el margen de resección. El problema consiste en definir, desde un punto de vista oncológico, cúal es el mínimo margen requerido 60, 133, 136-141.

Durante muchos años se ha considerado como gold estándar que un margen de resección adecuado debía de ser >1 cm. ^{9, 58-66, 133, 136-141} No obstante, con el aumento del número de resecciones hepáticas cada vez más complejas (múltiples, bilobares, sincrónicas con CCR, etc.) especialmente tras conseguir la disminución del tamaño de las lesiones a través de QT neoadyuvante, se ha incrementado la necesidad de obtener márgenes negativos aunque sean mínimos. En este sentido, en las series del Paul Brousse de Adam et al²², el 81% de los pacientes que inicialmente presentaban lesiones irresecables y que, gracias a la QT neoadyuvante se rescataron para cirugía, tuvieron un margen tumoral <1 cm. (0-1 mm. en el 67% de los casos).

Son muchos los estudios que hoy en día han obtenido resultados a largo plazo comparables a los de los pacientes con margen >1 cm. sin modificación significativa en las curvas de supervivencia global ni de recurrencia, como en el estudio de la MD Anderson de Are et al¹⁴², y desde la Conferencia de Consenso de la Asociación Americana de HPB (Charnsangavej et al¹⁴³) ya se considera que un margen <1 cm. es oncológicamente adecuado (R0)⁶⁰.

Antes de llevar a cabo la cirugía de las MH es imprescindible plantearse una serie de consideraciones y tener la seguridad de que el tumor primario está controlado (no hay recurrencia del CCR), realizar un diagnóstico de extensión intrahepática, excluir la enfermedad extrahepática no resecable, que las cifras del centro hospitalario en cuanto a mortalidad sean <5% y de morbilidad <25%, presencia de unidad de cuidados intensivos o equivalente, banco de sangre, disponibilidad de ECOI, respuesta a la QT neoadyuvante y posible hepatotoxicidad, experiencia del equipo quirúrgico en cirugía hepática, preservación del flujo vascular aferente (inflow) y eferente (outflow) así como el drejane biliar del remanente hepático, etc. 18, 28, 50, 51, 53, 54, 56, 58, 60, 66

Si todos estos criterios se cumplen, se acepta que es posible técnicamente la resección (posibilidad de exéresis globalmente curativa con margen libre de la enfermedad hepática y extrahepática), si la condición del hígado remanente es la adecuada para evitar la insuficiencia hepática postoperatoria (mantenimiento de parénquima viable suficiente o RFL-Remenant Function Liver ≥25-30%) y la condición del paciente permite este tipo de cirugía (ausencia de comorbilidad severa), el equipo multidisciplinar debe plantear la cirugía como primera opción terapéutica 18, 28, 50, 51, 53, 54, 56, 58, 60, 66.

I.2.5.- FACTORES Y "SCORES" PRONÓSTICOS

I.2.5.1.- Factores pronósticos "clásicos"

Los factores pronósticos son aquellos que se correlaciona directamente con la supervivencia global o con el intervalo libre de enfermedad y que sirven como guía para estimar al el beneficio potencial que el paciente puede obtener de la cirugía^{52,60}.

Son innumerables los factores pronósticos que se han estudiado en distintos trabajos publicados 144-158 (ver Tabla 5), involucrados en el pronóstico y basados generalmente, en factores perioperatorios y en la extensión de la enfermedad (estadio y localización del tumor primario, grado de diferenciación celular del CCR, número, tamaño y localización de las MH, momento del diagnóstico, sincronicidad con el CCR, radicabilidad de la cirugía, índice de transfusión por sangrado durante la cirugía, presencia de enfermedad extrahepática, etc) 133, 159-161.

Hoy en día no existe un factor pronóstico "ideal" considerando como tal a un predictor que reuna las características de tener un bajo coste, fácilmente medible, reproducible en todos los hospitales y que sea mensurable antes y después del tratamiento aplicado 133, 159-161.

Estos factores pronósticos sin embargo, no son lo suficientemente fiables como para basar en ellos una contraindicación absoluta para la resección hepática, principalmente por dos motivos: en primer lugar porque la cirugía es el tratamiento gold standard, el único capaz de conseguir tasas de supervivencia elevadas e incluso la curación del paciente. En la literatura de esta última década, hay muchas discrepancias respecto a los factores pronósticos significativos obtenidos y es difícil contraindicar la cirugía en los casos en que se pueda conseguir una resección R0. En segundo lugar, se debe tener en cuenta que en todas las series publicadas hay pacientes que sobreviven a largo plazo en casos teóricamente de mal pronóstico lo que indica que existen factores biológicos inherentes al propio tumor no conocidos que determinan estas diferencias en la evolución 16, 37, 43.

Actualmente, el verdadero valor de cada uno de los factores pronósticos considerados como "clásicos" en la era de la QT sistémica moderna es desconocido 133, 159-161.

Irene Molinos Arruebo

TABLA 5.- Factores pronósticos de distintas series publicadas según significación estadística en análisis uni/multivariante*.

Autor Referencia Bibliográfica	Año	Edad	Sexo	Localización CCR	Estadificación CCR	CEA preoperatorio	CEA postoperatorio	Tamaño MH	Número MH	Sincronicidad	Localizacón bilobar	Intervalo libre enfermedad CCR/MH	Enfermedad extrahepática	Tipo de resección	Margen tumoral	Margen positivo (R1)	Morbilidad	Margen negativo (R0)	Grado de diferenciación	QT adyuvante	Ganglios positivos (N+)
Fortner et al ¹⁴⁴	1984	U-	U-	U-	U-	U-		U-	U-			U-									
Scheele et al ⁴	1995	U-	U-	U-	M+	U-		M +	U-	M +	U-		U-	U+	U-						
Nordlinger et al ⁵	1996	U-	U-	U+	M+	U-		M+	M +	M+	U-	M+	U+	U-	M+			M+		U-	
Ohlsson et al ¹⁴⁵	1998				U-	M +		U-	U-				M +								U+
Cady et al ⁹	1998				U-	M +		U-	M +	U-	U-	U-			U+						
Fong et al ¹⁰	1999	U-	U-	U-	M +	M +		M +	U+	U-	U+	M+	M +	U+		M +		M +			
Ambiru et al ¹¹	1999	U-	U-	U-	M +	U-		U-	M+	U+	U-			U-	M+					M +	U+
Iwatsuki et al ¹²	1999	U-	U-	U-	U+			M +	M+		M+	M+	U+	U+	U+	U+		M+		U-	U+
Adachi et al ¹⁴⁶	1999				M+																M+
Minagawa et al ¹⁵	2000	U-	U-	U-	M +	U-		U-	M +	U-	U-	U-	U-	U-	U-						M+
Ueno et al ¹⁴⁷	2000	U-	U-	U-	M +	\mathbf{U} +		U-	M +		U-	M +	U-								U-
Lise et al ¹⁴⁸	2001	U-	U-	U-	M +	U-		M +	M +	U-				U-	M+		U+	M +		U-	
Figueras et al ¹⁶	2001					M +		U-	M +	U-	U+		\mathbf{U} +			M+				M +	
Choti et al ¹⁸	2002				U-	M +		U-	U-	U-	U-	U-		U-		M +					
Tanaka et al ¹⁴⁹	2004				U-			U-	U-		M+		U-						M +		U-
Nagashima et al ¹⁵⁰	2004	U-	U-	U-	U-	U-		M+	M +	U-	U-	U-	M +								
Schindl et al ¹⁵¹	2005	U-	U-	U+	M+	M +		U+	M +	U-	U-							M+			
Wei et al ¹⁵²	2006	\mathbf{U} +	U-	U-	M+			M+	M +		U-	U-			\mathbf{U} +						
Nagashima et al ¹⁵³	2006				M+	U-		M+	M+		U-	M+	M+								M+

^{*}Fuente: Modificada de Capussotti L et al. Resulst of surgery and prognostic factors. En: Surgical treatment of colorectal liver metastases. Capussotti L, editor; Italia: Springer-Verlag. 2011. p. 62-63.

Autor Referencia Bibliográfica	Año	Edad	Sexo	Localización CCR	Estadificación CCR	CEA preoperatorio	CEA postoperatorio	Tamaño MH	Número MH	Sincronicidad	Localizacón bilobar	Intervalo libre enfermedad CCR/MH	Enfermedad extrahepática	Tipo de resección	Margen tumoral	Margen positivo (R1)	Morbilidad	Margen negativo (R0)	Grado de diferenciación	QT adyuvante	Ganglios positivos (N+)
Leporrier et al ¹⁵⁴	2006	M+			M+						M+		M +								
Minagawa et al ¹⁵⁵	2007					M +		U-	M +		U-	U-	U-						U-		M+
Zakaria et al ³⁸	2007	U-	U-	U+	M+	U-		M +	U-		U-	M+		U-		U-				U-	M +
Malik et al ³⁵	2007	U-	U-		U-	U-		U+	M +	U-		U-				U+				U-	U-
Figueras et al ²⁸	2007							U+	M +	U-	U-		M +							M +	
Artigas et al ⁵⁴	2007							M +	M +		M+										
Cummings et al ³⁰	2007	M+	M +		M+												M +				
Jonas et al ³²	2007								M +			M +						M+			M+
Yamaguchi et al ¹⁵⁶	2008				M+			M +	M +				M +								M+
Tan et al ¹⁵⁷	2008					U-		U-	U-		U-								M+		M+
Marín et al ⁵⁶	2008	M+					M +	M +								M+					
Rees et al ⁴⁰	2008	U-	U-	U-	M+	M +		U+	U-	U-	U-	U-	M +	U-		M+				U-	U-
Vigano et al ⁴¹	2008	U-	M +	U-	U-			U-	M +	M +	U-	U+	M +	U-			M +	U+			
Kishi et al ¹⁵	2009	U-	U-		U-	U-		U-	U-			U-		U-		M+		U+			
Martí et al ⁴³	2009					M +		U+	M +				M +								
Konope et al ¹⁵⁸	2009					M +		U-	M +		U-										
Borrego-Estella et al ⁴⁵	2010	M +										U+				M +	U+		U+		
Lendoire et al ⁴⁷	2011													\mathbf{U} +	M +						
LiverMetSurvey ⁴⁸	2012	U+		U+	U+			U+	U+	U+	U+		U+					U+		U+	

U+ Significación estadística en el estudio univariante
 U- Ausencia de significación estadística en el estudio univariante

M+ Significación estadística en el estudio multivariante

I.2.5.2.- Scores pronósticos

Un 60-70% de los pacientes intervenidos de MHCCR presentarán recidiva hepática en la evolución de su enfermedad, de los cuales sólo un tercio se podrá beneficiar de una nueva resección hepática¹⁵⁹⁻¹⁶¹. Desde los años ochenta muchos autores han analizado factores preoperatorios de mal pronóstico (relacionados con la cirugía del CCR, con las características de las MHCCR, presencia o no de enfermedad extrahepática, etc.), para seleccionar pacientes en los que evitar una cirugía innecesaria, decidir entre el tratamiento quirúrgico y/o tratamiento QT, predecir el riesgo de recurrencia hepática y finalmente estimar tasas de supervivencia global y libre de enfermedad a largo plazo (ver Figura 2). Con estos factores de mal pronóstico se elaboran escalas o scores pronósticos que contraindican la cirugía en casos cuyo cómputo indica una supervivencia nula a 5 años (el más usado ha sido el score pronóstico de Fong)^{10,52-56, 133, 159-161}.

Aunque los pacientes con MHCCR están agrupados dentro de un estadio IV de la enfermedad según la AJCC/UICC 2010*, la ampliación de las indicaciones quirúrgicas ha incrementado la heterogenicidad de los pacientes intervenidos de MHCCR, pudiendo influir este hecho en su pronóstico. En un intento por tener mayor información pronóstica, algunos grupos han encontrado en esta explicación la posibilidad de combinar diferentes factores clinicopatológicos y formular distintos scores pronósticos (ver Tabla 6)^{52-56, 133, 159-161}.

Sin embargo, en la actualidad, más que basarse en ellos para contraindicar una intervención en un paciente técnicamente resecable, la utilidad de los scores pronósticos radica en estratificar a los pacientes en grupos de riesgo para realizar estudios clínicos comparativos, evaluar procedimientos y técnicas utilizadas 50-56, 133, 159-165.

Existen muchas razones por las que generalizar el uso de estos scores es complicado. Algunos de los factores incluidos en los scores, dependen de cada centro hospitalario, de cada unidad oncológica e incluso del cirujano hepático. Los scores propuestos categorizan estos factores pronósticos de forma diferente, empleando puntos de corte o "cut-offs" diferentes (esto sucede con la edad; número de MH; tamaño de las MH; sincronicidad de las MH a 1, 3, 6 ó 12 meses; etc.), se cometen sesgos de selección al elegir para la cirugía a los mejores candidatos con una biología tumoral más favorable (lo que limita su comparación con grupos de muy alto o muy bajo riesgo), los esquemas de QT neo y adyuvante varían según los centros, etc.^{52, 133, 159-165}

*AJCC: Colon and rectum. En: Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al., eds.: AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed. New York, NY: Springer, 2010, p. 143-164.

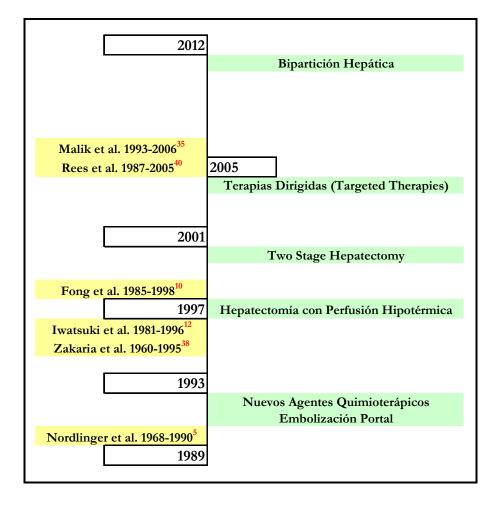


FIGURA 2.- Evolución de los scores pronósticos y estrategias quirúrgicas en MHCCR*.

El hecho de que los scores estén basados exclusivamente en características clinicopatológicas sin tener en cuenta el escaso conocimiento que se tiene de la biología tumoral junto con los sesgos de selección de los pacientes incluidos y su carácter unicéntrico generalmente retrospectivo (con pacientes incluso tratados hace más de 20 años por lo que no consideran los recientes avances en cirugía, oncología, radiología intervencionista, etc.), hace que la utilidad y la generalización de los mismos sea muy cuestionable (ver Tabla 7)^{133, 159-161}.

Para intentar mejorar la capacidad de predicción de estos scores pronósticos, otros grupos en publicaciones más recientes han realizado una serie de "normogramas"¹⁵⁹ específicos en vez de agrupar los factores pronósticos, teniendo en cuenta el peso específico de cada uno de ellos sobre la supervivencia de los pacientes con MHCCR. No obstante, al igual que sucede con los scores, también presentan sesgos de selección¹⁵⁹.

*Fuente: Gregoire E, Hoti E, Gorden DL, de la Serna S, Pascal G, Azoulay D. Utility and futility of prognostic scoring systems for colorectal liver metastases in an era of advanced multimodal therapy. EJSO. 2010; 36: 571.

Tratamiento quirúrgico de pacientes con metástasis hepáticas de cáncer colorrectal en un hospital de tercer nivel. Estudio de los factores pronósticos sobre la supervivencia

INTRODUCCIÓN

TABLA 6.- Lista con los principales scores pronósticos (1980-2008)*.

Autor Referencia Bibliográfica	Año	Nº Casos	SG (OS) 5 años, %	Mediana de seguimiento (meses)	FP significativos para la supervivencia global (DSS)	SCORE PRONÓSTICO
Rees et al ⁴⁰	2008	920	36%	26	Número de metástasis >3 Ganglios linfáticos positivos Tumor primario poco diferenciado Enfermedad extrahepática Tamaño tumoral ≥5 cm CEA >60 ng/ml Margen tumoral +	The Basingstoke predictive index Score postoperatorio 30: DSS a 5 años 2% Score postoperatorio 0: supervivencia a 5 años 64%
Malik et al ³⁵	2007	687	45%	34	Número de metástasis < ó >8 Respuesta inflamatoria tumoral Correlación con el score de Fong	Preoperative prognosis score 0= <8 metástasis y ausencia de IRT: DSS a 5 años 49% 1= ≥8 metástasis o IRT: supervivencia a 5 años 34% 2= ≥8 metástasis e IRT: supervivencia a 5 años 0%
Zakaria et al ³⁸	2007	662	37%	36	Transfusión sanguínea Ganglios hilio hepático + Intervalo libre de enfermedad <30 meses Tamaño tumoral >8 cm	Ni la supervivencia ni la recurrencia se estratificó por ninguno de los scores siguientes (Fong et al., Iwatsuki et al., Nordlinger et al.) 1= transfusión sanguínea y/o ganglios hilio hepático +: DSS a 5 años 55% 2= cualquier FR excepto transfusión sanguínea y/o ganglios hilio hepático +: DSS 5 años 39 3= ganglios hilio hepático positivos y cualquier factor de riesgo: DSS a 5 años 20%
Fong et al ¹⁰	2009	1001	37%	32	Enfermedad extrahepática Ganglios linfáticos positivos Intervalo libre de enfermedad CCR/MH<12 meses Tamaño tumoral >5 cm CEA >200 ng/ml	Score de Fong Margen positivo y enfermedad extrahepática se consideraron contraindicación para la resección hepática Cada factor de riesgo equivale a 1 punto: 0= DSS a 5 años 60% 1= DSS a 5 años 44% 2= DSS a 5 años 40% 3= DSS a 5 años 20% 4= DSS a 5 años 25% 5= DSS a 5 años 0-14%
Iwatsuki et al ¹²	1999	243	32.3%	32	Número de metástasis ≥3 Localización bilobar Intervalo libre de enfermedad CCR/MH≤30 meses Tamaño tumoral ≥8 cm Más discriminación que Nordlinger para pacientes de grado mayor a 1	Pacientes con margen tumoral + y ausencia de enfermedad extrahepática (incluyendo afectación ganglionar) Pittsburgh system 1= sin factores de riesgo: DSS 5 años 48.3% 2= 1 factor de riesgo: DSS 5 años 36.6% 3= 2 factores de riesgo: DSS 5 años 19.9% 4= 3 factores de riesgo: DSS 5 años 11.9% 5= 4 factores de riesgo: DSS 5 años 0% 6= Pacientes con enfermedad extrahepática y margen tumoral +: DSS 0%
Nordlinger et al ⁵	1996	1568	28%	19	Edad >60 años Extensión tumoral hasta serosa Ganglios linfáticos positivos Intervalo libre de enfermedad CCR/MH<24 meses Número de metástasis >4 Tamaño tumoral ≥5 cm Margen tumoral <1 cm	1= < 3 factores de riesgo : DSS 2 años 79% 2= 3-4 factores de riesgo: DSS 2 años 60% 3= 5-7 factores de riesgo: DSS 2 años 43%

^{*}Fuente: Gregoire E, Hoti E, Gorden DL, Serna S, Pascal G, Azoulay D. Utility and futility of prognostic scoring systems for colorectal liver metastases in an era of advanced multimodal therapy. EJSO. 2010; 36: 570.

Irene Molinos Arruebo

TABLA 7.- Características de diferentes estudios con los scores pronósticos tras la resección en pacientes con MHCCR**.

Autor Referencia Bibliográfica	Año	Tipo de estudio	Nº Casos	Nº Centros	Periodo (años)	Mediana de seguimiento (meses)	FP significativos (FP estudiados)	Tipo de validación	Tipo de objetivo predictivo	Tipo de modelo predictivo	SG (OS) 5 años, %	Nivel de evidencia
Nordlinger et al ⁵	1996	Ret	1568	85	1968-1990	19	7 (13)	I	os	R	28%	2B
Fong et al ¹⁰	1999	Ret	1001	1	1985-1998	32	7 (13)	N	os	R	37%	2B
Iwatsuki et al ¹²	1999	Ret	305	1	1981-1996	32	6 (16)	N	os	О	32.3%	2B
Ueno et al ¹⁴⁷	2000	Ret	85	1	1985-1996	52	5 (18)	N	OS/Re	S	27.9%	2B
Lise et al ¹⁴⁸	2001	Ret	135	1	1977-1997	22	5 (20)	N	DFS	R	29%	2B
Tanaka et al ¹⁴⁹	2004	Ret	149	1	1992-2001	30	4 (15)	N	OS/DFS	S	49.3%	2B
Schindl et al ¹⁵¹	2005	Ret	269	1	1988-2002	16	5 (15)	E	os	O	36%	1B
Nagashima et al ¹⁵³	2006	Ret	81	1	1981-1997	53	6 (13)	E	os	О		1B
Malik et al ³⁵	2007	Pro	687	1	1993-2006	34	2 (11)	N	OS/DFS	R	45%	2B
Minagawa et al ¹⁵⁵	2007	Pro	369	4	1980-2002	49	4 (22)	E	OS/DFS	S	38%	1B
Zakaria et al ³⁸	2007	Ret	662	11	1960-1995	36	2 (16)	\mathbf{N}	DSS/Re	R	37%	2B
Rees et al ⁴⁰	2008	Pro	1005	1	1987-2005	26	7 (20)	I	DSS	O		2B
Yamaguchi et al ¹⁵⁶	2008	Ret	380	18	1992-1996	0	4 (4)	\mathbf{N}	os	S		2B
Tan et al ¹⁵⁷	2008	Ret	285	2	1995-2005	54	2 (15)	N	os	R	47%	2B
Konope et al ¹⁵⁸	2009	Pro	201	1	1993-2006	31	3 (13)	I	OS/Re	R	43%	2B

Ret Retrospectivo

Pro Prospectivo

OS Overall survival

DSS Disease specific survival

DFS Disease free survival

Re Recurrence

I Validación interna

E Validación externa

N No validación

^{**}Fuente: Spelt L, Andersson B, Nilsson J, Andersson R. Prognostic models for outcome following liver resection for colorectal cancer metastases: A systematic review. EJSO. 2012; 38: 19.

I.2.5.3.- Nuevos factores pronósticos

I.2.5.3.1.- Factores pronósticos de respuesta a la QT clínico-radiológicos, histopatológicos y de respuesta inflamatoria

La respuesta a la QT en términos de reducción, estabilización o progresión tumoral, está emergiendo como uno de los factores pronósticos más importantes. 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 quirúrgica¹¹³. 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 al¹⁶⁶, la enfermedad está en progresión. No obstante, no son pocos los autores^{133, 167} 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. Estos criterios radiológicos basados únicamente en el tamaño, como los criterios RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors), se cuestionan actualmente por diferentes grupos 133, 168 que los consideran inadecuados para la evaluación de la respuesta a determinados protocolos de QT. Estos autores se basan en diferentes estudios fase 3, en los 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 al¹⁶⁹ 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.

La respuesta histopatológica a la QT también se ha propuesto como uno de los factores pronósticos más importantes tal y como se ha observado en otro tipo de tumores como el de mama, esófago, gástrico y colorrectal¹³³. En un reciente estudio europeo de Rubbia-Brandt et al¹⁷⁰, se ha correlacionado 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[®]). Blazer et al¹⁷¹ analizaron la respuesta histológica en 305 pacientes sometidos a QT basada en Oxaliplatino, Irinitecan o Camptotecina-11 (CPT-11[®]-Debiri[®]-Camptosar[®]) y Bevacizumab. Asimismo plantearon identificar marcadores clínicos que pudiesen predecir la respuesta histológica a la neoadyuvancia. Realizando un análisis multivariante, comprobaron que los factores pronósticos clínicos más importantes en la previsión de respuesta histológica en los pacientes con MHCCR fueron el valor del CEA preoperatorio ≤5 ng/ml, el tamaño de las MH ≤3cm y la QT neoadyuvante basada en fluoropimidinas (5-FU) más Oxaliplatino y Bevacizumab. Por tanto, debido a la relevancia pronóstica demostrada por estos y otros estudios actuales, la respuesta histopatológica a la QT debe incluirse de forma rutinaria en el informe anatomopatológico de la pieza resecada.

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 cuantificarse de forma preoperatoria en sangre periférica¹³³. Estos parámetros se consideran marcadores indirectos del "diálogo" entre el tumor y el huésped^{79, 133}. 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 al¹⁷², 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.

I.2.5.3.2.- Los marcadores moleculares como factores pronósticos

La proteína *p53* es el controlador del ciclo celular por excelencia y se encarga fundamentalmente de que ninguna célula con alteraciones importantes en su DNA complete el ciclo celular^{72, 79, 173-175}. Tiene un papel transcendental dentro de la carcinogénesis del cáncer de colon, especialmente en los carcinomas ligados a la vía supresora, la más importante desde el punto de vista cuantitativo. Generalmente se detecta p53 cuando ésta es anormal y permite que las células alteradas genéticamente (tumorales), eviten la apoptosis o muerte celular.

El Ki-67 es un anticuerpo monoclonal contra un antígeno nuclear que marca todas las células que están dentro del ciclo celular activo (fuera de la fase G_0), no sólo las que se encuentran en mitosis. Su expresión está directamente relacionada con la capacidad de crecimiento del tumor⁷², 176. De forma cuantitativa, expresa el índice de proliferación celular en determinados tipos de tumores como el adenocarcinoma colorrectal^{72, 176}.

Todavía no se ha establecido si en el cáncer de colon 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^{72, 159-161, 177-181}. El antígeno de superficie CD133, es una glicoproteína de la membrana celular, considerado un marcador de superficie expresado en células inmaduras hematopoyéticas pero no en células maduras sanguíneas. Además, el CD133 ha demostrado ser un marcador para células progenitoras neuronales inmaduras. Es reconocido por dos anticuerpos, el CD133/1 o AC133 (que es el que hemos utilizado nosotros) y el CD133/2 (AC141). Las células CD133+ en el cáncer de colon, son marcadores útiles para la detección de células de iniciación tumoral^{72, 177-181}. El CD44, se considera un marcador de membrana celular o molécula de adhesión de células epiteliales (EpCAM). Su fenotipo EpCAMhigh-CD44+, está estableciéndose como un buen marcador de células stem inmaduras de la mucosa del colon humano en determinadas series^{72, 177-181}. El CD166, se considera un marcador tanto de membrana celular o molécula de adhesión de células epiteliales (EpCAM), como citoplasmático. Es un marcador de stem cells mesenquimales cuya función en la génesis del cáncer no está del todo clara^{72, 177-181}. Su fenotipo EpCAM^{high}-CD166⁺ sumado al EpCAM^{high}-CD44⁺, se está empezando a considerar como un marcador adicional de células stem inmaduras de la mucosa del colon humano^{72, 177-181}.

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^{72, 182}. 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 reproductibilidad para estudiar esta alteración^{72, 182}.

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 neoadyuvante como adyuvante con Cetuximab-Erbitux® y Panitumumab-Vectibix® se basan en anticuerpos monoclonales contra este gen^{183, 184}.

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 inmortalidad¹³³.

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 los genes 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)^{94-96, 159, 182, 183}. 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; 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^{94-96, 159, 183, 184}.

I.2.6.- ESTRATEGIAS ONCOQUIRÚRGICAS PLANTEADAS EN LOS PACIENTES CON MHCCR

I.2.6.1.- QT NEOADYUVANTE SISTÉMICA/INTRAVENOSA

La esperanza de vida de los pacientes con MHCCR que no reciben tratamiento es extremadamente corta y, a pesar de que la única opción curativa se basa en una resección quirúrgica completa, en el momento del diagnóstico un 80% de los pacientes no se consideran candidatos a resección, tanto por el tamaño, como por la localización de las MH y la diseminación de la enfermedad^{28, 49, 50, 53, 57, 58, 64, 66, 94, 95}. Para estos pacientes, el tratamiento quimioterápico es la única opción terapéutica disponible y, en este sentido, durante los últimos años ha habido un importante progreso en el establecimiento de nuevos estándares de tratamiento para pacientes con MHCCR inicialmente irresecables y también en cuestiones relacionadas con la QT neoadyuvante en pacientes con MHCCR resecables^{58, 94, 95}.

I.2.6.1.1.- QT NEOADYUVANTE EN PACIENTES CON MHCCR NO RESECABLES

Desde finales de los años 50 hasta hace poco tiempo, el 5-FU era el único agente quimioterápico disponible con eficacia demostrada. Sin embargo, la tasa de respuesta y la supervivencia media eran de un 10% y un 15% respectivamente a los 10 meses del inicio del tratamiento, obteniendo los pacientes tratados un mínimo aumento de la supervivencia frente a los cuidados paliativos 58, 59, 61, 94, 95. Esta tasa de respuesta aumentó hasta alcanzar cifras cercanas al 25% con AF/LV, utilizado para regular el tratamiento con FU. Cuando se incorporaron a los tratamientos quimioterápicos basados en la combinación de FU/LV otros citotóxicos como el Irinotecan y el Oxaliplatino, se observó un aumento en la tasa de respuesta, alcanzando una cifra del 50%. Además, estas combinaciones han obtenido una nueva tasa de supervivencia de unos 20 meses aproximadamente 58, 59, 61, 94, 95, 185. Si se añade a los tratamientos combinados estándar un agente biológico, como los anticuerpos monoclonales anti-VEGF (Bevacizumab) y anti-EGFR (Cetuximab y Panitumumab), también se observa un aumento de las tasas de respuesta (cercanas al 70%) y de las cifras de supervivencia 58, 59, 61, 94, 95.

a) Uso de la QT convencional

El grupo francés del Paul Brousse (Bismuth et al¹⁸⁶ en 1996), fue el primero en demostrar que algunos pacientes con enfermedad hepática irresecable inicialmente podían someterse a una resección radical después del tratamiento quimioterápico, pudiendo demostrarse un aumento en la superviviencia a largo plazo.

Varios ensayos clínicos en fase III^{187, 188} han demostrado que una primera línea de QT basada en el uso de varios agentes y que incluya el Irinotecan o el Oxaliplatino en combinación con FU/LV aumenta de forma considerable la tasa de respuesta, el tiempo de progresión y la supervivencia media en comparación con el uso aislado de FU/LV.

El ensayo GERCOR (Tournigand¹⁸⁹ et al, 2004) con un nivel I de evidencia, también indica que FOLFIRI (FU/LV con Irinotecan) y FOLFOX (FU/LV con Oxaliplatino) tienen la misma actividad y eficacia. Uno de los primeros trabajos acerca de metástasis irresecables exclusivamente hepáticas tratadas con QT basada en Oxaliplatino (Guiachetti et al¹⁸⁸) mostró una tasa de resección de un 38% tras la administración de QT. En sentido contrario, cuando se tuvo en cuenta una cohorte mayor de pacientes no seleccionados, el mismo grupo francés (Adam et al²², 2004) durante 11 años y en sus series de 1439 pacientes, de los cuales 1104 tenían lesiones inicialmente irresecables, mostró que la tasa de resección secundaria fue significativamente inferior (12.5%). Después de una media de 3 ciclos de QT basada fundamentalmente en Oxaliplatino, el 75% de las resecciones fueron hepatectomías mayores y el 93% fueron potencialmente curativas (R0). Las tasas de morbilidad y mortalidad postoperatoria a 60 días fueron de un 28% y 0.7% respectivamente. La supervivencia media y las tasas de supervivencia a los 5 y 10 años fueron de 39 meses, 33% y 23% respectivamente. Aunque no tan favorables como los de los pacientes que se someten a la cirugía sin recibir QT previa, estos resultados fueron muy prometedores.

En un análisis reciente combinando 7 ensayos aleatorizados en fase III, de Grothey et al¹⁹⁰ en 2004, se ha demostrado que la supervivencia global estaba íntimamente relacionada con el hecho de haberse administrado 3 fármacos quimioterápicos en el curso de la enfermedad, independientemente del orden en el cual se administraban. Para exponer a los pacientes a los 3 citotóxicos, se utilizó el triple régimen FOLFOXIRI (FU/LV con Oxaliplatino e Irinotecan) como primera línea de tratamiento.

En la fase III del ensayo GONO (Falcone et al¹⁹¹, 2007), el FOLFOXIRI a pesar de ser moderadamente más tóxico que FOLFIRI, demostró un aumento significativo de la supervivencia

libre de enfermedad y de la supervivencia global. De 244 pacientes previamente no tratados, la triple combinación FOLFOXIRI otorgó tasas más altas de resecabilidad que la administración de FOLFIRI; 15% vs 6% teniendo en cuenta todos los pacientes y un 36% vs 12% en pacientes con sólo metástasis hepáticas.

Un metanálisis de los estudios que comparaban la Capecitabina oral y Oxaliplatino (CAPOX) respecto a FOLFOX (Arkenau et al¹⁹², 2008), ha demostrado que el uso de Capecitabina no es inferior al FU en términos de supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad. De forma contraria, los resultados obtenidos con la asociación de Capecitabina e Irinotecan (CAPIRI) son controvertidos.

Como se puede observar con el aumento de opciones terpéuticas tanto de primera como de segunda línea de tratamiento, el mayor reto se ha convertido en saber cómo incorporar estos fármacos a los planes de tratamiento de cada paciente. La decisión del tratamiento más adecuado debe tener en cuenta el tipo de agente/s y basarse en la eficacia y el perfil de toxicidad de los mismos y el esquema óptimo de administración. Nos hemos centrado en los pacientes con enfermedad potencialmente resecable, que es un "nuevo" grupo de pacientes en aumento como consecuencia de la posibilidad de tratamiento neoadyuante con los nuevos quimioterápicos para reducir el tamaño tumoral y hacer posible el tratamiento quirúrgico en pacientes⁹⁴ en los que inicialmente no podía llevarse a cabo. En estos pacientes, el objetivo de la QT ha evolucionado desde un planteamiento paliativo hasta buscar un aumento en las tasas de respuesta y de resecabilidad. De hecho, Folprecht et al¹⁹³ en 2005, basándose en datos de estudios retrospectivos y ensayos publicados, han demostrado una fuerte correlación entre las tasas de respuesta y resección, tanto en pacientes con MH aisladas como en pacientes con enfermedad metastásica diseminada.

Datos de distintos ensayos en fase III^{185, 187-189} muestran que se pueden obtener tasas de respuesta de un 50% utilizando dobles terapias que incluyan Irinotecan u Oxaliplatino. Estos dos fármacos se compararon en un estudio prospectivo y aleatoriozado¹⁸⁹, distribuyendo a los pacientes de tal forma que primero recibiesen FOLRIRI y después FOLFOX-6 o bien al revés. Las tasas de respuesta en ambos casos fueron similares (56% y 54% respectivamente) con una mínima ventaja, no significativa, sobre el uso de FOLFOX como tratamiento de segunda línea. En estudios en fase II como el de Barone et al¹⁹⁴ en 2007 o en el de Alberts et al¹⁹⁵ en 2005, se obtuvieron tasas de resección muy similares en pacientes tratados con FOLFIRI y FOLFOX (33% y 40% respectivamente). En el estudio OPTIMOX-1 (Pérez-Staub et al¹⁹⁶ en 2006), se administró a

620 pacientes con enfermedad hepática inicialmente irresecable uno de los dos tratamientos de primera línea de Oxaliplatino con FU/LV (FOLFOX-4 y FOLFOX-7). El tratamiento quimioterápico neoadyuvante permitió llevar a cabo la resección en 101 pacientes (16%). En el estudio de Tournigand et al en 2004 (ensayo GERCOR¹⁸⁹) en el que FOLFIRI seguido de FOLFOX-6 se comparó con la administración de FOLFOX-6 seguido de FOLFIRI, las tasas de resección secundarias eran favorables a FOLFOX como tratamiento de primera lína (22% vs 9%).

Empleando triples terapias (FOLFOXIRI), Falcone et al¹⁹¹ obtuvieron una tasa de respuesta del 60%. Debido a la equivalencia de los tratamientos con Irinotecan y Oxaliplatino en términos de eficacia, la decisión del tratamiento a aplicar como primera línea (incluida QT neoadyuvante) se puede tomar en función del perfil de toxicidad de los fármacos individualmente o en función de la preferencia del paciente. El uso de estrategias terapéuticas adicionales, tales como las terapias diana con antiangiogénicos y la QIH-HAI pueden utilizarse para mejorar las tasas de respuesta⁹⁴.

Para el grupo italiano de Turín (Capussotti et al¹⁹⁷, 2006) en un estudio sobre 104 pacientes entre 2000 y 2003, 34 de ellos (32.7%) con enfermedad inicialmente irresecable tras la administración de QT neoadyuvante con Oxaliplatino, fueron resecables. La supervivencia global a 3 años en estos pacientes era similar a la obtenida en 116 pacientes sometidos a resección hepática de entrada. Sin embargo, la DFS fue significativamente inferior (21% vs 50.5%). De hecho, se produjo recidiva en casi todos los pacientes (94%), habitualmente al poco tiempo tras la resección (DFS media de 8.7 meses) y con un aumento de recurrencia extrahepática.

Adam et al¹⁹⁸ en 2009, obtuvieron diferentes resultados. Estos autores analizaron 148 pacientes con enfermedad inicialmente irresecable que se sometieron a cirugía de rescate, con un seguimiento mínimo de 5 años. La supervivencia global y la supervivencia libre de enfermedad a los 5 y 10 años fueron de un 33%, 27% y 19%, 27% respectivamente. En el 76% de los pacientes, la enfermedad recidivó con un patrón ligeramente diferente de lo que observamos en nuestro estudio: mientras que la tasa recidiva hepática era similar, la proporción de recidiva extrahepática aislada fue significativamente inferior. El 16% de los pacientes se consideraron curados (por ejemplo sin recurrencia tras 5 años desde la última resección, aunque la curación, en un tercio de los pacientes, se considera después de varias resecciones por recidiva intra o extrahepática. El mayor inconveniente de este estudio era que incluía pacientes operados durante un largo periodo de tiempo (1988-2002), por lo que se puede cuestionar si los pacientes que en 1990 se consideraban irresecables, también se considerarían así actualmente.

b) Empleo de las terapias diana

El objetivo de esta estrategia terapéutica es la interrupción de vías celulares esenciales para el crecimiento tumoral, su supervivencia y la nueva formación de metástasis. En pacientes refractarios al tratamiento quimioterápico del CCR en estadio IV, el Cetuximab como segunda línea, mostraba una mejoría en la tasa de respuesta y en la supervivencia libre de progresión. Estas experiencias se confirmaron en el tratamiento de primera línea⁹⁴. El ensayo CRYSTAL (Van Cutsem et al¹⁹⁹, 2009) evaluó la administración de FOLFIRI con Cetuximab *vs* sólo FOLFIRI en 1217 pacientes. Las tasas de respuesta fueron mayores en pacientes tratados con Cetuximab (46.9% *vs* 38.7%). Las tasas de resección global así como la tasa de resección R0, fueron superiores con la combinación de Cetuximab con FOLFIRI que con la administración de FOLFIRI aislado (6% *vs* 2.5% y 4.3% *vs* 1.5% respectivamente). Inesperadamente, se obtuvieron mayores tasas de resección R0 en el subgrupo de pacientes con enfermedad limitada al hígado (9.8 *vs* 4.5%).

En la fase II del estudio randomizado OPUS (Bokemeyer et al²⁰⁰, 2009), se comparó la combinación de FOLFOX con Cetuximab *vs* FOLFOX sólo, y la adición de Cetuximab al tratamiento quimioterápico dio como resultado, aunque no de forma significativa, una mayor tasa de respuesta (45.6% *vs* 35.7%). Este estudio obtuvo una tasa de respuesta del 61% en el grupo de K-ras nativo *vs* 10% en el grupo K-ras mutado. No obstante, mostró un aumento en las tasas de resecabilidad en el subgrupo de pacientes tratados con agentes biológicos (global: 6.5% *vs* 3.6%; R0: 4.7% *vs* 2.4%). En un estudio reciente (el ensayo CELIM), Folprecht et al²⁰¹ en 2010, compararon la eficacia del Cetuximab en asociación bien con FOLFOX-6 o bien con FOLFIRI y encontraron que la tasa de respuesta tumoral no era estadísticamente significativa (68% y 57% respectivamente), aunque sí mostraron mayores tasas de resección secundaria con la combinación de Cetuximab y FOLFOX (38%) y con la combinación de Cetuximab y FOLFIRI (30%).

Estudios recientes sobre la biología del EGFR, han restringido el beneficio de Cetuximab a un subgrupo específico de pacientes (gen K-ras wild type, es decir, los que no poseen mutación en el gen K-ras^{58, 94, 95, 159}). Otros estudios como el COIN (Maughan et al²⁰², 2010) cuestionan el beneficio de Cetuximab basado exclusivamente en la mutación K-ras. En el ensayo CRYSTAL¹⁹⁹, el subgrupo de pacientes con K-ras nativo tratados con Cetuximab tenían una tasa de respuesta significativamente mejor que el grupo que se trató sólo con FOLFIRI (59.3% vs 43.3%). Asimismo, en el ensayo OPUS²⁰⁰, el beneficio de Cetuximab se concentró en los pacientes con K-ras nativo, con una tasa de respuesta del 60.7% para Cetuximab con FOLFOX-4 vs 37% con FOLFOX-4 sólo.

En el ensayo PRIME (Douillard et al²⁰³, 2010) se estudió la combinación de Panitumumab con Oxaliplatino en pacientes exclusivamente con K-ras nativo o wild type, y este régimen no aumentó la resecabilidad. En los estudios PACCE (Hecht et al²⁰⁴, 2009) y CAIRO (Tol et al²⁰⁵, 2009) que combinaban Bevacizumab y Panitumumab respectivamente con regímenes citotóxicos, tampoco se consiguieron mayores tasas de resecabilidad. El Bevacizumab que como ya hemos visto es un anticuerpo que tiene como diana al VEGF, es un inhibidor de la angiogénesis que según datos de estudios en fase II y III, ha mostrado un aumento de la supervivencia global en combinación con la QT estándar en primera o segunda línea de tratamiento en pacientes con MHCCR, ya sea con FU/LV (estudio AVF-2192²⁰⁶), con Irinotecan (estudio AVF-2107²⁰⁶) o con Oxaliplatino (estudio NO-16966²⁰⁷). Este último ensayo²⁰⁷ mostró que Bevacizumab en combinación con Oxaliplatino incrementaba la tasa de cirugía con intención curativa (8.4% *vs* 6.1%) y en aquellos en los que la enfermedad metastásica se limitaba al hígado (19.2% *vs* 12.9%).

En un estudio multicéntrico reciente en fase II (estudio BOXER), el grupo de Wong et al²⁰⁸ en 2009 incluyó pacientes con metástasis irresecables exclusivamente hepáticas, y comprobaron que la administración de Bevacizumab en combinación con Oxaliplatino y Capecitabina obtuvo una tasa de respuesta del 78% y un 32% de los pacientes se hicieron resecables. Para Masi et al²⁰⁹ en 2009, se obtuvo una tasa de respuesta idéntica (77%) cuando Bevacizumab se administró en combinación con FOLFOXIRI. Además, para el grupo de Hurwitz et al²⁰⁶, Bevacizumab es el único agente biológico que ha demostrado aumento en la supervivencia global como primera línea de QT con pacientes no seleccionados a los que se administra FU/LV e Irinotecan. De igual forma, cuando se añadió Bevacizumab a los esquemas XELOX y FOLFOX, éste ha demostrado un aumento significativo de la supervivencia libre de progresión. Se han observado tasas similares (10.4% y 20.3% respectivamente) con la combinación de Bevacizumab y Oxaliplatino en el estudio BEAT (Van Cutsem et al²¹⁰, 2009), que también obtuvo resultados comparables cuando Bevacizumab se administraba con Irinotecan (6.5% en toda la población y 14.3% con metástasis limitadas al hígado).

Estos resultados son prometedores pero todavía varían mucho en función de los diferentes criterios de inclusión de pacientes en los distintos estudios. De hecho, el criterio de irresecabilidad varía significativamente según los estudios, lo que conduce a la inclusión de pacientes con "enfermedad no óptimamente resecable". No obstante, los datos publicados hasta la actualidad defienden la política de ofrecer cirugía hepática a todos los pacientes cuyas MH disminuyan lo suficiente tras la administración de QT 94,95.

I.2.6.1.2.- QT NEOADYUVANTE EN PACIENTES CON MHCCR RESECABLES

A pesar de que el gold estándar para conseguir una supervivencia prolongada en los pacientes con MHCCR es la resección quirúrgica, ésta sólo es potencialmente curativa en el 65-85% de los casos. Hasta el 70% de los pacientes presentan algún tipo de recurrencia de la enfermedad a lo largo de su evolución. Por esta razón, es importante que el equipo multidisciplinar que valora a los pacientes con MHCCR plantee una terapia multimodal 58,94,95.

Aunque posteriormente se expondrán las ventajas y los inconvenientes de la administración de QT neoadyuvante, dentro de este tratamiento multimodal y en referencia a los pacientes con MHCCR inicialmente resecables, el equipo multidisciplinar debe decidir sobre cada paciente en particular, en base a su experiencia y los datos de la literatura científica actual, la instauración o no de QT neoadyuvante y, si se aplica, finalmente decidir qué régimen es el más indicado^{58, 94, 95}.

La QT neoadyuvante presenta unos beneficios potenciales, entre otros^{58, 94, 95, 211-213}:

- Es indicativa de la biología tumoral y permite realizar un test de quimiosensibilidad con una doble finalidad. Por una lado, una buena respuesta a la QT neoadyuvante es un factor de buen pronóstico para seleccionar buenos candidatos para la cirugía (permitiendo evitar la cirugía en aquellos casos de resistencia a la QT y en los que se produce una rápida progresión). Por otro lado, permite además seleccionar los pacientes en los que sería útil administrar QT adyuvante a la resección hepática.
- Permite tratar la enfermedad "oculta", eliminado los focos de micrometástasis no detectables por pruebas de imagen convencional minimizando la diseminación tumoral intraoperatoria.
- Mejora las tasas de resecabilidad (aumenta el número de resecciones completas R0) y permite llevar a cabo cirugía menos agresiva, reduciendo la necesidad de realizar una resección amplia de parénquima hepático.

Sin embargo, la QT neoadyuvante no está exenta de posibles inconvenientes^{58, 94, 95, 97, 211-213} como:

- La toxicidad que puede provocar tanto a nivel hepático como sistémico, que puede afectar a la morbimortalidad postoperatoria.

- Una duración excesiva del tratamiento quimioterápico neoadyuvante para conseguir el "máximo efecto" sobre las MHCCR, puede demorar la toma de decisión quirúrgica, puede haber una progresión de la enfermedad que impida la realización de la cirugía y puede inducir una respuesta radiológica completa que dificulte la localización de las MHCCR y, por lo tanto, la resección quirúrgica.

- El elevado coste económico que tiene la QT neo/coadyuvante.

Como podemos contemplar, el uso de la QT neoadyuvante en los pacientes con MHCCR inicialmente resecables es un tema controvertido, por lo que a continuación se expondrán los argumentos a favor y en contra sobre este tratamiento en estos pacientes en base a un breve repaso de la literatura científica actual sobre el tema.

Las MHCCR resecables inicialmente, podrían progresar durante la aplicación de QT neoadyuvante. Este hecho es un factor de mal pronóstico tras la resección hepática y, además, esta progresión puede convertir las MH en irresecables, mientras que, si se lleva a cabo la cirugía inicialmente, se puede ofrecer un tratamiento potencialmente curativo. En un estudio de Adam et al 166 en 2004, sobre 131 pacientes con MHCCR múltiples cuyas MHCCR sufrieron progresión durante la administración de QT neoadyuvante, la supervivencia a 5 años fue tan sólo de un 8% mientras que la cifra fue del 37% en aquellas MH que respondieron a la QT (un 94% de los pacientes sufrieron recurrencia precoz de la enfermedad). Para los autores, la progresión tumoral podría considerarse un indicador de la agresividad biológica del tumor cuyo curso natural podría no verse afectado por la resección hepática, y debería evitarse una cirugía innecesaria, permitiendo así que estos pacientes se traten con agentes de segunda línea (Cetuximab vía sistémica-intravenosa, FURD locorregional-arterial, etc.).

No obstante, aunque estudios antiguos como el de Allen et al²¹⁴ en 2003 mostraban un índice de progresión del 37% para ciclos basados en 5-FU, en base a los resultados del estudio randomizado EORTC Intergroup 40983 (Nordlinger et al²¹⁵, 2008), la resistencia primaria a la QT asociada con progresión tumoral no es frecuente (7% para ciclos con FOLFOX-4) y además, un tercio de estos pacientes que progresan, todavía son susceptibles de resección hepática.

Un abordaje sistémico preoperatorio con QT neoadyuvante, teóricamente puede eliminar micrometástasis dentro y fuera del hígado, podría facilitar y permitir una resección hepática técnicamente más sencilla, así como disminuir el tamaño de la resección (factor clave para reducir la morbilibdad postoperatoria). Asimismo, en comparación con la resección inmediata, con la administración de QT neoadyuvante podría reducirse la tasa de márgenes de resección positivos y disminuir la morbilidad. En el estudio EORTC-40983²¹⁵ en el que se comparó la administración perioperatoria con FOLFOX-4 (3 ciclos en neoadyuvancia con 3 ciclos en coadyuvancia) vs cirugía aislada en 364 pacientes con MHCCR inicialmente resecables, se observó que la supervivencia libre de progresión a 3 años fue 35.4% vs 28.2% a favor del empleo de FOLFOX-4 en neoadyuvancia y una reducción de laparotomías innecesarias (del 11% vs 5%) en los pacientes tratados con QT neoadyuvente. Este estudio sin embargo, carecía de un tercer brazo que valorase la administración aislada de QT.

La evaluación de la respuesta a la QT neoadyuvante podría permitir una estratificación de los pacientes más fiable en función de su pronóstico y podría servir como criterio de selección para tratamientos adyuvantes²¹⁶. Esta idea se refuerza por los resultados de un estudio de la Clínica Mayo (Zakaria et al³⁸, 2007), cuando se aplicaron los tres scores pronósticos más representativos (Fong¹⁰, Nordlinger⁵ e Iwatsuki¹²) para estratificar a 662 pacientes sometidos a resección de MHCCR. Para los autores, ninguno de los scores fue un predictor fiable de supervivencia o recurrencia de la enfermedad.

La respuesta a la QT neoadyuvante está emergiendo como un factor pronóstico muy importante para conseguir identificar a los pacientes con una biología tumoral más favorable y en el estudio de Blazer et al¹⁷¹ en 2008, la respuesta al tratamiento sistémico preoperatorio fue el único factor pronóstico independiente que influyó sobre la supervivencia tras la resección hepática, además del margen de resección.

Aunque es necesario llevar a cabo más estudios, los datos actuales indican que el grado de regresión tumoral es independiente de la duración del tratamiento quimioterápico, por lo que una corta duración de la QT podría tener ventajas sobre las cifras de supervivencia a la vez que se obtendría una disminución de los efectos secundarios. En el estudio EORTC²¹⁵, se observó que mientras casi un 90% de los pacientes reciben un tratamiento quimioterápico completo preoperatorio, más del 30% de los pacientes no recibieron ningún tratamiento adyuvante y alrededor de un 20% interrumpieron la QT postoperatoria tras recibir 1-3 ciclos, además de que un 60% de los pacientes necesitó disminuir la dosis o retrasar la administración de algún ciclo.

Como se ha expuesto anteriormente, la administración de QT preoperatoria en pacientes con MHCCR resecables aumenta las tasas de resección curativa, permite llevar a cabo resecciones más conservadoras ahorradoras de parénquima y puede orientar sobre que régimen de QT adyuvante en función de la respuesta observada. Además, en pacientes que responden al tratamiento, se obtienen mejores cifras de supervivencia.

En un estudio no randomizado publicado por Gruenberger et al¹⁶⁷ se mostró que en la administración del tratamiento preoperatorio con seis ciclos de XELOX o FOLFOX en 50 pacientes con MHCCR potencialmente resecables, se obtuvo una tasa de respuesta del 73% y una tasas de resección R0 del 93%.

Una revisión sistemática reciente (Chua et al²¹², 2010) de 23 estudios (3278 pacientes) sobre el uso de QT sistémica preoperatoria en pacientes con enfermedad resecable [1 ensayo randomizado en fase III (nivel I de evidencia), 3 ensayos en fase II (nivel II de evidencia) y 19 estudios observacionales (nivel III de evidencia)] mostraron que la progresión tumoral se detectó en el 15% de los pacientes, una cifra que es casi el doble de la que se obtuvo en el ensayo EORTC-40983²¹⁵, aunque no se puede cuantificar la proporción de pacientes en los cuales la progresión tumoral impidió la realización de la cirugía. Nordlinger et al²¹⁵ observaron en el estudio EORTC-40983²¹⁵ que el 66% de los pacientes con progresión de la enfermedad no pudieron someterse a resección hepática. Además, en un 50% de estos pacientes la progresión de la enfermedad era extrahepática, lo que sugiere que se hubiesen sometido a una resección hepática innecesaria si se hubiesen operado inmediatamente. Para Chua et al²¹², la tasa de resección R0 fue del 93% y se mostró que la cirugía hepática después de un tratamiento limitado con QT (número medio de ciclos fue 6) era segura. De hecho, las tasas de mortalidad y morbilidad perioperatoria medias fueron de un 2% y un 27% respectivamente (tasas similares a las obtenidas tras resecciones hepáticas sin QT previa, además, teniendo en cuenta que el 70% de los pacientes se sometieron a hepatectomías mayores).

Una de las cuestiones más discutidas sobre el uso de QT neoadyuvante en pacientes con MHCCR inicialmente resecables, hace referencia al verdadero beneficio oncológico que conlleva, sobre todo en pacientes con factores de mal pronóstico (MHCCR múltiples, bilobares, sincrónicas, etc.). En una serie de 71 pacientes con ≥5 MHCCR resecables, Tanaka et al²¹¹ en 2003, demostraron que la QT preoperatoria era un factor de buen pronóstico sobre la supervivencia a 5 años en los pacientes que recibieron QT neoadyuvante (38.9% vs 20.7%). Además, el tratamiento neoadyuvante redujo la necesidad de hepatectomías extensas (>4 segmentos).

Sin embargo, actualmente, el aumento en las cifras de supervivencia tras la administración de QT preoperatoria todavía no tiene un nivel I de evidencia. El único ensayo aleatorizado disponible (estudio EORTC-40983²¹⁵) sobre el uso de QT preoperatoria, no fue concluyente acerca de si los efectos positivos obtenidos eran debidos al uso de QT preoperatoria o postoperatoria. Por el contrario, Reddy et al²¹⁸ demostraron en una cohorte de 297 pacientes con MHCCR sincrónicas inicialmente resecables que el uso de QT adyuvante (regímenes basados en Irinotecan) fue un factor de buen pronóstico tanto sobre la supervivencia global como sobre la supervivencia libre de enfermedad, mientras que la QT neoadyuvante no lo fue (sin QT, la supervivencia media fue de 36 meses, con QT neoadyuvante fue 53 meses, con QT adyuvante 76 meses y con QT perioperatoria (neo/coadyuvante) la media fue de 67 meses). De forma similar, el grupo del Paul Brousse (Adam et al²¹⁹, 2010), ha mostrado en un estudio retrospectivo con una muestra de 169 pacientes tratados con QT preoperatoria comparados con 1302 pacientes derivados directamente a cirugía. En pacientes con MHCCR solitarias inicialmente resecables <5 cm. la QT neoadyuvante no proporciona ventaja sobre la supervivencia, no siendo así en el caso de administrar tratamiento adyuvante. Además, la morbilidad aumentó en el grupo de la adyuvancia (7% vs 24%).

El grupo de Capussotti⁹⁴, a pesar de su bajo nivel de evidencia, plantea como norma general la aplicación de QT neoadyuvante en los pacientes con MHCCR inicialmente resecables en las siguientes situaciones: >3 MHCCR (tanto sincrónicas como metacrónicas); enfermedad extrahepática asociada (independientemente de las características de las MH) y riesgo de resección R1 debido a la localización de las MH o su relación con estructuras vasculares. Asimismo, defienden la realización de cirugía inicialmente en casos de MHCCR solitarias metacrónicas y de riesgo de desaparición de las MH con la administración de QT neoadyuvante.

En la revisión del grupo de Lehmann et al⁹⁵ en 2012, a diferencia de lo que ocurre con los pacientes con MHCCR inicialmente irresecables, no se recomienda el uso de neoadyuvancia en los pacientes con resecabilidad inicial debido la falta de evidencia nivel I en cuanto a beneficios claros de supervivencia. No obstante, este grupo defiende que, en los pacientes con lesiones resecables pero con factores de mal pronóstico (lesiones múltiples, bilobares, sincrónicas, etc.), la neoadyuvancia puede ayudar a identificar pacientes buenos respondedores con biología tumoral favorable y en los que se puede obtener un beneficio claro de supervivencia.

I.2.6.2.- QT NEOADYUVANTE LOCORREGIONAL/INTRAARTERIAL

I.2.6.2.1.- QUIMIOTERAPIA INTRAARTERIAL HEPÁTICA (QIH)

En base a la literatura actual, se han obtenido buenos resultados con protocolos que incluyen la QT Intraarterial Hepática (QIH) o Hepatic Aterial Infusion (HIA)^{58, 94, 95}, en el tratamiento neoadyuvante de las MHCCR inicialmente irresecables y tras la cirugía si éstas se convierten en resecables.

La QIH-HAI a través de la arteria hepática presenta la ventaja de exponer al tumor a una dosis directa de quimioterapia más prolongada y, según diferentes trabajos como el de Barber et al²²⁰, se han conseguido respuestas radiológicas objetivas de entre el 35 y el 85%.

La canalización arterial para la administración de la QIH-HAI, se puede realizar asociada o no a la cirugía. Así, se pueden plantear dos situaciones⁹⁵:

- Canalización arterial asociada a la cirugía (se canaliza intraoperatoriamente la arteria gastroduodenal):
 - o QIH-HAI asociada a la cirugía de las MHCCR (más frecuente).
 - o QIH-HAI asociada a la cirugía del CCR primario (menos frecuente).
- Canalización arterial no asociada a la cirugía (se canaliza directamente la arteria hepática propia de manera percutánea).

Debemos saber que el uso de QIH no tiene efecto sobre metástasis a otros niveles (peritoneales, pulmonares, etc.⁷²).

Las características ideales que deben cumplir el/los quimioterápico/s empleado/s en la QIH-HAI son, entre otras, una alta extracción hepática (gran efecto de primer paso hepático), alto aclaramiento sistémico, índice terapéutico elevado y baja toxicidad. Se pueden emplear 5-FU, AF, Leucovorin, Levamisol, Fluorodeoxiuridina-FURD (Cohen et al²²¹), Mitomicina C (necesita alta concentración cerca del tumor), THP-Adriamicina, CPT-11-Irinotecan, y distintas combinaciones como FOLFOXIRI obteniéndose resultados esperanzadores.

Asimismo, la QIH-HAI se puede administrar o no en combinación con la QT sistémica y no se debe sustituir una por la otra. En un estudio retrospectivo reciente de Goere et al²²² perteneciente al grupo francés del hopital Gustave Roussy, se valoró el impacto de la HAI con

Oxaliplatino asociado a QT sistémica con FU/LV en pacientes con MHCCR irresecables aisladas. La mayoría de los pacientes tenían MHCCR sincrónicas (85%) y bilaterales (89%) con un número medio de 7 MH. De los 87 pacientes incluidos en el estudio, 69 (79%) fueron tratados con HAI tras el fracaso una primera línea de QT sistémica y 23 pacientes (26%) se rescataron para cirugía, llevándose a cabo una resección R0 en 21 de ellos (24%) y obteniéndose una supervivencia global a los 5 años del 56% frente al 0% del grupo de los no operados.

Generalmente se introduce un catéter en la arteria hepática propia o a través de la arteria gastroduodenal debiendo ligarse todas las ramas distales excepto la arteria hepática propia. Esto se lleva a cabo mediante la realización de una laparotomía. También existen centros donde es posible la cateterización percutánea radiodirigida, que tiene la ventaja de permitir el cambio del catéter a demanda, reduciendo el riesgo de extravasación y movilización accidental⁷².

Hay que tener presente que la administración de QT intraarterial se realiza cada 2 semanas y que para evaluar la respuesta se debe repetir la TC cada 2 meses (lo que supone una alta radiación para el paciente), se puede administrar dexametasona para prevenir la colangitis o plantear en su defecto ciclos cortos y se debe de administrar heparina para evitar la trombosis de la arteria hepática.

En pacientes con MHCCR irresecables, este tipo de tratamiento se ha comparado en muchos estudios con la QT basada en 5-FU e incluso con la abstención terapeútica. En este sentido, en 1996 un metanálisis²²³ de diferentes estudios randomizados demostró un aumento en las cifras de respuesta y de supervivencia del 27%. Sin embargo otro estudio randomizado de Kerr et al²²⁴ no mostró tal ventaja.

No obstante esta técnica conlleva, como se ha expuesto anteriormente, la implantación quirúrgica del catéter así como la implantación de una bomba de infusión para la dosificación la QIH-HAI. Además, no está exenta de complicaciones como la movilización del catéter, la extravasación del fármaco administrado, la colangitis, la trombosis arterial, etc. Por estas razones y , a pesar de que la QIH-HAI ha demostrado buenos resultados en la supervivencia global y en la libre de enfermedad, su aplicación está condicionda por razones técnicas⁹⁴.

I.2.6.2.2.- TACE (TransArterial ChemoEmbolization)

Dado el aumento de incidencia de MHCCR, el manejo multidisciplinar es fundamental para conseguir el éxito del tratamiento y mejorar la calidad de vida del paciente. Actualmente, el tratamiento estándar para las MHCCR inicialmente resecables se basa en la resección curativa de las mismas. Sin embargo, a pesar de la cirugía con intención curativa, un 65-85% de los pacientes experimentan recidiva hepática a los 5 años y un 65-70% fallecen^{58, 94, 95}.

Como hemos visto anteriormente, existen algunos beneficios potenciales con el tratamiento neoadyuvante de las MHCCR resecables^{58, 94, 95, 211-213}, tales como observar la respuesta a los quimioterápicos en los pacientes para así poder determinar un tratamiento adyuvante apropiado tras la resección; podría eliminar micrometástasis latentes hepáticas, disminuyendo así el riesgo de diseminación intraoperatoria; podría mejorar la tasa de resección completa y disminuir la cantidad de parénquima hepático resecado; y finalmente, la respuesta a la QT neoadyuvante podría ser un factor pronóstico importante, permitiendo la selección de buenos candidatos para la resección. Existen, sin embargo, algunas desventajas tales como el daño hepático, que podría afectar al resultado postoperatorio y un retraso en la resección en relación con la progresión de la enfermedad. Asimismo, mientras que la QT sistémica puede retrasar el crecimiento e incluso provocar regresión de las MHCCR (downsizing-downstaging), la supervivencia a largo plazo sin terapia local es poco frecuente^{16, 28, 37, 43, 58-61, 64, 94, 95}.

Aunque la resección quirúrgica sigue siendo el tratamiento de primera línea para las MHCCR, se han planteado otros tratamientos locales dados los buenos resultados obtenidos en el tratamiento del HCC como la alcoholización, ablación con RF, ablación por microondas, etc²¹³. No obstante, existen trabajos recientes sobre el empleo de la TACE en pacientes con MHCCR con buenos resultados²¹³. Esta técnica²¹³ consiste en la inyección de forma periódica de un agente quimioterápico, mezclado con material para embolización en zonas seleccionadas de las arterias hepáticas que irrigan el tumor. Un hígado normal recibe aproximadamente el 80-90% de su aporte sanguíneo de la vena porta y alrededor de un 10-20% de la arteria hepática. Sin embargo, las MH están hipervascularizadas y reciben su aporte sanguíneo casi exclusivamente de la arteria hepática. El proceso de la TACE incluye la infusión de fármacos como Irinotecan, Doxorrubicina, Mitomicina C y Cisplatino con un material viscoso (por ejemplo Lipiodol) seguida de la embolización del vaso sanguíneo con Gelfoam, alcohol polivinilo, partículas o agentes de embolización esféricos que impedirán el aporte sanguíneo al tumor. Por lo tanto, hay dos mecanismos antitumorales actuando al mismo tiempo: el mecanismo isquémico, relacionado con la

oclusión mecánica de las arterias que nutren el tumor y el mecanismo citotóxico como resultado de los agentes citotóxicos mezclados con Lipiodol (un lípido específicamente captado por las células tumorales y que van dirigidos a una diana específica). Una modificación de esta técnica²¹³ se basa en el empleo de microgotas que contienen un fármaco determinado y que además tienen la capacidad de embolizar, todo ello, en un sólo agente (drug-eluting beads). Este mecanismo persiste durante días o incluso semanas tras la infusión. La ventaja potencial de la TACE se basa en que la concentración del fármaco que llega al tumor es mayor en comparación con el tratamiento sistémico y con menor exposición del organismo. No obstante, el éxito clínico de la TACE puede verse afectado por efectos secundarios significativos, esclerosis biliar, exposición sistémica, movilización del catéter o mala colocación del mismo con la consiguiente infusión extrahepática incluyendo la necesidad de intervención quirúrgica²¹³.

En 2011 Bower et al²¹³ relizaron un estudio multicéntrico sobre 50 pacientes con MHCCR que confirma la utilidad de esta técnica en el manejo de las MHCCR mediante ciclos basados en el Irinotecan. Los criterios de selección que han empleado los autores se basan en ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) y PS (Performance Status) entre 0-2, sin comorbilidad importante (sin enfermedades cardiopulmonares, sin coagulopatía, normalidad en las función renal y hepática, etc.), excluyendo a aquellos pacientes con enfermedad extrahepática diseminada con una expectativa de vida ≤3 meses, anomalías arteriales y volumen tumoral ≤25% del parénquima hepático. El control de la respuesta radiológica a la TACE se realizó mediante 18-FDG-PET o TC trifásico en función de la disponibilidad de cada centro. Todos los pacientes se trataron previamente a la TACE con FOLFOX, FOLFIRI, Bevacizumab o Capecitabina. Asimismo, el 30% de los pacientes fueron tratados sincrónicamente con QT sistémica. El 20% (11 pacientes) presentó una respuesta significativa y un downsizing-downstaging de sus MH que permitió el tratamiento quirúrgico posterior (6), con RF (3) o ambos (2). Un año después seguían vivos todos los pacientes. Este estudio también demuestra que la infusión precisa de Irinotecan por vía arterial (no sistémica no intravenosa) es una opción de tratamiento seguro (0% de mortalidad) y efectivo en el manejo de pacientes con MHCCR sin producir insuficiencia hepática ni esteatohepatitis (de las 11 intervenciones sólo 2 tuvieron complicaciones postoperatorias, un bilioma resuelto con drenaje radiodirigido y una infección de herida que requirió antibióticos).

Aunque actualmente el uso de la TACE es limitado en las MHCCR, el verdadero papel que desempeñará o no esta técnica en el tratamiento de los pacientes con MHCCR se comprobará con la realización de estudios aleatorizados en el futuro.

I.2.6.3.- DAÑO HEPÁTICO ASOCIADO A LA QUIMIOTERAPIA

En los últimos años, se ha comprobado que la combinación de QT y cirugía es la estrategia óptima para aumentar la supervivencia de los pacientes con MHCCR inicialmente irresecables. Los nuevos agentes quimioterápicos y sus combinaciones ofrecen a algunos pacientes con MHCCR inicialmente irresecables, la posibilidad de una cirugía de rescate con intención curativa y ha mejorado de forma sustancial su esperanza de vida. Sin embargo, en los últimos años un gran número de estudios como el de Gómez-Ramírez et al⁹⁷ en 2010 sobre un estudio prospectivo en 45 pacientes, sugieren el efecto tóxico de los agentes quimioterápicos sobre el parénquima hepático demostrándose cambios histológicos específicamente relacionados con algunos fármacos. Tanto en la enfermedad hepática grasa no alcohólica (NAFDL-Non Alcoholic Fatty Liver Disease) como en el síndrome de obstrucción sinusoidal (SOS) están relacionados con algunos fármacos utilizados en la QT de las MHCCR, en concreto con Irinotecan y Oxaliplatino. Además, el uso de estos quimioterápicos en régimenes combinados puede tener efecto tóxico hepático sinérgico.

El amplio espectro de cambios histopatológicos que engloba la NAFDL comprende la esteatosis, esteatohepatitis (CASH-Chemotherapy Associated SteatoHepatitis o NASH-Non Alcoholic SteatoHepatitis^{94, 95, 97}), fibrosis avanzada y cirrosis. Mientras que la esteatosis y la esteatohepatitis interfieren directamente con la función de los hepatocitos, el SOS afecta a las células endoteliales de los sinusoides hepáticos y puede llegar a producir hipertensión portal, ascitis, hiperbilirrubinemia y, en casos severos, insuficiencia hepática^{94, 95, 97}.

Uno de los problemas presentes en la revisión de la literatura actual, es que la información existente en los diferentes estudios sobre la correlación entre la QT, la potencial lesión hepática producida por la misma y su impacto en la evolución de los pacientes comprende diferencias en las definiciones de las patologías específicas y los resultados postoperatorios. En ocasiones los patólogos están en desacuerdo sobre los criterios para establecer la diferencia entre esteatosis y esteatohepatitis. Otras veces, algunos trabajos muestran todos los casos de dilatación sinusoidal, mientras que otros publican sólo casos graves. Además, la definición de mortalidad postoperatoria también es variable, ya que algunos autores aportan sólo las cifras de mortalidad a 30 días mientras que otros tienen en cuenta intervalos largos de tiempo desde la cirugía. Estas diferencias probablemente hacen que los resultados sean heterogéneos y las conclusiones diferentes⁹⁴.

Tal y como afirman Chun et al²²⁵ en una revisión reciente publicada en 2009, creemos que los tratamiento citotóxicos deben ser evaluados e individualizados para cada paciente por un comité multidisciplinar, ya que estos agentes pueden influir en la recuperación de los pacientes tras la intervención quirúrgica, si bien, como queda demostrado en el estudio multicéntrico EORTC-40983²¹⁵, los beneficios de esta terapia, aplicada en los pacientes adecuados y con las precauciones debidas, superan de forma amplia a los posibles inconvenientes o complicaciones.

I.2.6.3.1.- LA QT Y LA ESTATOSIS

La asociación entre la estatosis y la QT se describió hace más de 20 años inicialmente en relación al 5-FU, aunque más recientemente en los estudios de la MD Anderson (Vauthey et al²²⁶, 2006) ha quedado demostrado que cualquier quimioterápico empleado en el tratamiento del CCR y de las MHCCR pueden producir potencialmente mayor o menor grado de esteatosis hepática.

La esteatosis hepática se ha relacionado con un mayor índice de complicaciones postoperatorias (30-62%), produciendo un aumento en las cifras de transfusión sanguínea, insuficiencia hepática, fuga biliar, complicaciones infecciosas y mayor estancia media en UCI ²²⁷.

I.2.6.3.2.- EL IRINOTECAN Y LA ESTEATOHEPATITIS

La esteatohepatitis como complicación del tratamiento con QT se describió por primera vez en una pequeña serie de pacientes estudiada por Fernández et al²²⁸. En su trabajo, los autores describieron un aumento significativo de esteatohepatitis en 12 de los 14 pacientes sometidos a cirugía tras tratamiento con Irinotecan. La duración del tratamiento y la dosis total no se correlacionó con el grado de esteatohepatitis, pero sí el índice de masa corporal (IMC). Posteriormente Vauthey et al²²⁶ en un estudio multicéntrico retrospectivo de 406 pacientes sometidos a hepatectomía por metástasis, comprobaron que el 20% de los pacientes tratados con regímenes de QT basados en Irinotecan presentaron esteatohepatitis. El riesgo fue mayor en pacientes obesos con IMC >25 kg./m²., por lo que recomiendan prudencia con la administración de Irinotecan en la neoadyuvancia de pacientes con obesidad, sobre todo si se plantea una hepatectomía mayor.

El hígado graso no alcohólico (NAFLD) es un proceso caracterizado por la acumulación de sustancia lipídica en el hígado. Aunque el mecanismo de la NAFDL no está claramente establecido, existen evidencias que apoyan la resistencia a la insulina como principal mecanismo implicado. Una fuente adicional de estrés oxidativo es capaz de superar los mecanismos de defensa celulares, y como consecuencia de esto, se produce un proceso inflamatorio junto con degeneración y fibrosis⁹⁷. No obstante, como se ha expuesto con anterioridad, aunque se acepta que la esteatohepatitis es parte de la NAFDL, en ocasiones es difícil para los patólogos diferenciar o definir la esteatosis con inflamación del parénquima hepático de la esteatohepatitis^{94, 97}. Por ello Kleiner et al²²⁹ propusieron un sistema de gradación (NAS: Non alcoholic Fatty Liver Disease Activity Score) para determinar la gravedad de la esteatohepatitis en función de una serie de características.

Hasta la fecha, existen pocos estudios que analicen el impacto de la esteatohepatitis sobre la morbimortalidad tras la resección hepática. El estudio de Vauthey et al²²⁶, es el único en el que se observa que los pacientes con esteatohepatitis presentaron mayor mortalidad a 90 días que aquellos que no la padecían (14.7 vs 1.6%). Además, la presencia de esteatohepatitis se asoció con un riesgo significativamente mayor de mortalidad por fallo hepático (6 vs 1%). Por el contrario, otros estudios de pequeñas series quirúrgicas no mostraron diferencias en la morbimortalidad en pacientes tratados preoperatoriamente con esquemas de QT que incluían Irinotecan⁹⁷.

I.2.6.3.3.- EL OXALIPLATINO Y LA DILATACTACIÓN SINUSOIDAL

El estudio de Rubbia-Brandt et al²³⁰ fue el primero en relacionar la administración de Oxaliplatino como agente citotóxico para las MHCCR con el desarrollo del síndrome de dilatación y obstrucción sinusoidal en el tejido hepático. En su estudio retrospectivo encontraron que el 79% de los pacientes tratados con Oxaliplatino desarrollaron lesiones perisinusoidales que incluyeron dilatación y congestión con fibrosis y oclusión venosa. Esta relación fue independiente de la dosis administrada y persistió durante al menos 4 meses tras el último ciclo de QT. Otros trabajos realizados posteriormente han confirmado esta relación^{226, 231, 232}.

En todos estos estudios existe una clara tendencia a relacionar el uso de Oxaliplatino con el daño sinusoidal y su potencial desarrollo de peliosis, hiperplasia nodular regenerativa y fibrosis de la vena centrolobulillar. La mayoría de los trabajos publicados relacionan el uso de QT basada en Oxaliplatino con el desarrollo del síndrome de obstrucción sinusoidal (SOS) o con un aumento en la morbimortalidad, pero son pocos los trabajos que relacionan entre sí estas dos variables⁹⁷. Recientemente, Overman et al²³³ en 2010, describieron el desarrollo de esplenomegalia dosisdependiente con el uso de neoadyuvancia basada en ciclos de Oxaliplatino en el 86% de sus pacientes con un incremento en el tamaño del bazo >50% en el 24% de ellos, creando una predisposición a padecer una trombocitopenia manifiesta. Estos autores correlacionaron también el incremento en el tamaño del bazo con el grado de SOS, lo que desde su punto de vista era útil para identificar pacientes que desarrollan toxicidad al Oxaliplatino durante la administración de QT.

En la fisiopatología del SOS, se ha implicado la despolimerización de la F-actina de las células endoteliales de los sinusoides, la activación de metaloproteasas y la inducción de estrés oxidativo. Las células de la pared de los sinusoides se desprenden y penetran en la circulación, embolizando y obstruyendo el flujo sanguíneo sinusoidal.

En el estudio de Nakano et al²³⁴ se describe un aumento en la estancia media en pacientes con daño sinusoidal (14.7 días *vs* 11.7) sobre su serie de 90 pacientes tratados con QT preoperatoria. Al analizar el subgrupo de 36 pacientes sometidos a una hepatectomía mayor, se observa una mayor tasa de complicaciones hepáticas en el grupo con daño sinusoidal (40% *vs* 6.3%). En este estudio, los autores sugieren la utilidad de la biopsia hepática preoperatoria en pacientes de riesgo sometidos a QT previa. De igual modo, Aloia et al²³¹ también describieron una mayor tasa de trasfusiones en pacientes en los que se demostró SOS por Oxaliplatino.

Por el contrario, en diversos trabajos no se ha observado un aumento de complicaciones en pacientes con SOS. Vauthey et al²²⁶ observaron que la lesión sinusoidal no se asociaba con mayores tasas de morbilidad ni mortalidad tras la hepatectomía. Igualmente, un análisis patológico de 57 pacientes del estudio EORTC-40983²¹⁵ que comparó el parénquima hepático de pacientes asignados de forma aleatorizada a recibir QT preoperatoria o cirugía aislada, no encontró un aumento en las tasas de morbimortalidad en pacientes con daño sinusoidal.

I.2.6.3.4.- LAS TERAPIAS DIANA Y SU DAÑO HEPÁTICO

El uso de QT neoadyuvante con Bevacizumab tradicionalmente se ha relacionado con una mayor morbilidad postoperatoria (Scappatici et al²³⁵, 2005). Sin embargo, actualmente existen estudios que amparan su seguridad como el de Kesmodel et al²³⁶, en el que se comparaban 81 pacientes sometidos a tratamiento con Bevacizumab frente a 44 que no lo recibieron, sin observar diferencias en cuanto a morbimortalidad.

El tiempo medio de aclaramiento de Bevacizumab es de 20 días, por lo que también está en discusión el tiempo que debe pasar desde su suspensión hasta la resección hepática. Generalmente se acepta un "periodo ventana" de 6-8 semanas, reducible si se evita la administración de Bavacizumab en el último ciclo antes de la intervención quirúrgica⁹⁴.

Como hallazgo interesante, en varios estudios recientes^{237, 238} se ha puesto de manifiesto un potencial efecto de protección frente a la lesión sinusoidal provocada por la terapia con Oxaliplatino al añadir Bevacizumab como tratamiento neoadyuvante. Este efecto protector de Bevacizumab se observó por primera vez por Ribero et al²³⁷ y posteriormente se ha descrito también por Klinger et al²³⁸. Sin embargo, hasta la fecha no se sabe si las lesiones parenquimatosas graves asociadas con Oxaliplatino, como la hiperplasia regenerativa nodular y el SOS, son reversibles con Bevacizumab y estos resultados se deben confirmar mediante la realización de nuevos estudios, ya que en otros trabajos publicados no se ha encontrado este efecto protector del Bevacizumab.

Respecto a Cetuximab, existen pocos datos sobre su potencial toxicidad hepática. El grupo del Paul Brousse de (Adam et al¹⁸⁴, 2007), administró como tratamiento de segunda línea ciclos de QT basada en Cetuximab a pacientes que no respondieron a una primera línea de QT. De los 151 pacientes con MHCCR inicialmente irresecabales, 27 experimentaron downsizing-downstaging de sus lesiones y se pudo llevar a cabo la resección hepática con intención curativa. La mortalidad postoperatoria a 60 días fue del 3.7% con una morbilidad del 50%. Los cambios histológicos se demostraron en el 36% de los pacientes.

I.2.6.4.- OTROS ASPECTOS IMPORTANTES DE LA QT NEOADYUVANTE

I.2.6.4.1.- Momento de la indicación quirúrgica tras QT neoadyuvante

Aún no se ha determinado de forma definitiva cuál es la duración óptima de la QT ni el mejor momento para realizar la cirugía hepática en los pacientes cuya resecabilidad se ha establecido. En los pacientes con MH inicialmente no resecables, la mayoría de los equipos quirúrgicos realiza la resección hepática tan pronto como existe la posibilidad de resección con intención curativa⁵⁸.

Acutalmente continúa existiendo un debate sobre si, cuando las MHCCR son sincrónicas, la QT debe preceder a la resección; en particular, cuando el tumor primario todavía no se ha resecado y la cirugía implica la intervención sobre el mismo y, al mismo tiempo, una resección hepática importante. En la actualidad, muchos cirujanos creen que la QT es la mejor elección para los pacientes con MHCCR sincrónicas, aunque estas conclusiones proceden de series retrospectivas o quirúrgicas y a partir de series unicéntricas⁵⁸. Existe sólo un estudio aleatorizado (Nordlinger et al²¹⁵) que ha evaluado los resultados de la QT preoperatoria en el que se observó una diferencia absoluta a favor de la administración de la misma. No obstante, este estudio presenta un inconveniente, ya que no era posible separar los beneficios de la QT preoperatoria de aquellos obtenidos por la QT postoperatoria adyuvante.

Otra cuestión de interés es la repercusión que tiene el progreso de la enfermedad durante el tratamiento con QT sobre la elección del mejor momento para realizar la cirugía. Si hay progresión de la enfermedad durante el tratamiento con QT neoadyuvante, el pronóstico es peor¹⁶⁶. En una cohorte de 131 pacientes con más de 3 MHCCR, sometidos a hepatectomía de rescate, la tasa de supervivencia a los 5 años fue del 8% cuando la enfermedad progresó durante la QT preoperatoria, del 30% cuando la enfermedad se mantuvo estable, y del 37% cuando los pacientes respondieron al tratamiento con QT²².

Estos hallazgos sugieren que la hepatectomía debe realizarse tan pronto como sea técnicamente factible y se debe hacer hincapié en la importancia de la colaboración entre oncólogos y cirujanos para lograr dicho objetivo. Los oncólogos deben derivar a los pacientes a cirugía antes de que el tumor progrese, y los cirujanos deben tener en cuenta la evolución tumoral además de la resecabilidad⁵⁸. Por lo tanto, en los pacientes con tumores biológicamente agresivos, que probablemente no se beneficien de la resección, se puede evitar la cirugía y buscar un régimen que pueda inducir una respuesta o estabilización tumoral⁵⁸.

I.2.6.4.2.- Desaparición de las metástasis (Missing Metastases)

La demora en la indicación quirúrgica hasta conseguir la máxima respuesta a la QT tiene varias desventajas potenciales. Por un lado, el hecho de esperar demasiado tiempo y abusar de la neoadyuvancia puede producir toxicidad hepática (hecho contrastable a partir de >6-9 ciclos ⁹⁴). De igual modo, demorar la cirugía para obtener una supuesta mayor respuesta a la QT, puede desencadenar una progresión tumoral ^{94, 166}. Finalmente, una gran respuesta a la neoadyuvancia puede producir una respuesta radiológica completa y las MHCCR pueden desaparecer (Missing metastases-MM ^{94, 239, 240-242}).

Para el grupo suizo de Lehmann et al⁹⁵ en 2012, una respuesta radiológica completa tiene lugar entre un 2% y un 14% de los pacientes tratados con QT neoadyuvante.

En lo que respecta a las MM, una respuesta radiológica completa en base a los criterios clásicos RECIST ha demostrado tener una relación muy limitada con la una repuesta patológica completa (Ver Sección I.2.5.3.1¹⁶⁹). Tras un tratamiento neoadyuvante prolongado, el parénquima hepático presenta cambios, se torna esteatósico y en el halo que rodea a las MH suelen persistir células tumorales viables. Por ello, ante la ausencia de una prueba de imagen que constate la respuesta radiológica y la patológica, la desaparición de las MH no es una contraindicación para la resección.

El grupo francés de Elias et al²⁴⁰ en sus primeras series de 2004, identificó 54 MM en 15 pacientes. En el 27% de los casos las MM se identificaron en la pieza de resección y en el 20% hubo recidiva en el seguimiento. En un estudio más reciente de 2007, el mismo grupo identificó 69 MM en 16 pacientes que no se resecaron, presentando un 48% de recurrencia in situ. El grupo de Benoist et al²³⁹ evaluó 66 MM que desaparecieron durante la el tratamiento con QT en 38 pacientes y observaron persistencia macroscópica durante la cirugía en el 30% de los casos, de los que en el 18% fue microscópica y hubo recurrencias in situ en el 35%. En el 83% de las MM había células tumorales aún viables. Este hecho, añadido a la dificultad para localizar las MH durante la cirugía, hace que los pacientes en los que desaparecen las MH, aumente la predisposición para una resección incompleta de las mismas y aumente el riesgo de recidiva precoz.

En un estudio reciente de 2009, Tanaka et al²¹⁶ analizaron 86 MM con respuesta radiológica completa en 23 pacientes que recibieron QT neoadyuvante y observaron durante el acto quirúrgico que un 36% de los casos, persistían macroscópicamente, así como un 30.6% en el estudio microscópico o recurrencias in situ.

En el trabajo realizado por el grupo italiano de Capussotti⁹⁴ sobre 33 pacientes con 67 MM, el 67% se localizaron intraoperatoriamente con exploración manual hepática y con IOUS o CE-IOUS intraoperatoria en el 86% de los casos. No obstante, de aquellas lesiones que no se resecaron, el 61.2% de los pacientes tuvo recurrencia in situ. Por tanto, concluyen que se debe resecar el lugar anatómico donde se encontraban las MM si la resección es fácilmente realizable. Si la MM es muy profunda y la resección hepática puede ocasionar un sacrificio excesivo de parénquima hepático se puede evitar realizar la resección pero se debe prestar especial atención en el seguimiento ante el mayor riesgo de recurrencia in situ.

I.2.6.5.- TÉCNICAS DE REGENERACIÓN HEPÁTICA

En los últimos veinte años se ha constatado un descenso significativo en las cifras de morbimortalidad de las resecciones hepáticas, por lo que cada vez son más frecuentes y extensas. Sin embargo, persiste el riesgo de insuficiencia hepática postoperatoria debido a un insuficiente volumen hepático residual (VHR) o remanent function liver (RFL).

En pacientes con hígado no cirrótico que van a someterse a una hepatectomía ampliada (incluidos los donantes vivos de hígado), se ha introducido recientemente el concepto del parénquima hepático remanente o tejido sano que queda después de la intervención (términos equivalentes a los ya descritos con anterioridad de VHR o RFL)^{53, 58-66, 68, 79, 243, 244}. En general, se considera que un paciente con hígado sano tolera una resección hepática del 60-75% del volumen hepático total (VHT)^{245, 246}, aunque algunas series indican la resección con un 25% de VHR²⁴⁷. Si el VHR se considera insuficiente para mantener la función hepática, por ser el lóbulo izquierdo muy pequeño o por resecciones muy extensas, el riesgo de muerte secundaria a insuficiencia hepática es elevado. Algunos autores²⁴⁶ sugieren que un VHR mayor del 25% es un límite aceptable por debajo del cual se indicaría la realización de una técnica de regeneración hepática. No obstante, otros autores²⁴⁵ la indican en caso de que el VHR sea inferior al 40% del VHT y sugieren que muchos de estos pacientes han recibido QT neoadyuvante y pueden presentar diferentes tipos de toxicidad hepática.

En las resecciones hepáticas muy extensas es posible aumentar la seguridad de la resección, así como el número de pacientes candidatos a ella, mediante la portal vein embolization (PVE) preoperatoria o portal vein ligation (PVL) intraoperatoria de las ramas portales, que pretenden conseguir la atrofia ipsilateral (lóbulo hepático embolizado) y la hipertrofia del parénquima contralateral en pacientes con escaso VHR^{53, 58-66, 68, 79, 243-248}. Mediante diferentes técnicas de imagen, es posible estimar la extensión de la resección hepática preoperatoriamente y seleccionar a los pacientes que presentan mayor riesgo de insuficiencia hepática postquirúrgica^{53, 58-66, 68, 79, 243-248}.

I.2.6.5.1.- Valoración de la reserva funcional hepática

Para la estimación radiológica preoperatoria del VHR se han utilizado la ecografía, la medicina nuclear, la TC o la RM²⁴⁴. Desde su descripción en 1979 por Heymsfield et al²⁴⁹, la medida del volumen hepático mediante TC se considera el estándar de referencia²⁴⁴ y se utiliza para estimar la regeneración hepática tras la realización de la hepatectomía, para evaluar la progresión tumoral y, más recientemente, es útil para la selección de pacientes candidatos a resección hepática así como en el trasplante de donante vivo. Se considera un método seguro y reproducible²⁴⁴, con un porcentaje de error menor del 5% y presenta la ventaja de que la adquisición de los datos se realiza mediante una sola pausa de apnea, lo que reduce el error de medida que se deriva del efecto de "volumen parcial" o de los movimientos respiratorios.

El cálculo del volumen con TC se realiza mediante la delimitación manual de los márgenes del parénquima hepático en cada imagen con el cursor electrónico. Así, se calcula el área de la región de interés (hepático, lobar o tumoral). Es un método sencillo, pero que requiere un tiempo adicional de 30-45 min. respecto a una exploración de TC convencional. No obstante, actualmente es posible determinar automáticamente el volumen hepático, aunque sigue siendo necesario delimitar el área como se ha indicado anteriormente^{244, 250}.

La RM también es un buen método de medida del VHR, aunque su disponibilidad es menor y está contraindicada en pacientes portadores de marcapasos o prótesis metálicas²⁵¹. La medición del volumen hepático mediante otras técnicas (ecografía, medicina nuclear, etc.) tiene peores resultados²⁴⁴.

En 2004, el grupo murciano de Morales et al²⁴⁴ planteó un estudio cuyo objetivo era determinar de forma prospectiva la utilidad de la estimación del volumen VHR mediante TC en la planificación de la resección hepática mayor en pacientes no cirróticos. Para ello se calculó el VHT y el VHR en 31 pacientes como parte de la planificación preoperatoria de una hepatectomía extendida. Se consideró que el aumento del VHR era adecuado si alcanzaba los mismos niveles de seguridad que los obtenidos antes de la oclusión portal (VHR/VHT superior 25%) para permitir una resección segura con intención curativa. En los pacientes con un porcentaje de VHR/VHT menor del 25%, la medida del VHR influyó sobre la toma de la decisión quirúrgica, al seleccionar los pacientes en los que realizar técnicas de PVE preoperatoria o PVL intraoperatoria para incrementarlo.

Para Morales et al²⁴⁴, el VHT tiene una relación relativamente constante con el peso y la superficie corporal del paciente. Debido a la gran variabilidad en el volumen de los lóbulos hepáticos derecho e izquierdo, no se puede predecir el VHR pero sí su grado de hipertrofia. Sobre cada una de las imágenes axiales de 10 mm., entre 10 y 20 cortes por estudio, obtenidas en la fase venosa (para una buena visualización de las venas suprahepáticas), se trazó manualmente, por separado, el contorno de todo el hígado, excluyendo de la medición las lesiones tumorales, y se delimitó el VHR para obtener las áreas correspondientes. Al realizar las medidas no se incluyeron la vena cava inferior ni las estructuras del hilio hepático ni las fisuras prominentes, para no sobrestimar el volumen. Los volúmenes se calcularon usando la técnica de la suma de las áreas: volumen (cm²) por sección axial = área (cm²) x índice de reconstrucción (cm). Utilizaron como parámetro principal el VHR y el porcentaje VHR/VHT. El motivo de utilizar el VHR es que suele estar libre de enfermedad y la medición es más exacta que la del parénquima que se va a resecar, donde la delimitación del tejido hepático puede estar influida por la presencia de tumor, colostasis o alteraciones vasculares secundarias a la oclusión portal. Al calcular el VHT se excluyen las lesiones tumorales con la intención de obtener sólo el volumen de tejido hepático funcionante.

Existe, no obstante, la posibilidad propuesta por Vauthey et al²⁵¹, de utilizar como VHT estándar el calculado según la fórmula de Urata²⁵²: *volumen hepático* (cm^3) =706.2 x área de superficie corporal (m^2) +2.4, lo que permitiría realizar una comparación uniforme del remanente hepático entre distintos pacientes o en el mismo paciente tras la oclusión portal preoperatoria.

Kianmanesh et al²⁵³ utilizaron la siguiente fórmula para calcular el grado de hipertrofia tras realizar una PVL: % *Hipertrofia* = (RFLpost-RFLpre/RFLpre) x 100.

Azoulay et al^{245, 254} emplearon la siguiente fórmula para el cálculo del RFL: $RFLestimado = (RFL/VHT-VT) \times 100$, (donde el VT es el volumen tumoral), y para calcular el grado de hipertrofia: % $Hipertrofia = (RFLpreCx-RFLprePVL/RFLprePVL) \times 100$.

La realización de una volumetría por TC o RM permite además comprobar si ha habido progresión de la enfermedad. Las principales causas por las que se descarta la cirugía tras una TOP son: persistencia de VHR insuficiente a pesar de la TOP y la progresión de la enfermedad (intrahepática y/o extrahepática)²⁴⁴.

Truant et al 255 en 2007 crearon una fórmula sencilla para calcular el riesgo postoperatorio, que relacionaba el VHR con el peso corporal: RATIO RFL/Peso corporal > 0.5%.

I.2.6.5.2.- Técnicas de Oclusión Portal (TOP)

Como se ha expuesto con anterioridad, a pesar de que la resección tumoral completa es el único tratamiento potencialmente curativo de los pacientes con MHCCR, obteniendo cifras de supervivencia a 5 y 10 años superiores al 50% y 20% respectivamente²⁻⁴⁸, el 80% de los pacientes no son candidatos a la resección de las mismas por su tamaño, multinodularidad, bilateralidad, invasión vascular, presencia de EHD, etc. ^{28, 49, 50, 53, 57, 58, 64, 66, 94, 95} Con el uso de la QT neoadyuvante se consigue un downstaging-downsizing de las MHCCR que permite rescatar pacientes para la cirugía en los que se obtienen tasas de supervivencia a 5 años superiores al 30% (cercanas a la del grupo con MHCCR resecadas de inicio) ^{16, 28, 43, 51, 52, 54, 55, 57, 58, 61-66}. En pacientes que requieren una hepatectomía mayor para resecar completamente las MHCCR, aunque técnicamente sea posible, la resección puede estar contraindicada por un RFL estimado insuficiente con el consecuente riesgo de insuficiencia hepática postoperatoria ²⁵⁶. No obstante, aunque la resección se lleve a cabo, el 40-80% de los pacientes tendrá una recidiva, sobre todo durante los dos primeros años ²⁵⁷.

Los avances en radiología intervencionista, concretamente de los procedimientos prorregeneradores con TOP, han contribuido al manejo de pacientes con MHCCR, ya que sirven para aumentar la proporción de hígado remanente después de una resección y han contribuido claramente a aumentar el número de pacientes que pueden someterse a cirugía sin insuficiencia hepática postoperatoria 53, 58-66, 68, 244-258.

Para obtener un mayor VHR o RFL (hecho de vital importancia si la cirugía se plantea en un paciente cirrótico, que ha recibido QT neoadyuvante, si se plantea una resección hepática en dos tiempos, una rehepatectomía, etc.), las TOP redistribuyen el flujo venoso portal para atrofiar el lóbulo ipsilateral embolizado y para conseguir una hipertrofia compensatoria de los segmentos contralaterales no embolizados. Esta estrategia puede convertir en resecables casos inicialmente irresecables por la potencial insuficiencia hepática antes de llevar a cabo las TOP ^{53, 58-66, 68, 244-258}.

Desde el uso inicial de la PVE por Nakao et al²⁵⁹ y Kinoshita et al²⁶⁰ en 1986 y por Makuuchi et al²⁴⁸ en 1990, para inducir hipertrofia compensatoria del RFL en pacientes con HCC o tumores Klatskin que iban a someterse a una resección hepática importante, ha aumentado la experiencia en la realización de esta técnica que actualmente es una parte importante en cualquier unidad HBP ^{53, 58-66, 68, 244-257}.

Las indicaciones de las TOP (realizadas con mayor frecuencia en el LHD) dependen de la calidad y del volumen del parénquima hepático. Por ello, es necesaria la medición volumétrica por TC tridimensional para calcular el VHT y el VHR. Sin embargo, el VHR mínimo a partir del cual se considera indicado realizar estas técnicas no está bien establecido²⁴⁴. Clásicamente ha existido el consenso de que un RFL tras la hepatectomía inferior al 25% presenta un riesgo elevado de insuficiencia hepática postoperatoria, por lo que debería plantearse una TOP²⁴³.

No obstante, algunos autores han publicado estudios donde llevaban a cabo las TOP en pacientes con RFL postoperatorio estimado superior al 25%²⁴³. Imamura et al²⁶¹ con una serie de 84 pacientes realizaron PVE en aquellos en los que se estimaba una resección hepática superior al 55% del VHT con independencia de la indicación quirúrgica y de la función hepática. El grupo del Paul Brousse (Azoulay et al²⁴⁵, 2000) sugirió que la funcionalidad hepática postoperatoria en pacientes con MHCCR se podría alterar por la QT neoadyuvante, por lo que las complicaciones postoperatorias podrían disminuir al dejar un RFL superior al 40%. En su serie, más del 70% de los pacientes tenían un RFL menor del 30%. El grupo de Turín (Ferrero et al²⁶², 2007) determinó basándose en los resultados de su estudio, un RFL adecuado superior al 26.5% para pacientes con función hepática normal y por encima del 31% para pacientes con función hepática alterada.

Algunos autores consideran que la regeneración hepática preoperatoria disminuye la morbilidad tras la cirugía debido a la disminución de la congestión vascular hepática del parénquima residual^{244, 246}. En pacientes con hígado sano, la hipertrofia se consigue en un "periodo ventana" de 2 a 6 semanas, mientras que en los pacientes con cirrosis o con diferentes tipos de toxicidad hepática tras la QT neoadyuvante o con colestasis intrahepática, la hipertrofia hepática es más tardía^{244, 246}. En un metanálisis de Abulkhir et al²⁶³ en 2008, sobre 37 publicaciones diferentes, el tiempo medio para conseguir una hipertrofia satisfactoria fue de 3 a 4 semanas con un incremento del RFL de entre el 8% y el 27%.

Otro aspecto a tener en cuenta es el uso de QT neoadyuvante durante el "periodo vantana" y el efecto que tiene sobre la hipertrofia del RFL^{95, 243}. Goere et al²⁶⁴ sobre 20 pacientes en los que se realizó alguna TOP, compararon 10 pacientes en los que no se suspendió la QT basada en Oxaliplatino o Irinotecan, con otros 10 en los que sí se suspendió, al menos un mes antes de la realización de la TOP. En ambos grupos se produjo una hipertrofia satisfactoria del RFL sin observar diferencias significativas. El grupo alemán de Homayounfar et al²⁶⁵ en 2009, considera útil este planteamiento, dado que la QT sistémica o intraarterial basada en citotóxicos, puede eliminar focos de micrometástasis durante el "periodo ventana".

Zorzi et al²⁶⁶ compararon la hipertrofia hepática en pacientes que habían recibido QT basada o no en Bevacizumab. En ambos grupos se suspendió la QT como mínimo 7 semanas antes de realizar la TOP y tampoco encontraron diferencias entre los dos grupos. Sin embargo, Aussilhou et al²⁶⁷ sí observaron un menor incremento del RFL tras la TOP en los pacientes en los que la QT neoadyuvante contenía Bevacizumab, lo cual se pudo demostrar en los pacientes que habían recibido ≥6 ciclos y eran mayores de 60 años. En este sentido, el grupo italiano de Capussotti et al²⁴³ recomiendan la interrupción prioritaria del Bevacizumab sobre la de otros quimioterápicos, y aconseja evitar su uso entre la TOP y la cirugía. Para los pacientes en los que se planteó una hepatectomía en dos tiempos, Wicherts et al²⁴⁷ en 2010 propusieron administrar 4 ciclos de QT en el "periodo ventana" para evitar la progresión tumoral tanto intrahepática como extrahepática (causa más frecuente del fracaso en la estrategia con PVE), suspendiendo el tratamiento con QT tres semanas antes del segundo tiempo quirúrgico.

Las TOP son procedimientos seguros con baja tasa de mortalidad a 30 días. Las complicaciones son poco frecuentes y similares a las asociadas a otros procedimientos percutáneos transhepáticos^{58, 244, 247}. No obstante, es necesario un método lo más exacto posible para medir el VHR y no abusar de la PVE preoperatoria, ya que este procedimiento no está exento de riesgos²⁴⁴, y se han descrito complicaciones hasta en el 15% de los casos.

Si se realiza una PVE, es importante evitar el vertido de material embólico en las ramas portales que proporcionan el aporte sanguíneo al RFL, y la oclusión bilateral o de la vena portal principal continúa siendo un riesgo a tener en cuenta^{244, 247, 268}.

Otro problema de las TOP en pacientes con MHCCR bilobares es la posibilidad de que promuevan la oncogénesis, tras observarse un crecimiento mayor de las lesiones tumorales que del parénquima sano en algunos pacientes con MHCCR^{244, 250, 258}. El grupo francés de Elias et al²⁵⁸ en 1999, observó que durante la regeneración hepática después de PVE derecha, la tasa de crecimiento de las MH en el LHI era más rápida que en el parénquima hepático embolizado. Otros estudios han corroborado estos hallazgos (de Graaf et al²⁶⁹, 2009; Simoneau et al²⁷⁰, 2012). El grupo japonés de Kokudo²⁵⁰, también mostró un aumento del VT tras PVE tanto en la parte embolizada como en el RFL, pero sin correlación entre el aumento de volumen del parénquima y del VT en el RFL. Al realizar un estudio inmuhistoquímico de Ki-67 observaron una mayor presencia de este marcador molecular en las MH de los pacientes con PVE. Concluyeron que la PVE aumentaba el crecimiento tumoral y probablemente se asocia con una mayor tasa de recidiva.

De Graaf et al²⁶⁹, han descrito tres posibles mecanismos que influyen en el crecimiento de las MH tras una TOP: citoquinas que actúan como factores de crecimiento, alteraciones en la suplencia vascular tras la PVE y una respuesta celular del huésped que puede provocar creciemiento de las MH. Este efecto negativo se relaciona con las mismas sustancias que provocan la regeneración hepática y se considera que la causa de la hipertrofia es la presencia de sustancias hepatotróficas en el flujo venoso portal. En el lóbulo hepático no sometido a TOP se obsrva un aumento del factor de crecimiento de los hepatocitos (HGF) a las 6-24 h. del procedimiento. Se sabe también que la inyección intraportal de HGF exógena estimula la regeneración hepática tras la ligadura portal en perros. Además, la HGF estimula el crecimiento y la motilidad de las células de CCR in vitro, por lo que los valores altos de HGF en plasma podrían estimular el crecimiento tumoral, tanto en el lóbulo embolizado como en el no embolizado, lo que podría justificar los casos de progresión tumoral postoclusión portal. Otro factor que potencialmente podría estimular el crecimiento tumoral tras la PVE es el aumento del flujo arterial compensatorio tras la reducción del flujo venoso portal. Sustancias como las citocinas, que desempeñan su función en relación a la regeneración hepática, podrían tener un papel importante en el desarrollo de esta técnica.

Por estas razones, en pacientes con enfermedad bilobular que necesitan un procedimiento prorregenerativo, todas las lesiones en el lado expuesto a hipertrofia deben tratarse antes de la cirugía, idealmente, de la siguiente manera: a) hepatectomía en dos tiempos (con extirpación quirúrgica de todas las lesiones en el lado que se conservará después del segundo tiempo quirúrgico) y PVL derecha con PVE simultánea o por la vena ileal intraoperatoria; b) ablación por RF de las lesiones en el hígado ipsilateral a la hepatectomía y TOP contralateral ^{58-66, 243}.

El metanálisis de Abulkhir et al²⁶³ sobre 1088 pacientes con PVE, mostró una morbilidad del 16% y una mortalidad del 1.7%. En este estudio la insuficiencia hepática postoperatoria fue infrecuente (2.5%) pero un 0.8% de los pacientes fallecieron como consecuencia de ella. Otras complicaciones descritas en la literatura son el neumotórax, hematoma subcapsular, pseudoaneurisma, trombosis de la vena porta, etc.

Aunque las dos TOP empledas actualmente (PVE y la PVL) son buenas estrategias terapeúticas para conseguir la hipertrofia de un RFL estimado insuficiente en los pacientes con MHCCR, vamos a tratarlas de forma indepenciente debido a los diferentes aspectos técnicos y la discrepancia de los resultados observados en los estudios de la literatura revisada.

I.2.6.5.2.1.- Embolización de la vena porta (Portal Vein Embolization o PVE)

La PVE permite la resección hepática en algunos pacientes con MHCCR inicialmente irresecables. El proceso de selección de pacientes en los que realizar una PVE en el seno de un equipo multidisciplinar es muy importante 16, 28, 50, 51, 53, 54, 57, 60, 60. Se han descrito diferentes métodos para conseguir una PVE satisfactoria 243: a través de la vena ileocólica mediante una pequeña laparotomía o por vía laparoscópica, a través de la laparotomía en el transcurso de una hepatectomía en dos tiempos (asociada o no a una resección sincrónica del CCR) y mediante acceso directo a la rama portal elegida (en este caso se puede asociar PVL opcional) a través de un acceso percutáneo transhepático ipsilateral o contralateral, etc. En caso de realizar la técnica de la minilaparotomía, el paciente precisa de una anestesia general y opcionalmente se puede llevar a cabo una laparoscopia para comprobar mediante ECO la correcta embolización y además realizar un estadiaje preliminar que podría evitar la realización de una TOP innecesaria. El acceso percutáneo se realiza con antestesia local. El abordaje ipsilateral es más complicado técnicamente pero tiene la ventaja de que no se manipula el RFL y se minimiza el riesgo de trombosis portal y de otras lesiones vasculares 268 (ver Tabla 8).

El grupo del Paul Brousse de Azoulay et al realizó dos estudios en el año 2000^{245, 254} respecto al uso de la PVE en pacientes con HCC y con MHCCR. En el primer estudio²⁵⁴, se compararon 10 pacientes con HCC v RFL estimado insuficiente (<40%) con 19 pacientes con HCC que no precisaban PVE tras plantear una hepatectomía mayor. Se operaron finalmente 9 de los 10 pacientes con RFL inicialmente insuficiente, consiguiendo una hipertrofia media del 36-52% sin mortalidad, con una morbilidad del 45% y con una supervivencia y una recurrencia a 1, 3 y 5 años similares en ambos grupos. No obstante, en pacientes con función hepática deteriorada la hipertrofia fue menor, aunque no significativamente, y requirió más tiempo (49 días vs 65 días). En el segundo estudio²⁴⁵, se compararon 30 pacientes en los que se realizó PVE (RFL estimado < 40%) tras programar una hepatectomía mayor), con otros 88 en los que no se realizó. Los 30 pacientes del grupo de la PVE recibieron QT neoadyuvante. No se embolizó el segmento IV y consiguieron una hipertrofia media del 26-37% (en una media de 63 días), 28 de los 30 pacientes (94%) se operaron finalmente, completándose el plan quirúrgico en 19 de los 30 pacientes iniciales (63%), con un incremento del 47% de resecciones de más de 4 segmentos, con una muerte postoperatoria no atribuible directamente a la PVE y con una tasa de morbilidad del 7%. Al igual que en el estudio anterior, la supervivencia global y la DFS a 1, 3 y 5 años fueron similares en ambos grupos.

Se han utilizado diferentes agentes ^{62, 243, 245, 257} para realizar la embolización como alcoholes polivinílicos (etanol, etc.), aceites yodados (Lipiodol[®], etc.), microcoils (Urografín[®], etc.), microesferas (cianoacrilato, enbucrilato, etc.), pegamentos con fibrina (Tissucol[®], Gelfoam[®], etc.), sin encontrarse diferencias entre su efectividad para conseguir la embolización y la hipertrofia del RFL (ver Tabla 9).

TABLA 8.- Descripción esquemática de las ventajas y desventajas del abordaje ipsilateral y contralateral para realizar PVE*.

	ABORDAJE CONTRALATERAL	ABORDAJE IPSILATERAL					
PROS	Cateterismo más fácil	No riesgo de RFL					
	Control final de portografía más fácil	Acceso a las ramas del segmento 4					
	Uso de NBCA*						
CONTRAS		Cateterismo de las ramas portales derechas más complejo					
		Uso de NBCA más delicado					
	Riesgo de complicaciones en RFL (aumentado	Control final NBCA difícil de conseguir					
	por la hipertensión portal)	Riesgo de diseminación tumoral					
		Riesgo de infarto hepático en caso de complicación arterial durante el acceso					

NBCA n-butil 2-cianoacrilato

Tratamiento quirúrgico de pacientes con metástasis hepáticas de cáncer colorrectal en un hospital de tercer nivel. Estudio de los factores pronósticos sobre la supervivencia

^{*}Fuente: Denys A, Prior J, Bize P, Duran R, De Baere T, Halkic N, Demartines N. Portal Vein Embolization: What Do We Know? Cardiovasc Intervent Radiol. 2012; 35: 1001.

TABLA 9.- Resultados de diferentes estudios tras emplear PVE*.

Autor Referencia Bibliográfica	Año	Nº Casos	MHCCR /Otros	Agente embolizante	Abordaje (Ipsi/Contra)	Incremento RFL/ Hipertrofia (%)
Okabe et al ²⁷¹	2011	19	0/19		19/0	17.2/-
De Graaf et al ²⁷²	2011	24	14/10	MS	23/1	8.5/-
De Baere et al ²⁷³	2010	107	97/10	NBCA, IO, MS, C	106/1	69/12
Palavecino et al ²⁷⁴	2009	21	0/21	MS, C	21/0	
Yoo et al ²⁷⁵	2009	41	2/39	AGS, VP	38/3	25.4/7
Yokoyama et al ²⁷⁶	2008	88	52/36	Fg, IO, E, C	88/0	/22
Giraudo et al ²⁷⁷	2008	146	111/35	NBCA, IO	0/146	48/-
Ribero et al ²⁷⁸	2007	112	65/47			/10
Denys et al ²⁷⁹	2005	40	0/40	NBCA, IO	40/0	41/-
Covey et al ²⁸⁰	2005	58	58/0	MS	52/6	24.3-31.9/9-10
Sugawara et al ²⁸¹	2002	66	0/66	AGS, DSM, G, Thr	PTPE, 25 ipsi TIPE, 41	47/-
Wakabayashi et al ²⁸²	2002	43	10/33	AGS		30/-
Azoulay et al ²⁴⁵	2000	30	30/0	NBCA, IO	1/29	/11
Imamura et al ²⁶¹	1999	84	7/77	AGS, Thr, DSM, IO, G	PTPE, 6 ipsi TIPE, 78	30.7/10.2

Ipsi Ipsilateral, Contra Contralateral

C coils, MS micropartículas, AGS gelatine-esponja absorbible, Fg pegamento-fibrina, E etanol, VP plug vascular, NBCA n-butil 2-cianoacrilato, IO aceite ionizado, DSM diatrizoato sódico de meglumina (Urografin), G gentamicina, Thr trombina

PTPE acceso transhepático percutáneo, TIPE acesso transileocólico

Otro aspecto que se debe tener en cuenta, es la embolización adicional del segmento IV, planteada generalmente, cuando se pretende realizar una triseccionectomía derecha. La ventaja potencial que tiene es la inducción de una mayor hipertrofia del RFL en menos tiempo. Capussotti et al²⁸³ en 2005, estudiaron dos grupos de 13 pacientes con o sin PVE del segmento IV, con abordaje ipsilateral (RFL izquierdo más pequeño, menor riesgo de hemoperitoneo al sellar el orifio retirando el catéter, etc). Los autores describen complicaciones como la embolización accidental de ramas portales izquierdas que impidió una cirugía posterior. No encontraron diferencias significativas de la hipertrofia del RFL entre ambos grupos al embolizar este segmento, posiblemente porque el segmento IV no consigue elevar o desviar la presión portal hacia los segmentos II-III en la misma proporción en que lo hace la PVE derecha.

_

^{*}Fuente: Modificada de Denys A, Prior J, Bize P, Duran R, De Baere T, Halkic N, Demartines N. Portal Vein Embolization: What Do We Know? Cardiovasc Intervent Radiol. 2012; 35: 1004.

Aunque aproximadamente en un 68% de los pacientes con alguna TOP se puede realizar una hepatectomía ampliada, parece haber discrepancia en este aspecto entre los distintos trabajos publicados así como sobre la relación pronóstica a largo plazo que tiene la PVE. En este sentido, Hemming et al²⁸⁴ compararon 31 pacientes en los que se realizó una hepatectomía ampliada asociada a PVE con otros 21 pacientes de las mismas características en los que no se realizó PVE. Aunque las cifras de mortalidad fueron similares, la morbilidad fue mayor en el grupo en el que no se realizó PVE así como la insuficiencia hepática postoperatoria (33% vs 10%) y la estancia hospitalaria. En un estudio de Pamecha et al²⁸⁵ de 2009, que comparaba 36 pacientes intervenidos de hepatectomías ampliadas tras PVE con 65 pacientes sometidos a intervenciones similares pero sin PVE previa, se observó mayor tasa de supervivencia global y libre de enfermedad a favor de los que no se sometieron a PVE previa.

El grupo americano de la MD Anderson (Abdalla et al²⁸⁶, 2002) comparó 18 pacientes en los que se realizó PVE (RFL<25%) con 24 pacientes en los que no se realizó, en los que se llevó a cabo una hepatectomía ampliada (≥5 segmentos). Tras un "periodo ventana" de 3-6 semanas se consiguió una hipertrofia hepática media del 8%. No hubo diferencias entre los grupos ni en morbimortalidad ni en cifras de supervivencia. Al realizar la PVE, no se observó el síndrome postembolización (dolor abdominal, nauseas, fiebre, etc.) descrito para la TACE, y la estancia media tras la PVE fue tan sólo de un día.

El grupo francés del Gustave Roussy (De Baere et al²⁶⁸, 2010), sobre 198 pacientes sometidos a PVE, estudiaron a 12 de ellos en los que se valoraba la realización de una resección hepática compleja con un RFL estimado inferior al 25% si funcionalmente el hígado era normal (test del verde de indocianina o Indocyanine Green Test-IGT<10% a los 15 min.), o menor del 40% si la funcionalidad hepática estaba deteriorada (IGT>10% a los 15 min.). Tras 4-5 semanas, el grado de hipertrofia medio fue del 47% y de los 12 pacientes iniciales, se pudo realizar la cirugía en 10 de ellos (el RLF fue: en 4 pacientes sólo el segmento IV, en otros 4 pacientes los segmentos IV-V-VI, en 3 pacientes los segmentos II-III-VI-VII, y en 1 paciente los segmentos V-VI).

En cuanto los resultados de supervivencia a largo plazo, la mayoría de los grupos coinciden en señalar que los pacientes con MHCCR inicialmente irresecables que se rescatan para la cirugía tras PVE, presentan una supervivencia muy superior a la de aquellos que no se operan. Un estudio reciente del grupo del Paul Brousse (Wicherts et al²⁵⁶, 2010), comparó 67 pacientes sometidos a PVE (RFL<40%) con otros 297 en los que la PVE no se realizó antes de la resección de las MHCCR. La técnica fue percutánea en el 67%, vía ileocólica en el 12% y en el 21% restante

durante la resección del CCR. Se realizó una hepatectomía derecha en el 88% de los pacientes embolizados. En los casos de PVE todos los pacientes eran irresecables de inicio y con mayor número de resecciones en 2 tiempos (25% vs 2.7%). Los pacientes en los que se realizó PVE tuvieron mayor número de hepatectomías ampliadas (63% vs 18%), distribución bilobar de las MH (78% vs 55%), >3 MH (68% vs 41%), mayor morbilidad (55% vs 41%), y menor supervivencia a 3 y 5 años (44% vs 61% y 21 vs 47%). Los factores de mal pronósticos en el análisis multivariante de los 364 pacientes fueron la presencia de EHD, la administración de QT neoadyuvante y la realización de PVE.

Oussoultzoglou et al²⁵⁷, observaron un menor índice de recurrencia intrahepática en pacientes sometidos a PVE (26% vs 76%), sugiriendo que la propia TOP disminuye el crecimiento tumoral. Estudiaron 44 pacientes sometidos a hepatectomía derecha por MHCCR unilobares (23 pacientes con PVE si RFL estimado inferior al 30%, vs 21 sin PVE). Los factores de buen pronóstico en el análisis multivariante fueron la realización de PVE, la aplicación de QT neoadyuvante y la presencia de MHCCR solitarias. La supervivencia y la DFS fueron similares en ambos grupos. Los autores concluyen que el periodo ventana tras la PVE permite seleccionar los mejores candidatos para la cirugía en base a la ausencia de progresión tumoral y bilogía tumoral favorable, y que la PVE es un factor protector frente a la diseminación retrógrada de las MHCCR (mecanismo similar al HCC) y bloquea el aporte vascular de las MHCCR, sobre todo en su zona periférica.

I.2.6.5.2.2.- Ligadura de la vena portal (Portal Vein Ligation o PVL)

A diferencia de lo que sucede con la PVE, la PVL necesita la realización una laparotomía para su para llevarse a cabo, por lo que se reserva para pacientes con MHCCR múltiples o/y bilobares durante primer tiempo de una hepatectomía en dos tiempos (asociada o no a una resección sincrónica del CCR) o para casos de cirugía secuencial inversa.

El grupo francés de Kianmanesh et al²⁵³ en 2003, empleó la PVL en 20 pacientes en el contexto de una hepatectomía en dos tiempos, en los que en el primer tiempo quirúrgico, además de realizar la PVL, también se resecaron las MH del LHI además de la reseción de otro tumor primario intraabdominal (12 adenocarnimas y 8 tumores neuroendocrinos) sin movilizar el hígado derecho. Se realizó PVL de la rama portal principal derecha con comprobación por ECO-Doppler. Se produjo una hipertrofia media del 34% en 6 semanas. El plan quirúrgico se cumplió en el 70% de los pacientes. De los 15 pacientes en los que realizó el segundo tiempo, en 14 se consiguió una resección R0. No hubo mortalidad y la morbilidad fue del 36%.

El grupo alemán de Homayounfar et al²⁶⁵ en 2008, sobre 24 pacientes con MH bilobares llevó a cabo la hepatectomía en dos tiempos en el 73.7% (58.3% R0) tras 6 semanas. 18 pacientes recibieron QT neoadyuvante previa a la primera etapa de la hepatectomía (no durante el "periodo ventana"), basada en 5-FU, Oxaliplatino e Irinotecan. En el primer tiempo quirúrgico no movilizaron el LHD, no seccionaron los ligamentos triangulares ni coronarios, realizaron la PVL con un abordaje derecho del ligamento hepatoduodenal (previa realización de ECOI para identificar alteraciones vasculares portales), y resecaron o aplicaron radiofrecuencia en las LOES izquierdas. La mortalidad fue del 0% y 5.3% y la morbilidad del 12.6% y 57.9% en los dos tiempos respectivamente. Consideran que la hepatectomía en dos tiempos junto con la PVL y la QT neoadyuvante es un procedimiento seguro y factible que prolonga la supervivencia con cifras de recurrencia razonables a pesar de realizarse en pacientes con factores de mal pronóstico.

Grupos como el de Broering et al²⁸⁷, han observado una mayor hipertrofia hepática con PVE que con PVL. Sin embargo, estos autores realizaban más frecuentemente PVE derecha asociada a embolización del segmento IV. Otros grupos, en estudios más recientes como el de Capussotti et al²⁸⁸ en 2008, Aussilhou et al²⁶⁷ en 2007, etc., han obtenido resultados similares en cuanto a morbimortalidad de las dos TOP y en cuanto al grado de hipertrofia conseguido en el RFL.

I.2.6.5.2.3.- In situ splitting o Associated Liver Partition and Portal Ligation for Stage hepatectomy (ALPPS). La bipartición hepática y sus variedades

Teniendo en cuenta que el tiempo que transcurre entre la PVE o PVL en pacientes con RFL insuficiente y la correcta hipertrofia del hígado remanente suele ser superior a las 3-4 semanas y que existe riesgo de crecimiento de las metástasis en dicho remanente, en el congreso mundial de la IHPBA de 2011 el grupo alemán de Mainz (Baumgart et al²⁸⁹) presentó los resultados de un nuevo método de hipertrofia hepática antes de realizar una triseccionectomía derecha en tres pacientes, obteniendo en tan sólo una semana un aumento del RFL del 40%, 75% y del 80% respectivamente. El método consistía en la identificación de la rama portal derecha, su sección y la disección sin sección de la vía biliar derecha, arteria hepática derecha y VSH derecha. Asimismo, se realizaba la transección hepática en el primer tiempo quirúrgico incluyendo los segmentos I-IV-V-VI-VII-VIII. La hipertrofia fue del 62%, 75% y 80% respectivamente. Ninguno de los pacientes tuvo complicaciones significativas (incluyendo insuficiencia hepática postoperatoria) y los dos tiempos se llevaron a cabo durante un único ingreso hospitalario.

Esta técnica novedosa basa su éxito fundamentalmente en la desconexión que se produce al realizar la bipartición hepática o el split in situ, de los shunts o ramas colaterales porto-portales intrahepáticas entre las partes de la bipartición. Esto provoca un hiperaflujo portal hacia el lado del remanente hepático, provocando igualmente una redistribución de los factores de crecimiento hepatotróficos (insulina, factor de crecimiento hepatocitario-HGF, IL-6, etc.) hacia dicho remanente. A pesar de que se realiza una desconexión portal, la porción hepática excluida se constituye como un hígado "accesorio" que contribuye al mantenimiento de la función hepática hasta que el remanente alcanza un tamaño aceptable para llevar a cabo la resección.

La bipartición hepática representa uno de los avances mayores y más prometedores en la cirugía hepática de los últimos años ya que permite la resección R0 de pacientes inicialmente irresecables mediante una técnica hasta el momento sin mortalidad, en un único ingreso hospitalario y sin insuficiencia hepática postoperatoria. No obstante, este procedimiento en dos tiempos se debe realizar en el seno de un grupo multidisciplinar y en centros de referencia.

De Santibañes et al²⁹⁰ en 2011, presentaron también otros tres pacientes (dos de ellos con MHCCR múltiples en los que se realizaron sendas hepatectomías derechas y un paciente con colangiocarcinoma hiliar en el que se realizó una triseccionectomía derecha) en los que se

consiguió una hipertrofia del 40% y 65% para los pacientes con MHCCR y de un 83% para el paciente con tumor de Klatskin sin complicaciones reseñables y en un único ingreso hospitalario.

Este mismo grupo, ha publicado recientemente²⁰¹ otro caso de una paciente de 40 años de edad con MHCCR bilaterales y sincrónicas con un CCR primario situado en el colon izquierdo. Tras completar 13 ciclos de QT neoadyuvante, en un primer tiempo se realizó la hemicolectomía izquierda con la resección de las MH del hemihígado izquierdo (futuro RFL) y un split in situ por un RFL insuficiente que incluyó transección del parénquima, ligadura portal y de vía biliar derechas. Al 6º día de la primera intervención se consiguió una hipertrofia del remanente izquierdo del 64%, completándose al 7º día la hepatectomía derecha sin insuficiencia hepática postoperatoria.

El grupo español de Murcia (Robles et al²⁹², 2012) ha planteado una modificación de esta técnica que incluye oclusión portal derecha con split in situ y la aplicación de un torniquete en la línea de sección parenquimatosa a traves de la línea de Cantlie mediante una hanging maneuver. Se trata de una paciente de 35 años con MH bilobares de un tumor GIST intervenida 3 años antes que recibió Imatinib-Glivec® con insuficiente RFL. En el primer tiempo quirúrgico, las peculiaridades de esta técnica se basan en la ausencia de movilización del LHD (para evitar futuras adherencias), la ausencia de colecistectomía, la ligadura de la vena portal derecha sin sección de la vía biliar ni de la arteria hepática derechas. El torniquete aplicado en la línea de bipartición de Cantlie salva la vía biliar y la arteria hepática derechas tras la realización de un surco de unos 2 cm. en la superficie hepática para anudar el torniquete hasta el proceso caudado (quedando integrada la vesícula en el LHD) con la fuerza suficiente como para ocluir los vasos que comunican ambos lóbulos a nivel de la línea de bipartición. Asimismo se realiza exéresis o/y RF de todas las MH del futuro remanente hepático. Al 8º día se repite la TC objetivándose una hipertrofia del 24% al 57% del LHI y completándose la hepatectomía derecha. La única complicación fue un bilioma que requirió drenaje radiodirigido en el postoperatorio de la segunda intervención. Los autores concluyen que esta técnica, al igual que su predecesora, se puede plantear como sustitutas de la PVE preoperatoria en los casos de tumores unilobares grandes que requieren resecciones extensas en un solo tiempo quirúrgico con un RFL insuficiente.

Recientemente, el grupo de alemán de Mainz (Schnitzbauer et al²⁹³, 2012) ha publicado nuevos resultados de su técnica aplicada sobre 25 pacientes en los que se realizó una hepatectomía derecha ampliada al segmento IV (triseccionectomía) con tumores hepáticos primarios y con MH de diferentes orígenes, de los cuales 14 pacientes presentaban MHCCR. Con una media de 9 días entre los dos tiempos quirúrgicos (in situ split con PVL de la rama derecha) consiguen una hipertrofia media del 74%, un porcentaje muy superior al descrito para la PVE y la PVL, pero en este caso con un 12% de mortalidad perioperatoria y una morbilidad del 64% (44% de complicaciones grado III-IV) que no incluyó la insuficiencia hepática postoperatoria irreversible. A pesar de que el 48% de los pacientes recibió QT neoadyuvente, ésta no influyó en el grado de hipertrofia. Esta técnica tiene la ventaja de completarse en pocos días, por lo que la progresión tumoral tan temida tanto en la PVE como en la PVL queda minimizada. No obstante, los autores enfatizan sobre la dificultad de extraer conclusiones oncológicas importantes dada la heterogeneidad de la muestra.

I.2.6.6.- ESCENARIOS DE RESECCIÓN CCR/MHCCR

I.2.6.6.1.-MHCCR METACRÓNICAS

I.2.6.6.1.1.- One stage hepatectomy MHCCR

La hepatectomía en un tiempo se trata del enfoque tradicional de resección hepática expuesto ampliamente con anterioridad y que se basa en la intervención de pacientes con MHCCR metacrónicas respetando los dos criterios básicos de resección R0 globalmente curativa (tanto de la enfermedad intrahepática como de la EHD) y preservando el suficiente RFL para evitar una insuficiencia hepática postoperatoria.

I.2.6.6.1.2.- Hepatectomía en dos etapas o TSH (incluida PVE/PVL/In situ splitting/RF)

Esta estrategia se plantea en los pacientes con MHCCR metacrónicas o sincrónicas (como veremos posteriormente) inicialmente irresecables porque no se pueda llevar a cabo una resección curativa sin respetar un RFL suficiente (debido a su carácter multinodular, bilateral, etc.). Casi siempre va precedido de una QT de inducción y permite aumentar el número de pacientes candidatos para la cirugía.

La hepatectomía en dos tiempos o two stage hepatectomy (TSH) es un tipo de intervención que consta de dos hepatectomías cuya realización es posible debido a la capacidad regenerativa del hígado. El objetivo de la primera hepatectomía es tornar la segunda resección en curativa^{58, 59, 61, 62, 243}. Durante la primera etapa, se resecan (generalmente mediante resecciones atípicas) o/y se realizan técnicas de ablación local (generalmente mediante RF), sobre las MH del lóbulo hepático con menor afectación tumoral. En el mismo acto quirúrgico, se realiza una TOP (incluida PVE/PVL) y recientemente se puede asociar alguna técnica de bipartición hepática ya descrita, que permita la hipertrofia del RFL^{58, 59, 61, 62, 243}. Para controlar el crecimiento del tumor entre las dos intervenciones, generalmente se administra QT. Después de ese intervalo o "periodo ventana" (entre 2-6 semanas) durante el cual se regenera el RFL disminuyendo así el riesgo de insuficiencia hepática postoperatoria, se lleva a cabo la segunda etapa de la TSH en la que se realiza la resección de las MH restante localizadas en el lóbulo contralateral al hipertrofiado ^{58, 59, 61, 62, 243, 294}.

Los pioneros con esta técnica fueron los cirujanos del Paul Brousse, Adam et al²⁹⁵ en el año 2000. Plantearon esta táctica en los pacientes en los que no es factible una extirpación completa de las MH mediante una única hepatectomía llevando a cabo un plantemiento basado en la realización de hepatectomías secuenciales. En su propuesta original, los autores elaboraron una estrategia algo diferente a la que se sigue actualmente. Se proponía la extirpación en el primer tiempo quirúrgico del mayor número posible de MH pero no de todas ellas y, tras la hipertrofia, se llevaba a cabo una segunda intervención con intención curativa para resecar la enfermedad remanente con menor número de MH. En su propuesta, tras la primera hepatectomía, pudo realizarse el segundo tiempo quirúrgico en el 81% de los pacientes, con una supervivencia a los 3 años del 35%. La mortalidad perioperatoria fue nula en la primera hepatectomía y del 15% en la segunda. Las tasas de morbilidad son mayores después de la segunda hepatectomía comparadas con la primera (45% vs 31%). A pesar del aumento de morbimortalidad relacionadas con la segunda intervención, el procedimiento en dos etapas ofrece buenas cifras de supervivencia a largo plazo. Estos resultados se han confirmado en 2008 por el mismo grupo²⁹⁶ con una supervivencia a 5 años del 42% para los pacientes que completaron la estrategia (69% completaron la TSH). En este caso plantearon la TSH en pacientes con más de 3 MH y mayores de 3 cm. en el RFL (a los pacientes con ≤3 MH y ≤3 cm. en el RFL se les ofrecía hepatectomía en un solo tiempo).

Debido a la falta de consenso para el plantemiento de esta estrategia quirúrgica, en 2004 el grupo de Estrasburgo de Jaeck et al²⁹⁷, propuso un programa de hepatectomía en dos tiempos (TSH) sobre 33 pacientes. En la primera intervención, se resecaba un volumen pequeño de MH en función del RFL (habitualmente en el LHI), a través de resecciones atípicas con o sin técnicas de destrucción local. La realización de la hepatectomía menor en primer lugar (opuesto a la idea original de Adam et al), tenía varias ventajas: en primer lugar permitía prevenir el crecimiento de las MH tras la TOP; en segundo lugar, permitía la preservación del FLR, evitando la manipulación y resección de MH en un RFL hipertrofiado, pequeño y friable (hecho que sí que habría que realizar en caso de que la resección menor se llevase a cabo en segundo lugar); en tercer lugar, se evitaba realizar de nuevo la disección del RFL y liberación de adherencias asociadas en un segundo tiempo con una hepatectomía mayor; finalmente, si la enfermedad progresaba entre los dos tiempos quirúrgicos, se evitaría la morbilidad de una hepatectomía mayor. La TSH se completó en el 75.7% de los pacientes con una mortalidad nula y observaron que la combinación de la cirugía y la RF aumentaba la posibilidad completar un TSH en un 20%, con cifras de supervivencia global y libre de enfermedad similares a los pacientes con una única resección hepática.

La tasa de cumplimiento de esta estrategia oscila entre el 70 y el 78% en función de las series²⁹⁴⁻³⁰⁷; sin embargo, los pacientes seleccionados para un procedimiento en dos tiempos tienen un riesgo elevado de progresión tumoral durante el "periodo ventana" de hipertrofia hepática, por lo que se ha propuesto la administración de QT durante este intervalo de tiempo²⁴³. Goere et al²⁶⁴ han observado que la administración de Oxaliplatino o Irinotecan tras la PVE no impide la hipertrofia hepática en comparación con los pacientes en los que la QT se interrumpió un mes antes de la PVE. Esta idea también la defienden otros autores como Tanaka et al³⁰² que muestran que la QT preoperatoria no afecta a la regeneración hepática postoperatoria. En el estudio que realizó el grupo de la MD Anderson (Chun et al³⁰⁴, 2007), se compararon 21 pacientes sometidos a TSH con 184 pacientes sometidos a OSH. Los 214 pacientes recibieron QT neoadyuvante (5 ciclos con Oxaliplatino o Irinotecan), el grupo de TSH (cumplimiento del 70%) tuvo más pacientes con ≥4 MH, bilaterales y mayor número de hepatectomías mayores, sin embargo, los resultados a 1 y 3 años de supervivencia global y libre de enfermedad a 1 y 5 años fueron similares en ambos grupos, por lo que concluyen que la TSH precedida de QT neoadyuvante no afecta la morbimortalidad ni a los resultados conseguidos frente a la resección en un solo tiempo. El grupo londinense de Bowers et al³⁰⁷ en 2011 obtuvo resultados similares.

Sin embargo, la seguridad de Bevacizumab en su adminsitración durante el intervalo entre los dos tiempos quirúrgicos es controvertida. No obstante, debido al riesgo potencial de disminuir el grado de hipertrofia del RFL, no se recomienda su uso.

Muchos grupos han comprobado la escasa influencia de la QT neoadyuvante sobre los resultados de la TSH y en su uso entre las dos etapas de la TSH. En el estudio biinstitucional de Tsai et al³⁰⁵ en 2010, sobre 45 pacientes (resecabilidad del 78%), se observó que aquellos que no completaron el abordaje en dos tiempos habían recibido con más frecuencia QT preoperatoria (100% vs 63%) y tenían más MH (8 vs 5). De forma similar, para Wicherts et al²⁹⁶ la administración de múltiples líneas de QT preoperatoria era indicativo de no completar las dos etapas del tratamiento (el 80% recibió QT entre etapas y progresando en el 29%). Para el grupo de Estrasburgo (Jaeck et al²⁹⁷, 2004), el 91% no recibió QT entre etapas y sólo progresó el 15%. De forma similar, para el grupo italiano de Muratore et al³⁰³ en 2011 sobre 47 pacientes con TSH (76.6% de cumplimiento), ni la administración de neoadyuvancia a la TSH (76.6%) ni la QT entre etapas (53.2%), influyeron en la progresión de la enfermedad (ciclos basados en Oxaliplatino o Irinotecan) y el 23.4% de los pacientes no pudieron completar la TSH por progresión de la enfermedad.

El grupo de Estrasburgo (Narita et al²⁹⁸), en 2011 publicó los resultados de un estudio sobre 80 pacientes en los que se realizó TSH con o sin PVE y tratamiento opcional con RF. Identificaron la presencia de ≥3 MH en el RFL como factor de mal pronóstico para no completar la TSH. En el 84% de los pacientes se empleó QT neoadyuvante y en el 100% se administró durante el "periodo ventana" durante 2-3 meses regímenes con Oxaliplatino o Irinotecan, que les permitió identificar mediante "test de quimiosensibidad" a los pacientes buenos respondedores con biología tumoral favorable. Consideran que la movilización del LHD, la colecistectomía y la linfadenectomía se deben hacer en el segundo tiempo quirúrgico (no obstante sí que toman biopsia de ganglios del pedículo). El 77% de los pacientes cumplieron la TSH prevista. La PVE que realizan a las 2-3 semanas de la primera parte, no aumentó la progresión de la enfermedad entre las dos etapas y permitió la segunda cirugía entre las 4-8 semanas tras la PVE.

Los datos todavía son limitados pero las tasas de morbimortalidad de las hepatectomías en dos tiempos son comparables a las observadas tras una hepatectomía en un tiempo, aunque están muy relacionadas con la con la magnitud de la resección que se realiza²⁹⁴⁻³⁰⁷. De hecho, la incidencia y la severidad de complicaciones postoperatorias habitualmente son menores tras la primera intervención que tras el segundo tiempo de la resección hepática²⁹⁴⁻³⁰⁷. Así, en la serie de 59 pacientes de Wicherts et al²⁹⁶, se pudo comprobar que ninguna de las complicaciones tras el primer tiempo quirúrgico era una complicación mayor, en comparación con el 33% de complicaciones mayores que se observaron tras el segundo tiempo quirúrgico. De forma similar, las muertes postoperatorias fueron 0% y 7%. Se aplicaron 3-4 ciclos de QT entre las dos etapas y fueron factores de mal pronóstico sobre la supervivencia: ≥6 MH, EHD y ausencia de QT adyuvante.

Aunque en los estudios iniciales la supervivencia tras una TSH era más limitada, estudios más recientes muestran cifras de supervivencia a 3 años de un 54-60% 295-298, 304-306, 308 (ver Tabla 10). Los estudios con mayor seguimiento, como el de Wicherts et al 296 o el de Karoui et al 306, obtienen una supervivencia a 5 años de un 42% y de un 48%, con una media de seguimiento de 24.4 y 28.7 meses respectivamente. Tanto Chun et al 304 como Tsai et al 305, destacan que, a pesar de la presentación inicial de los pacientes con MH múltiples y bilaterales, obtuvieron una supervivencia global comparable a la de los pacientes sometidos a hepatectomías en un tiempo (supervivencia a 3 años del 51% para Chun et al 304 y del 58% para el grupo de Tsai et al 305, respectivamente). Incluso de Jong et al 2019 en un estudio multicéntrico de 2009, comprobaron que la recurrencia en estos pacientes en comparación con la cirugía en un solo tiempo fue muy similar (62 vs 56%).

Irene Molinos Arruebo

TABLA 10.- Datos de los principales estudios de pacientes con MHCCR y resección hepática en 2 tiempos*.

Autor Referencia Bibliográfica	Año	Casos	Complicaciones, %	PVE/PVL	Intervalo 1ª-2ª etapa, meses	Morbilidad		Mortalidad		Supervivencia global		Recurrencia,
						1ª etapa	2ª etapa	1ª etapa	2ª etapa	3 años, %	5 años, %	
Adam et al ²⁹⁵	2000	16	81%	6/0	4 (2-14)	43%	54%	0%	15%	35%		69
Jaeck et al ²⁹⁷	2004	33	76%	33/0		15%	56%	0%	0%	54%		64
Chun et al ³⁰⁴	2007	30	70%	12/0	2 (1.2-16)	24%	43%	0%	0%	86%		54
Pamecha et al ³⁰⁸	2008	14	78%	5/0	7 (3-14)	0%	27%	0%	0%		50%	72
Witcherts et al ²⁹⁶	2008	59	69%	32/0	3.3 (1-15.7)	7%	29%	0%	7%	60%	42%	49
Mentha et al ³⁰⁹	2009	23	96%	8/5	1-2	18%	23%	0%	0%	63%	24%	82
Tsai et al ³⁰⁵	2010	45	78%	3/32	4.5 (2-22)	26%	26%	4%	5%	58%		62
Karoui et al ³⁰⁶	2010	33	76%	5/17	3.7 (1.3-12)	21%	32%	0%	4%	80%	48%	62
Narita et al ²⁹⁸	2011	80	54%	55/3	3 (1.4-8.7)	14%	78.6%	0%	0%	59%	32%	64

^{*}Fuente: Capussotti L et al. Therapeutic strategies in unresectable colorectal liver metastases. En: Surgical treatment of colorectal liver metastases. Capussotti L, editor; Italia: Springer-Verlag. 2011. p. 121-138.

I.2.6.6.2.- MHCCR SINCRÓNICAS

De los pacientes con CCR primario, el 15-30% presentan MH en el momento del diagnóstico. Las MH sincrónicas indican peor pronóstico que las metacrónicas y, además, sólo un 15-30% son resecables^{22, 49, 51, 58-66, 74, 104, 197}. En la mayoría de los pacientes, la resección no es posible por la extensión intrahepática o/y la presencia de EHD (especialmente pulmonar y peritoneal). El manejo de los pacientes con MHCCR sincrónicas es complejo, ya que hay que considerar tanto la enfermedad metastásica como el tumor primario y, además, el pronóstico del paciente está más relacionado con las propias MH que con el CCR primario^{22, 49, 51, 58-66, 74, 104, 197, 310-314}.

Es necesario un abordaje multidisciplinar ^{16, 28, 50, 51, 53, 54, 57, 60, 69} para integrar correctamente todos los procedimientos (cirugía, QT, tratamientos endoscópicos y radiológicos intervencionistas, RT, etc.). En la actualidad, no hay ninguna guía clínica basada en la evidencia ni los expertos han llegado a una estrategia de consenso. La mayor parte de los estudios son retrospectivos, se basan en un número limitado de pacientes y los datos están recogidos en diferentes intervalos de tiempo, lo que dificulta su comparación. En lo que sí parece haber consenso, es en la idea de que la resección hepática es el único tratamiento potencialmente curativo de las MHCCR incluso en los pacientes con lesiones sincrónicas ya que, a pesar de que son un factor de mal pronóstico, la cirugía hepática ofrece mejores cifras de supervivencia que la QT paliativa (en pacientes con lesiones sincrónicas, la supervivencia a 5 años tras la cirugía hepática radical oscila entre 30% y el 40%)^{22, 49, 51, 58-66, 74, 104, 197, 310-314}.

La estrategia terapéutica de los pacientes con CCR y MH sincrónicas, viene generalmente determinada por dos hechos: la resecabilidad potencial de las MH y los síntomas asociados al CCR primario^{22, 49, 51, 58-66, 74, 104, 197, 310-314}.

Las **MHCCR** sincrónicas son irresecables en un 80-90% de los pacientes^{28, 49, 50, 53, 57, 58, 64, 66, 94, 95}, bien por la afectación intrahepática o por enfermedad extrahepática simultánea. En estos casos, la QT es el tratamiento ideal, ya que mejora la calidad de vida, aumenta la supervivencia y, en algunos casos, disminuye el tamaño tumoral, convirtiendo la enfermedad en resecable (Marin-Hargreaves et al³¹⁴ definió este procedimento como neoadyuvancia "al límite").

En los pacientes con tumores primarios sintomáticos (perforación, oclusión, etc.), se requiere tratamiento quirúrgico del tumor primario antes de la aplicación de QT^{74, 104, 310-314}.

Si el tumor primario se perfora, el único tratamiento es la cirugía inmediata^{74, 104, 314-314}.

En caso de oclusión, el tratamiento es más controvertido ^{74, 104, 310-314}. La resección del CCR suele considerarse el tratamiento gold standard porque elimina definitivamente la obstrucción y permite un estadiaje completo de la enfermedad, sobre todo permite el descubrimiento de carcinomatosis peritoneal. Desafortunadamente, la resección se asocia con altas tasas de mortalidad y morbilidad (>10% y >50%, respectivamente). Además, esta cirugía retrasa la instauración del tratamiento con QT. La realización de una derivación intestinal sin resección podría ser una alternativa, ya que se observan menores tasas de morbilidad y un periodo más corto de recuperación, pero el alivio sintomático es menos efectivo. Recientemente, se han propuesto como tratamiento los stents metálicos colocados por vía endoscópica. Hay series retrospectivas que comparan los resultados de la colocación de stents frente a la resección CCR en estos pacientes. Se observó que la colocación de stents endoscópicos se asociaba a menor morbilidad, con una baja necesidad de derivación intestinal, menor tiempo de hospitalización y un acceso más rápido a la QT^{74, 104, 310-314}. Además, el tratamiento endoscópico podría permitir que se completase el estudio preoperatorio en pacientes con tumores oclusivos al diagnóstico para así poder elegir una estrategia óptima de tratamiento.

Incluso en los pacientes con tumor primario asintomático, la cirugía CCR ha representado tradicionalmente el tratamiento de primera línea antes de la QT. La prioridad de la cirugía se justifica por el riesgo de oclusión intestinal en los pacientes en tratamiento con QT y por consiguiente, un alto riesgo de cirugía de urgencia. Sin embargo, los datos epidemiológicos y los últimos progresos de la QT han cuestionado esta actitud por las siguientes razones^{74, 104, 310-314}:

- El pronóstico está determinado por las metástasis a distancia más que por el CCR.
- En la historia natural del estadio IV del cáncer CCR, en pacientes asintomáticos la probabilidad de desarrollar complicaciones o síntomas derivados del tumor primario es baja (10%). La colocación de prótesis o stents en caso del CC y de quimiorradiación en caso del CR, disminuye de manera considerable la necesidad de tratamiento quirúrgico en estas complicaciones
- La administración de QT es prioritaria y se asocia con un aumento de la supervivencia. Además, las medianas de supervivencia en los pacientes con MHCCR sincrónicas inicialmente irresecables, sean operados o no del CCR, son similares, de modo que si el CCR es asintomático, el paciente no obtiene ningún beneficio ni en supervivencia ni en calidad de vida con una cirugía de inicio sobre el tumor primario.
 - Adicionalmente, la QT no sólo es efectiva sobre las MH, sino también sobre el CCR.

Basándose en estos datos, se ha propuesto una nueva estrategia terapéutica: QT previa a la resección del tumor primario o/y las MH^{74, 104, 310-314}.

Excepto en las series de Ruo et al³¹⁵ en 2003, en las que la cirugía urgente durante el tratamiento con QT era necesaria en el 30% de los casos, se ha observado un riesgo de oclusión bajo (9-20%). Como se ha expuesto, las tasas de supervivencia de los pacientes con QT inicial y de aquellos que se operan directamente son similares. En 2005, Benoist et al³¹⁶ publicaron un estudio caso-control comparando los resultados de las dos estrategias. El grupo con administración de QT inicial tuvo un acceso más rápido a la misma, menor estancia hospitalaria y similar supervivencia que el grupo de pacientes en los que se practicaba inicialmente el tratamiento quirúrgico (23 vs 22 meses). En 2007, el grupo italiano de Muratore et al³¹⁷, realizó un estudio prospectivo con 35 pacientes con CCR en estadio IV irresecable, que recibieron QT sin resección del tumor primario. La enfermedad se hizo resecable en 13 pacientes (37.1% de los casos). Sólo un paciente (2.8%) se sometió a cirugía urgente por oclusión intestinal. Estos resultados se confirmaron por una serie larga de 233 pacientes (Poultsides et al³¹⁸, 2009), todos ellos tratados de inicio con QT. La cirugía paliativa fue necesaria en un 7% de los casos y la resección radical fue posible en un 20%. Los autores concluyeron que la eficacia de la QT probablemente tuvo un papel clave en la disminución del riesgo de oclusión. De hecho, se ha observado un grado de regresión similar en estudios recientes.

Del mismo modo y, como también se ha expuesto anteriormente, en caso de oclusión del CCR, la colocación de un stent puede evitar la realización de laparotomía y permitir la continuación del tratamiento quimioterápico^{74, 104, 310-314}. En 2010, Karoui et al³¹⁹, sobre una serie prospectiva de 68 pacientes en estadio IV con enfermedad irresecable, en 19 pacientes se colocaron stents por oclusión. Tras la colocación del stent, los pacientes pudieron recibir QT neoadyuvante y su supervivencia media fue de 15.4 meses en comparación con 6.4 meses del resto de pacientes en los que no se administró QT.

El manejo óptimo de los pacientes con **MHCCR sincrónicas inicialmente resecables** sigue siendo muy controvertido en relación a cuestiones técnicas^{58-66, 74, 104, 310-314, 320-324}: los tiempos de resección de las MH y el CCR (procedimientos simultáneos *vs* separados), etc., y oncológicas: uso de la QT neoadyuvante de forma selectiva o generalizada, inclusión de RT en el CR, etc.

I.2.6.6.2.1.- Cirugía secuencia "clásica" CCR/MHCCR o two stage resection

En función de la literatura revisada, en un 15-35% de los pacientes, las MHCCR están presentes en el momento del diagnóstico del CCR, por lo que se plantea el debate de la cirugía simultánea o one stage resection (o combined resection), frente a la cirugía en dos tiempos o two stage resection (o delayed resection) y la cirugía secuencial inversa (o reverse approach o liver first approach o reverse surgery).

La cirugía secuencia "clásica" CCR/MHCCR o two stage resection generalmente se plantea en pacientes con MHCCR inicialmente resecables y aborda en primer lugar el CCR, con administración o no QT neoadyuvante a las MH sincrónicas y finalmente, plantea la cirugía de las MH.

Tiene las siguientes ventajas 104, 310-314, 325:

- Prevención del crecimiento de CCR y de sus posibles complicaciones (oclusión, sangrado, perforación, etc.).
- Al tratar inicialmente el CCR, permite la neoadyuvancia de las MH así como la realización de un test de quimiosensibilidad para valorar la biología y la agresividad tumoral seleccionando pacientes "buenos respondedores" a los que ofrecer una cirugía hepática potencialmente curativa.
- No hay ningún criterio establecido en el tipo de abordaje ni en el tipo de resección tanto del CCR como de las MH.

No obstante, también existen desventajas como 104, 310-314, 325:

- Realización de dos cirugías en dos actos quirúrgicos distintos y, por consiguiente, una doble inmunodepresión que se produce en el paciente tras el procedimiento quirúrgico.
- Posibilidad de progresión tumoral de las MH pudiendo convertirse en irresecables debido a la demora en su tratamiento. En este sentido, se presenten o no complicaciones tras la cirugía del CCR, la demora en la aplicación de QT/RT tras intervenir quirúrgicamente de forma protocolizada un cáncer de recto (3-6 meses).
- Incremento del riesgo de quimiotoxicidad hepática y de desaparición de las MH (MM) si no se lleva un control exhaustivo en el equipo multidisciplinar de la respuesta a la QT neoadyuvante a las MH.

I.2.6.6.2.2.- Cirugía combinada simultánea CCR/MHCCR o One stage resection

Esta estrategia generalmente se plantea en pacientes con MHCCR inicialmente resecables (cirugía combinada "pura") o MH inicialmente irresecables (cirugía combinada del CCR con parte de las MH en el contexto de una hepatectomía en dos tiempos), y aborda conjuntamente la resección en un sólo tiempo quirúrgico tanto del tumor primario CCR como de las MH sincrónicas.

Para Adam et al³¹¹ en 2007, a pesar de que inicialmente esta estrategia tenía unos criterios de inclusión estrictos (pacientes jóvenes, sin comorbilidad, MH unilobares, <3 MH, con CC derecho, etc.), y de que posteriormente se han ampliado estos criterios (hepatectomías mayores, CC izquierdo, CR, etc.), menos del 50% de los pacientes con MHCCR sincrónicas pueden ser candidatos a la resección en un sólo tiempo.

Las principales ventajas de la cirugía sincrónica son^{58, 104, 310-314, 325, 326}:

- La realización de un único procedimiento quirúrgico en un solo ingreso hospitalario, un mayor confort para el paciente, menor coste económico hospitalario, etc.
- Prevención del crecimiento del CCR y de las MH, evitando las complicaciones derivadas de la progresión tanto del tumor primario (oclusión, sangrado, perforación, etc.) como de las MH (progresión a irresecables, etc.). Además, se realiza una instauración rápida de QT adyuvante.
- Se evita la inmunosupresión tras la resección aislada del CCR, lo que podría permitir la proliferación de células metastásicas y, por lo tanto, la progresión tumoral. Existen otras razones oncológicas: con la cirugía simultánea se realiza una reducción masiva tumoral con mejor respuesta a la QT adyuvante, disminución del riesgo de diseminación tumoral, mejoría de la respuesta del sistema inmune evitando una nueva inmunodepresión postoperatoria con la cirugía hepática, etc.
 - Cifras de mortalidad y supervivencia a 1, 3 y 5 años similares a la cirugía secuencial.

Sin embargo, este procedimiento también presenta una serie de desventajas^{58, 104, 310-314, 325, 326}:

- Aumento de morbilidad global. La combinación de un procedimiento quirúrgico limpio con uno contaminado y, por lo tanto, con mayor riesgo de complicaciones sépticas que podrían causar una insuficiencia hepática. Asimismo, aumenta el riesgo de dehiscencia anastomótica debida a congestión esplácnica si es necesaria una maniobra de Pringle prolongada para la resección hepática.

- La exposición de un campo quirúrgico inadecuado a través de una incisión única.

- La necesidad de un doble equipo quirúrgico para la cirugía hepática y CCR frente a un peor manejo quirúrgico si un único equipo lleva a cabo todo el procedimiento. Este hecho ha sido más evidente con la introducción de la cirugía laparoscópica sobre el CCR.

- A pesar de que algunos grupos han ampliado las indicaciones quirúrgicas con resultados esperanzadores, actualmente la aplicabilidad de la cirugía en un tiempo es limitada, dado que no se debe realizar en pacientes que requieren una hepatectomía mayor, en neoplasias de recto, etc.
- La incapacidad para seleccionar buenos candidatos para la resección hepática y que la enfermedad hepática progrese rápidamente tras la cirugía. Del mismo modo, la QT neoadyuvante a la cirugía de las MH, permitiría eliminar focos de micrometástasis y disminuir recurrencias, etc.
- Otras situaciones en las que no se debe realizar esta estrategia simultánea son: estadiaje T4 del CCR, quimiotoxicidad hepática, cirugía CCR de urgencia, edad avanzada o/y elevado riesgo ASA/baja puntuación de performance status (PS), imposibilidad de resección radical R0, ausencia de medios y experiencia necesarias para llevar a cabo la resección hepática, ausencia de estadiaje preoperatorio completo, etc. Otros autores como Reddy et al³²⁷ en 2007, amplían éstas contraindicaciones relativas a pacientes con >3 MH y MH >4 cm.

Estudios preliminares^{5, 104} que comparan la resección simultánea de hígado y colon con respecto a la cirugía en dos tiempos, han observado un aumento de morbimortalidad en la cirugía simultánea. Estos datos no están confirmados por estudios recientes que obtienen cifras de supervivencia a corto plazo similares en los dos grupos^{321, 328-330}. Además, Martin et al³³¹, valorando datos de resección hepática diferida, en cuanto a los dos ingresos hospitalarios, observaron una morbilidad menor y una menor estancia hospitalaria en los pacientes sometidos a resección simultánea (49% vs 67% y 12 vs 18 días, respectivamente) (ver Tabla 11).

Tras la resección simultánea hepática y CCR, se pueden presentar dos complicaciones principales: la dehiscencia de anastomosis y la insuficiencia hepática^{321, 323, 328-331}. La tasa de dehiscencia de anastomosis tras cirugía simultánea es baja y similar a las resecciones CCR aisladas. El riesgo de congestión esplácnica se puede prevenir realizando la resección hepática sin maniobra de Pringle y, si el clampaje es necesario, la oclusión intermitente puede limitar la congestión y así la anastomosis puede llevarse a cabo tras la hepatectomía. De forma similar, las tasas de disfunción hepática aumentaron en el grupo de resección simultánea^{321, 323, 328-331}.

Del mismo modo, el debate sobre qué resecciones hepáticas pueden asociarse a la cirugía del CCR continúa^{328, 330-335}. La mortalidad tras la realización de hepatectomía mayor simultánea a la cirugía CCR puede llegar al 25% 332, 333. Estas cifras se han confirmado por el estudio multicéntrico americano de 2007 de Reddy et al³²⁷ sobre 610 pacientes (135 cirugía sincrónica y 475 secuencial), que mostraba cifras de morbilidad y mortalidad superiores en pacientes en los que se realizaba de forma simultánea una hepatectomía mayor (8% vs 1.4% y 44% vs 27%). Tanto para Chua et al³²⁹ (2004) como para Martin et al³³¹ (2003), no hubo diferencias en morbimortalidad, supervivencia global ni en supervivencia libre de enfermedad, posiblemente porque estos dos grupos realizaron una cuidadosa selección de los pacientes en los que llevar a cabo la cirugía sincrónica y ninguno de los dos estudios fue aleatorizado (hepatectomía menor con MH únicas y CC derecho). Yan et al³³⁶ en 2007 no seleccionaron a los pacientes de forma tan exhaustiva y consideraron candidatos para resección sincrónica a pacientes con MH bilaterales y/o ≥3 MH independientemente de la magnitud de la hepatectomía, sin demostrar diferencias en morbimortaliadad ni supervivencia en los dos grupos. El grupo de Glasgow de Moug et al³¹² en 2007, sobre 50 pacientes y en 2010³³⁷ sobre 64 pacientes, realizó sendos estudios randomizados, que ratificaron los resultados de los grupos anteriores y ampliaron las indicaciones de este abordaje al CC izquierdo y resección anterior de recto pero siempre con hepatectomías menores. Vassiliou et al³³⁸ en 2007, también realizaron un estudio randomizado (25 pacientes con cirugía sincrónica y 78 con cirugía secuencial), que obtuvo resultados similares con ambas estrategias, si bien en el grupo de cirugía simultánea había más proporción de pacientes con CC derecho y hepatectomías menores.

El grupo del Paul Brousse (de Haas al³³⁹, 2010) realizó un estudio randomizado que comparaba la cirugía combinada en 55 pacientes con cirugía secuencial en 173. La hepatectomía realizada fue siempre menor en ambos grupos. La mortalidad fue similar en los dos grupos pero sorprendentemente la morbilidad fue inferior en el grupo de cirugía sincrónica, quizás porque estos pacientes tuvieron menos quimiotoxicidad hepática por recibir menos QT neoadyuvante (24% vs 95.4%) y menor número de clampajes vasculares durante la hepatectomía (9% vs 71.7%). No obstante, la realización conjunta de la cirugía del CCR y la hepatectomía se asoció a un mayor riesgo de recurencia a 3 años (85.5% vs 63.6%) posiblemente relacionado de nuevo con hecho de haber recibido menos QT neoadyuvante que los de pacientes de cirugía secuencial y porque en este último grupo se descartaron para la intervención quirúrgica pacientes con rápida progresión tumoral tras el CCR. En el análisis multivariante de los 228 pacientes, los factores de riesgo para desarrollar recurrencia fueron la resección sincrónica, enfermedad inicialmente irresecable y ≥3 MH.

En estos últimos tres estudios randomizados³³⁷⁻³³⁹ se prioriza la cirugía hepática sobre la del CCR durante el procedimiento quirúrgico porque es limpia, puede requerir una hepatectomía mayor, puede necesitar clampajes prolongados que dificulten la anastomosis intestinal, etc. Otros grupos^{320, 323} plantean la estrategia contraria.

No son muchos los estudios que realizan una hepatectomía mayor con cirugía sincrónica del CCR. Tanto para Nordlinger et al⁵ en 1996, como para Tanaka et al³²⁰ en 2004 y Thelen et al³³³ en 2007, la asociación de una hepatectomía mayor a una cirugía de colon, aumentó las cifras de morbimortalidad. Sin embargo, Capussotti et al³³⁰ en 2007 mostraron cifras de morbimortalidad similares al comparar 31 pacientes con resección sincrónica y hepatectomía mayor con 48 pacientes sometidos a cirugía hepática diferida (33% vs 33% y 3% vs 0%, respectivamente). Considerando cifras de estancia hospitalaria, en los casos de cirugía diferida la estancia media fue menor en la resección simultánea (14 vs 25 días y 33% vs 56%). No obstante, este mismo autor describe un mayor número de colecciones intrabadominales (abscesos subfrénicos, subhepáticos, etc.) en la cirugía sincrónica. Adicionalmente, el grupo de Turín no ve impedimento en realizar hepatectomías mayores con resección anterior de recto porque generalmente no necesitan la realización de la maniobra de Pringle, consideran que el doble drenaje venoso del recto (vía portal y vía VCI) ayuda a disminuir el edema esplácnico si fuese necesario el Pringle y por una misma incisión se pueden llevar a cabo ambas cirugías. Estos resultados se ratificaron posteriormente por Martin et al³²⁶ en 2010 que realizaron un estudio sobre 70 pacientes sometidos a cirugía simultánea y 160 con cirugía secuencial. No obtuvo diferencias en morbimortalidad. La tasa de transfusión sanguínea fue un factor predisponente a complicación en el análisis multivariante de toda la serie.

En otro estudio el mismo grupo italiano en 2007³²⁰ sobre 70 resecciones sincrónicas vs 57 secuenciales concluyó que los pacientes con CCR T4 y los pacientes con más de 3 MH debían recibir QT neoadyuvante para seleccionar pacientes con biología tumoral favorable, evitando así una intervención quirúrgica en pacientes con rápida progresión de la enfermedad y que no se beneficiarían de la cirugía. Estos pacientes tuvieron menor supervivencia a 3 años que los que se sometieron a resección secuencial (16.7% vs 60%, para los T4 y 34.3% vs 25% para los pacientes con >3 MH).

Tanaka et al³²³ tampoco aconsejan resección sincrónica en pacientes mayores de 70 años. Para Thelen et al³³³, todas las muertes en el grupo de cirugía sincrónica ocurrieron tras una hepatectomía mayor y generalmente en pacientes de más de 70 años. De Santibañes et al³³⁵

presentaron resultados similares en resecciones sincrónicas con hepatectomía mayor en los que todas las muertes fueron en pacientes mayores de 65 años.

Al margen de este grupo de pacientes en los que se plantea una cirugía combinada "pura", se pueden considerar otras estrategias, como por ejemplo la cirugía combinada CCR/MHCCR asociada al primer tiempo de una two stage hepatectomy (incluida PVE/PVL/In situ splitting/técnicas de ablación local). Esta estrategia se plantea en pacientes con MHCCR sincrónicas inicialmente irresecables por un RFL insuficiente y permite la resección del tumor primario CCR en el primer tiempo quirúrgico de la hepatectomía en dos tiempos. Se ha descrito recientemente por un grupo multicéntrico francoitaliano en 2010 (Karoui et al³⁰⁶) y posteriormente otros grupos la han llevado a cabo con éxito: el grupo de Wicherts et al²⁹⁶ realizó este planteamiento en el 20% de sus pacientes, el grupo de Tsai et al³⁰⁵ en el 49%, etc.

Para Karoui et al³⁰⁶, esta estrategia posee varias ventajas:

- Disminuye el número de procedimientos quirúrgicos y, por lo tanto, la consiguiente inmunosupresión de los dos procedimientos quirúrgicos mayores.
- Permite el uso de QT en el "periodo ventana" y evita el retraso en la administración de QT adyuvante.
 - Facilita una estadificación precisa de la enfermedad metastásica durante la colectomía.
- El primer tiempo quirúrgico, se realiza en el momento en que la resección hepática es más factible, llevando a cabo una resección hepática menor al mismo tiempo que la colectomía, mientras que la hepatectomía mayor se deja para el segundo tiempo quirúrgico.
- Esta estrategia previene las complicaciones hepáticas específicas durante el momento de la resección colorrectal que, per se, es un procedimiento mayor que conlleva un riesgo de complicaciones importantes, como una potencial fuga de la anastomosis.
- Para el grupo de Estrasburgo^{297, 298}, la realización de la resección del CCR durante el primer tiempo de la TSH evita en cierta forma, el crecimiento de las MH en el RFL. Estos grupos adicionalmente realizan PVL en la primera etapa y PVE a las 2-3 semanas de la primera hepatectomía vía percutánea para evitar la progresión de la enfermedad en el RFL. El grupo de Karoui et al³⁰⁶ realiza la PVL en la primera etapa de la TSH y permite evitar otro proceso invasivo para realizar la PVE.

- En cirugía rectal compleja, permite la realización de una ileostomía de protección que puede cerrarse posteriormente durante la segunda etapa de la TSH a las 3-4 semanas.

Para el grupo de Karoui et al³⁰⁶, esta estrategia se cumplió en un 67% de los pacientes. Durante la primera etapa, las complicaciones estuvieron relacionadas en su totalidad con la cirugía del CCR y durante la segunda etapa estuvieron en relación con la hepatectomía. El único factor de mal pronóstico sobre la supervivencia libre de enfermad fue la EHD.

En conclusión, existen razones teóricas para la cirugía one-stage (principalmente oncológicas); se debe destacar el papel de este tipo de cirugía en casos seleccionados (pacientes jóvenes o de mediana edad, sin o con poca comorbilidad, hepatectomías menores, CC y no CR, etc.). Dado que todavía no hay suficiente experiencia, este tipo de cirugía se debe de realizar en centros de referencia con un alto número de pacientes.

La mayoría de los grupos^{311, 320, 323, 336, 326} parecen estar de acuerdo en mantener ciertos criterios de exclusión para realizar una resección one-stage, tales como: RFL previsto tras la cirugía <25%; perforación del CCR; hemorragia digestiva baja activa por el CCR no controlable con QT o/y RT; comorbilidad grave del paciente; afectación extrahepática no resecable; cirugía en centros que no sean de referencia y por parte de equipos quirúrgicos con poca experiencia; etc. No obstante, la hepatectomía mayor no debe considerarse como una contraindicación absoluta para la cirugía en un tiempo; sin embargo, sí es necesaria una cuidadosa selección de los pacientes, sobre todo en pacientes ancianos.

El papel de la QT neoadyuvante para rescatar a un mayor número de pacientes para la cirugía one-stage es muy prometedor ^{16, 28, 43, 51, 52, 54, 55, 58, 61-66}. No obstante, el paciente también debe tomar parte en la decisión entre la realización de cirugía en un tiempo o en dos tiempos conociendo los pros y los contras de cada una de ellas ^{104, 314}.

Otros problemas que ya no plantean inconveniente para la resección sincrónica han sido la elección del tipo de incisión necesaria (ver Sección I.2.3.2) y la necesidad de dos equipos quirúrgicos especializados para cirugía CCR y hepática^{104, 314}.

Irene Molinos Arruebo

TABLA 11.- Principales estudios que comparan en pacientes con MHCCR sincrónicas la resección en 1 ó en 2 tiempos*.

Autor Referencia Bibliográfica	Año	Casos, n Sincrónicas vs Metacrónicas	Mortalidad			Morbilidad			Supervivencia global 5 años, %		
			Sincrónicas	Metacrónicas	p	Sincrónicas	Metacrónicas	p	Sincrónicas	Metacrónicas	p
Nordlinger et al ⁵	1996	115 vs 893	7%	2%	p<0.05						
Fujita et al ³²⁴	2000	83							31%		
Bolton et al ³³²	2000	50 vs 115	12%	4%	ns						
Lyass et ak ³²²	2001	26 vs 86	0%	2.3%	ns	27%	35%	ns	28%	27%	ns
Weber et al ³²⁸	2003	35 vs 62	0%	0%	ns	23%	32%	ns	21%	22%	ns
Martin et al ³³¹	2003	134 vs 106	2%	2%	ns	49%	67%	p<0.05			
Chua et al ³²⁹	2004	64 vs 32	0%	0%	ns	53%	41%	ns	28.9%	42.9%	ns
Tanaka et al ³²³	2004	39 vs 37	0%	0%	ns	28%	16%	ns			
Thelen et al ³³³	2007	40 vs 179	10%	1.1%	p<0.05	18%	25%	ns	53%	39%	ns
Reddy et al ³²⁷	2007	135 vs 475	1%	0.5%	ns	36%	39%	ns			
Martin et al ³²⁶	2009	70 vs 160	2%	2%	ns	56%	55%	ns			
Brouquet et al ³³⁴	2010	43 vs 72	5%	3%		47%	51%	ns	55%	48%	ns
de Santibañes et al ³³⁵	2010	185	1%			20.5%			36.1%		
Capussotti et al ¹⁰⁴	2010	176 vs 181	2%	1%	ns	33%	29.3%	ns	37.2%	34.4%	ns
				Hepatectomí	as mayor	es					
Bolton et al ³³²	2000	17 vs 27	23.5%	0%	p<0.05						
Martin et al ³³¹	2003	45 vs 76	4%	4%	ns	60%	70%	<i>p</i> <0.05			
Thelen et al ³³³	2007	15 vs 142	26.7%	1.4%	<i>p<0.05</i>						
Reddy et al ³²⁷	2007	36 vs 291	8.3%	1.4%	p<0.05	44.4%	26.8%	p<0.05			
Capussotti et al ³³⁰	2007	31 vs 48	3.2%	0%	ns	32.6%	56.3%	<i>p</i> <0.05			
de Santibañes et al ³³⁵	2010	42	4.7%			37.2%					

^{*}Fuente: Capussotti L et al. Therapeutic strategies in unresectable colorectal liver metastases. En: Surgical treatment of colorectal liver metastases. Capussotti L, editor; Italia: Springer-Verlag. 2011. p. 121-138.

I.2.6.6.2.3.- Reverse Approach-Cirugía secuencial inversa MHCCR/CCR

En algunos pacientes afectos de MHCCR sincrónicas, las nuevas combinaciones de tratamientos quimioterápicos permiten reducir el tamaño de las MH haciendo viable un tratamiento quirúrgico. La nueva QT, que por sí sola no ha conseguido la curación de la enfermedad, permite la resección en más del 20% de los pacientes con MHCCR inicialmente irresecables llevando a cabo una cirugía con intención curativa y con cifras de supervivencia que superan el 30% a 5 años^{58, 59, 61, 94, 95, 334, 340-344}. En muchos pacientes con factores de mal pronóstico (MH sincrónicas, bilobares, múltiples, de gran tamaño, con el cáncer de recto-CR localmente avanzado, etc.), el programa terapéutico clásico de abordar inicialmente de forma sistemática el tumor primario retrasa el tratamiento de la enfermedad metastásica (tras 3-6 ciclos de QT neoadyuvante) y, en muchas ocasiones, se acompaña de un crecimiento de las MH que es lo que determina el pronóstico vital de estos pacientes^{334, 340-344}.

Un paso más en la neoadyuvancia de pacientes con CCR asintomático y MH sincrónicas inicialmente descrito por el grupo de Ginebra de Mentha et al³⁴⁰, es la cirugía secuencial inversa (CSI o Reverse Approach o Liver First Approach)^{334, 340-344}. Esta estrategia considera las MH como el objetivo principal del tratamiento, porque es lo que condiciona el pronóstico vital de la enfermedad. Este nuevo planteamiento terapéutico se basa en la intervención inicial sobre las MH y en segundo lugar sobre el CCR primario. De esta forma ni la administración de QT ni la cirugía hepática se demoran por el tratamiento quirúrgico del tumor primario^{334, 340-344}.

Las ventajas de la CSI son^{334, 340-344}:

- Tratamiento inmediato de las MH, que es el factor que condiciona el pronóstico vital en este grupo de pacientes de alto riesgo con enfermedad avanzada (≥3 puntos en el CRS de Fong ¹⁰), cuyo mal pronóstico hace necesario el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas.
- Permite la selección de pacientes con buena respuesta a la QT ("test de quimiosensibilidad") y biología tumoral favorable en los que se puede plantear un tratamiento con intención curativa. En este sentido, la progresión del tumor primario o de las MH durante la administración de QT anula cualquier posibilidad de realizar este tipo de estrategia y dificulta en gran medida la posibilidad de curación de estos pacientes.

- Evita la progresión de las MH que puede ocurrir en caso de tratar inicialmente el CCR, y que demoraría la instauración terapéutica de la enfermedad metastática (QT y hepatectomía).

- En el CR, esta estrategia permite además la administración neoadyuvante de QT y RT (con menor morbilidad y recurrencia que la administración de RT postoperatoria) antes del abordaje de la cirugía pélvica.
- Respecto a la resección sincrónica de las MH y del CCR, el abordaje inverso con los dos tiempos quirúrgicos por separado, puede presentar cierta ventaja respecto a la morbimortalidad de una cirugía en un sólo tiempo.
- La realización de una laparotomía para la cirugía hepática, puede servir también para la estadificación de la enfermedad, valorando la presencia de carcinomatosis, enfermedad hepática avanzada no detectada por las pruebas de imagen y, aunque no muy frecuentemente, tumores sincrónicos CCR que pasen desapercibidos. En resumen, se evitaría la administración de RT o/y QT innecesaria sobre el CCR.
- Esta estrategia es especialmente útil en los pacientes con MHCCR sincrónicas inicialmente irresecables que responden a la QT. En este sentido, Benoist et al³¹⁶ en 2005 ya observaron que el abordaje del CCR con MH irresecables no consigue mejores cifras de supervivencia que la administración de QT paliativa.
- La CSI puede plantearse con un abordaje integramente por laparoscopia. En este caso, la cirugía laparoscopica hepática previa, no impide el abordaje posterior también laparoscópico del CCR, permite el estadiaje intraoperatorio, plantea menor morbilidad, etc.

No obstante, esta estrategia no está exenta de algunas desventajas como^{334, 340-344}:

- El tumor primario debe ser asintomático (sin sangrado, perforación, ni oclusión, etc.). Si el CCR comienza a dar síntomas que no remiten tras la administración de QT o/y RT, se debe abandonar esta estrategia. No obstante, el uso de prótesis o stents e incluso la realización de una ostomía en situaciones de oclusión, puede permitir la continuación de la CSI.
- La cirugía hepática presenta menor índice de complicaciones que la del CCR en estadio IV, pero si éstas se presentan, se retrasaría la cirugía del CCR con lo que el tumor primario podría progresar. Se presenten o no complicaciones con la cirugía hepática, la situación sería similar a la de los pacientes "no respondedores" con biología tumoral desfavorable.

El grupo de Mentha et al³⁴¹ desarrolló en 2006 un estudio inicial sobre 20 pacientes con MHCCR sincrónicas y CCR no complicado (9 con CC y 11 con CR) planteando la CSI como estrategia terapeútica. Este grupo otorga importancia al hecho de que estos pacientes tienen factores de mal pronóstico (CRS de Fong ¹⁰ ≥3) que son los responsables de la progresión de las MH y condicionan el pronóstico. Los criterios de selección fueron: pacientes menores de 70 años, ≥2 MH, ≥2 segmentos libres, ≤3 metástasis pulmonares, sin EHD y PS<2. Todos los pacientes recibieron QT neoadyuvante (3-6 ciclos basados en 5-FU, Oxaliplatino e Irinotecan) se valoró la posibilidad de hepatectomía cada tres ciclos (incluyendo TOP y two stage hepatectomy en 6 pacientes). La respuesta a la QT fue del 70%. En tres pacientes se realizó la cirugía combinada con el CCR (2 CC derecho y 1 sigma) pero nunca asociada a una hepatectomía mayor ni en casos de quimiotoxicidad. Se pudo realizar la CSI con resección R0 en 16 pacientes (80%) tras un intervalo de 3-8 semanas entre la cirugía hepática y la del CCR. La morbilidad fue del 19% y la mortalidad del 0%. Hubo un 81% de hepatectomías mayores y la supervivencia a los 4 años de seguimiento fue del 56%, lo que confirma que la CSI se asocia a un aumento de resecciones con intención curativa y aumenta la supervivencia en series de pacientes con factores de mal pronóstico.

El mismo grupo suizo, publicó en 2009³⁴² los resultados de esta estrategia sobre 35 pacientes con los mismos criterios de selección y de mal pronóstico expuestos anteriormente. Se añadieron al tratamiento quimioterápico las terapias diana o agentes biológicos (Cetuximab y Bevacizumab). Cada 2-3 ciclos se evaluó la respuesta mediante pruebas de imagen y se plantearon TOP si RFL/Peso paciente<0.6%. Sólo realizaron cirugía combinada en casos de hepatectomía menor y sin quimiotoxicidad hepática. El 86% de los pacientes cumplieron el programa de CSI (13 con CR y 17 con CC). La supervivencia a los 5 años fue del 30% y, teniendo en cuenta que más del 50% de los pacientes tenían lesiones irresecables inicialmente, los resultados de la CSI son muy prometedores.

El grupo holandés de Rotterdam (Verhoef et al³⁴³, 2009), planteó un estudio sobre la CSI en 23 pacientes con MH sincrónicas y CR localmente avanzado (uno de ellos se operó finalmente mediante una estrategia one stage y sin QT neoadyuvante). Según el esquema clásico, la resección de las MH se realizaría a los 3-6 meses, hecho por el que se plantea el abordaje inverso. La QT neoadyuvante se basó en citotóxicos o/y agentes biológicos, la recibieron 22 pacientes y, tras un intervalo medio de cinco semanas, se abordaron quirúrgicamente las MH. 16 de los 22 pacientes (73%) completaron la estrategia terapéutica y en ningún caso se realizó cirugía one stage en combinación con cirugía rectal (incluso en casos de hepatectomías menores).

En otro estudio de la MD Anderson (Brouquet et al³²⁵, 2010) se compararon 156 pacientes con MHCCR sincrónicas divididos en tres grupos (estrategia clásica en 72, combinada en 43 e inversa en 27). En el grupo de la CSI se observaron más MH, más CR y la realización de más hepatectomías mayores que los otros pero sin diferencias en morbilidad (31%), ni mortalidad (4%), ni en supervivencia a 5 años (39%). En el análisis multivariante los factores de mal pronóstico fueron el tamaño de las MH y la morbilidad postoperatoria. Los autores concluyen que la CSI es una estrategia a tener en cuenta en los pacientes con MHCCR y CCR asintomático, sobre todo en pacientes con CR. Otros aspectos destacables fueron el escaso número de pacientes en los que se complicó el CCR (5%) y el uso de QT adyuvante a la resección, dado que el 65% de los pacientes presentan recurrencia.

El grupo holandés de Maastritch (de Jong et al³⁴⁴, 2011) ha publicado recientemente los resultados de un estudio sobre 22 pacientes en los que plantearon CSI. Se pudo completar la estrategia en el 81.8% de los pacientes (se excluyeron los pacientes en los que hubo progresión), en el 86.4% tenían CR y en el 100% de los casos se realizaron hepatectomías mayores. Aunque el seguimiento fue de 3 años, la supervivencia fue del 41.1% y la morbimortalidad equiparable al resto de estrategias. No obstante, el 37.5% de los pacientes desarrollaron recurrencia a pesar de que el 95.2% fueron resecciones R0.

Este abordaje terapéutico enlaza con la disyuntiva de una cirugía sincrónica de las MH y la del CCR³⁴⁰. Sin embargo, en estos pacientes con hígados tan deteriorados por la QT neoadyuvante (que hacen el estudio por ECOI de las MH particularmente sutil y la cirugía, más compleja y hemorrágica) es fundamental minimizar la morbimortalidad³⁴⁰. En este sentido, se pueden plantear otras estrategias además de la CSI como por ejemplo llevar a cabo una TSH (incluida PVE/PVL/In situ splitting) en casos con RFL insuficiente, etc.

Todos los autores^{334, 340-344} están de acuerdo en señalar que es fundamental decidir en el seno de un equipo multidisciplinar y a partir de una monitorización exhaustiva de la respuesta a la QT (cada 2-3 ciclos), para encontrar el momento ideal para la resección (cuando conseguir una resección R0 es factible), como ya se ha expuesto anteriormente, evitando que las MH desaparezcan (causa de recidiva-persistencia de la enfermedad) y limitando el efecto acumulativo de la toxicidad hepática de la QT (causa de importante morbimortalidad en la cirugía de las MHCCR).

I.2.6.6.3.- OTROS ESCENARIOS

I.2.6.6.3.1.- RESECCIÓN DE LA ENFERMEDAD EXTRAHEPÁTICA

Aproximadamente un 35% de los pacientes con CCR presentan estadio IV de la enfermedad con MH sincrónicas en el momento del diagnóstico, mientras que un 20-50% desarrollarán MH metacrónicas durante el seguimiento³⁴⁵. El lugar más frecuente de diseminación del CCR es el hígado, seguido del pulmón y el peritoneo³⁴⁵. Las MH y pulmonares se deben a diseminación tumoral hematógena y tienen lugar en el 50% de los pacientes con estadio IV de la enfermedad³⁴⁵. La carcinomatosis peritoneal se produce por diseminación transmural del tumor primario o por perforación tumoral y se da en el 10-25% de los pacientes con recidiva tumoral. Otras localizaciones de las metástasis, incluyendo glándula suprarrenal y cerebro, son infrecuentes y generalmente se observan en estadios muy avanzados de la enfermedad³⁴⁵.

La presencia de EHD asociada a las MHCCR se ha considerado tradicionalmente como una contraindicación para la resección hepática³⁴⁵⁻³⁴⁸. Sin embargo, los avances, tanto en la técnica quirúrgica como en el estadiaje preoperatorio y la efectividad de la QT, han llevado a muchos autores a reconsiderar la resección hepática en este grupo de pacientes^{15, 28, 29, 40, 349-366} (ver Tabla 12). El grupo de Elias et al³⁶⁴ en 2003, en un estudio de 111 pacientes con MH y EHD en los que se realizó resección hepática, fue pionero en cuestionar la presencia de EHD como contraindicación para la cirugía. Las localizaciones más frecuentes de EHD en su serie fueron peritoneo, pulmón y recurrencia del CCR. Tras una media de seguimiento de 4.9 años, la supervivencia global a los 5 años fue del 20% frente al 34% en 265 pacientes con enfermedad limitada al hígado. En el análisis multivariante el hallazgo intraoperatorio de EHD, más de 5 MHCCR, resecciones hepáticas R1/R2 y la QT neoadyuvante, fueron factores de peor pronóstico. Los autores concluyen que, pesar del mal pronóstico de la presencia de EHD, los pacientes sometidos a resección obtenían mejores cifras de supervivencia que aquellos tratados sólo con QT.

Los mismos autores³⁶⁷ publicaron en 2004 un análisis posterior en el que sólo se incluyeron las resecciones R0. La supervivencia a 3 y 5 años en presencia de EHD fue del 45% y 28% respectivamente, similar a las de los pacientes con resección R0 y afectación exclusivamente hepática (56% y 33% respectivamente). En el análisis multivariante la localización múltiple de EHD y más de 5 MHCCR, fueron factores de peor pronóstico. Concluyeron que la EHD ya no debía considerarse una contraindicación absoluta para la cirugía, siempre y cuando la resección radical R0 tanto de las MH como de la EHD fuese posible.

El mismo grupo francés del Gustave Roussy (Elias et al, 2005³⁶⁸) señaló que, siempre que sea resecable, la EHD no es una contraindicación para la hepatectomía. Para los autores, el número de metástasis extrahepáticas fue un factor de peor pronóstico, más relevante incluso que la propia existencia de EHD y de su localización. En este sentido, un estudio realizado recientemente en el Paul Brousse (Adam et al³⁶⁹, 2010) ha demostrado que los pacientes con EHD concomitante a las MH sometidos a resección experimentaron una supervivencia a los 5 años inferior a la de aquellos sin EHD (28% vs 55%). En el análisis multivariante se identificaron cinco factores que empeoraban el pronóstico: la ubicación pulmonar, EHD concomitante a una recidiva de MHCCR, CEA >10 ng/ml, >6 MHCCR y CC derecho. La supervivencia a los 5 años oscilaba entre un 64% a 0% (>3 factores).

Recientemente se ha publicado un estudio con una serie más larga de pacientes con resección hepática de MHCCR en 127 pacientes con EHD llevado a cabo por el grupo americano del Memorial Sloan-Kettering Cancer Center de Nueva York (Carpizo et al³⁶⁹, 2009). Las localizaciones más frecuentes de EHD fueron el pulmón (26.8%) y los ganglios linfáticos del hilio hepático (21.3%). La supervivencia a los 5 años de los pacientes con EHD frente a los pacientes sin EHD fue del 26% vs 49%. Los pacientes con metástasis ganglionares tuvieron peor pronóstico que las pulmonares y ováricas. Incluso en los pacientes en los que se consiguió resección R0, la recurrencia fue del 95% y, además, más del 50% de las recurrencias de la EHD tuvieron lugar en una nueva localización. El análisis multivariante identificó en los pacientes con EHD los siguientes factores pronósticos: puntuación ≥3 en el score pronóstico de Fong¹⁰ (el único que se puede evaluar preoperatoriamente), resección incompleta de la EHD, detección de EHD intraoperatoria y tratamiento con QT neoadyuvante. Los autores concluyeron que los pacientes con más opciones de beneficiarse de la resección de las MH y EHD eran aquellos con puntuación baja en el score pronóstico de Fong¹⁰ y una localización única de la EHD en la que se pudiese conseguir una resección completa R0. No obstante, el estudio tenía ciertos sesgos de selección: la media de MH sincrónicas con la EHD fue sólo de dos, en el 75% de los casos el número de metástasis extrahepáticas fue de una y en el 92% de los pacientes la localización de EHD fue única.

En el estudio multicéntrico realizado por Pulitano et al³⁵⁰ en 2011, sobre 1629 pacientes con MHCCR, 171 (10.4%) presentaron EHD. El 25.7% recibió QT neoadyuvante, y el 86.5% QT adyuvante. La media de MH fue de dos, 34.5% sincrónicas a la EHD, con un 86% de resecciones R0 y en un 38% de los pacientes la EHD se descubrió forma incidental. La supervivencia a 5 años de los pacientes con EHD fue la mitad que en los pacientes sin EHD (26% vs 58%) de la que

tuvieron EHD (la localización múltiple de la EHD y la localización ganglionar inter aorto-cava condicionaron una supervivencia a 5 años del 14% y del 7% respectivamente). El 84.2% de los pacientes presentaron recidiva y en el 97.5% de los casos la recidiva tuvo lugar en localizaciones ya afectadas con anterioridad. El riesgo de recurrencia fue el triple en pacientes con >6 metástasis (MH y EHD) y el de riesgo de muerte 2.5 veces superior en los pacientes con resección R1. El análisis multivariante identificó en los pacientes con EHD los siguientes factores de mal pronóstico: margen de resección R1, múltiples localizaciones de EHD y la localización de la EHD en los ganglios inter aorto-cava. Para los autores, los pacientes en los que se plantea resección de la EHD deben ser cuidadosamente seleccionados por el comité multidisciplinar en función del número y de la localización de la EHD, ya que estos factores están relacionados con la agresividad biológica tumoral.

Por tanto, tal y como apuntan Chua et al³⁴⁸ en su revisión de 2012 (22 estudios con 1142 pacientes) la EHD sincrónica o no a las MH, actualmente ya no se considera una contraindicación absoluta para la resección en pacientes seleccionados, siempre y cuando sea posible una resección R0 tanto de las MH cono de la EHD. Sin embargo, su presencia es un factor de mal pronóstico en los pacientes con MHCCR. Los autores también concluyen que la morbimortalidad de la resección sincrónica MH y EHD, es muy baja (<28% y <1%, respectivamente).

I.2.6.6.3.1.1.- Metástasis pulmonares

El hígado y el pulmón son las dos localizaciones más frecuentes de metástasis a distancia del CCR^{345, 347, 370}. El papel del tratamiento quirúrgico de las metástasis pulmonares del CCR está bien definido y hay un nivel de evidencia importante en series retrospectivas que demuestran que su resección puede llevarse a cabo de forma segura, con baja mortalidad (0-2.5%) y buenas cifras de supervivencia global a 5 años (24%-64%) en pacientes seleccionados^{345, 347, 370}.

Sin embargo, la mayoría de los estudios consideran la resección pulmonar aislada y, además, hay pocos datos disponibles que analicen los resultados de la resección combinada hepática y pulmonar^{345, 347, 370}. Miller et al³⁷¹ en 2007, analizaron una serie de 131 pacientes con CCR sometidos a resección de MH y pulmonares durante en un periodo de 20 años. Comprobaron que la localización de la primera metástasis era hepática en 85 pacientes (65%), pulmonar en 14 (11%) y en ambos órganos simultáneamente en 32 pacientes (24%). El hígado estaba implicado en el primer episodio metastático en el 89% de los pacientes y la supervivencia a 5 años fue del 49% tras la resección de la primera metástasis (ya fuesen hepáticas o pulmonares) y del 31% tras la resección conjunta en ambas localizaciones. No obstante, hubo sesgos de selección porque el número medio de MH y pulmonares fue de dos y una respectivamente y la decisión dependió exclusivamente de la evaluación del caso por parte del cirujano y no por un equipo multidisciplinar.

A excepción de un estudio francés³⁷² (43 pacientes, tasa de supervivencia a 5 años del 11%), el resto de estudios han confirmado los buenos resultados a largo plazo conseguidos tras la resección de MH y pulmonares (30-74%)^{361, 366}. Las metástasis pulmonares concomitantes no deben considerarse una contraindicación para la cirugía y en los pacientes que sólo presentan metástasis pulmonares como localización de EHD, la evolución es particularmente buena después de una metastasectomía completa tanto en hígado como en pulmón^{345, 347, 348, 370}. Según la revisión realizada por Pfannschmidt et al³⁷³ en 2007, las cifras de supervivencia a los 5 años oscilaban entre el 22 y el 50% en los pacientes con MHCCR y EHD exclusivamente pulmonar.

Para poder seleccionar buenos candidatos para la cirugía, muchos estudios han identificado factores de mal pronóstico como: la presentación sincrónica de las MH y pulmonares³⁶⁶, un intervalo libre de enfermedad corto entre la primera y segunda metastasectomía (hígado o pulmón)³⁷¹, la presencia de lesiones pulmonares múltiples^{345, 347}, la presencia de adenopatías mediastínicas³⁴⁵, etc.

En cuanto a la secuencia de resección en pacientes que presentan MH y pulmonares simultáneas, la actitud debe ser individualizada y acordada por un equipo multidisciplinar del que forme parte en esta ocasión un cirujano torácico^{345, 347, 370}. Aunque es posible realizar la resección simultánea en pacientes seleccionados, en la mayoría de los casos es preferible que el paciente se recupere de una intervención antes de llevar a cabo la otra, especialmente en procedimientos complicados técnicamente^{345, 347, 370}. La elección del procedimiento inicial, laparotomía o toracotomía, debería depender de que localización tenga la mayor probabilidad de convertir la enfermedad como irresecable si se demora su resección^{345, 347, 370}.

I.2.6.6.3.1.2.- Metástasis ganglionares

En estudios anatómicos se ha descrito el drenaje linfático supradiafragmático de las MHCCR pero la localización más frecuente de las metástasis ganglionares son el hilio hepático, la arteria hepática común, el tronco celiaco y el área retropancreática^{345, 347, 370}. La mayoría de los estudios distinguen entre dos áreas ganglionares: área 1 ó proximal (ganglios del hilio hepático-ligamento hepatoduodenal y retropancreáticos) y área 2 ó distal (ganglios de la arteria hepática común y del tronco celiaco^{58, 345, 347}). Tal y como describe Carpizo³⁴⁷ en su revisión de 2009, las metástasis ganglionares generalmente se han considerado las metástasis de las metástasis, fruto del crecimiento de las células tumorales a través de los canales linfáticos perihepáticos.

La afectación de los ganglios linfáticos del hilio hepático en pacientes con MHCCR representa una diseminación locorregional a través de la circulación linfática y su incidencia varía en función de los trabajos publicados. En 1997, Beckurts et al³⁷⁴ estudiaron una serie de 126 pacientes sometidos a resección hepática por MHCCR y con disección sistemática de los ganglios linfáticos del hilio hepático y la afectación de estos ganglios linfáticos fue del 28%. En un estudio similar de Elias et al³⁷⁵, se observaron micrometástasis en estos ganglios linfáticos en el 14% de los 114 pacientes estudiados. Observaron que la presencia de metástasis ganglionares se asociaba de forma significativa con el numero de MH ≥3, el valor de CEA (>118 ng./ml.), y la extensión de parénquima hepático invadido por las MH (>15%). Tanto Laurent et al³⁶³ como Ercolani et al³⁷⁶ en sendos trabajos publicados en 2004, tuvieron índices de microinvasión ganglionar similares (15% respectivamente).

Todos estos autores concluyeron que, debido a la frecuencia de afectación ganglionar, se debería realizar linfadenectomía reglada como procedimiento de estadificación durante cualquier resección hepática por MHCCR, sin embargo, este aspecto es muy controvertido. Grobmyer et al³⁷⁷ en 2006, analizaron la contribución de las pruebas de imagen preoperatorias y la detección de metástasis ganglionares hiliares-portales en 100 pacientes sometidos a resección de lesiones hepáticas malignas primarias y secundarias. De entre los pacientes sin sospecha de afectación ganglionar en TC ni en PET-TC, y sin detección por palpación intraoperatoria, ninguno (0 de 39) tuvo metástasis ganglionares. Este estudio confirma que, tanto las pruebas de imagen preoperatorias como la palpación intraoperatoria, pueden detectar casi todas las metástasis ganglionares y que la linfadenectomía sistemática no está justificada.

La presencia de metástasis ganglionares es un factor pronóstico negativo establecido. En la ya citada serie de de Beckurts et al³⁷⁴, la supervivencia a 5 años en pacientes con afectación linfática fue del 0% vs 22% en pacientes sin afectación linfática. Estos datos se confirman también en la serie de Laurent et al³⁶³ (5% vs 43%). Sin embargo, hay muchos factores que limitan estos estudios: el análisis de datos es retrospectivo, hay pocos pacientes incluidos, habitualmente consideran también pacientes con metástasis ganglionares macroscópicas y palpables y son estudios que se llevaron a cabo antes de la existencia de pruebas de imagen de alta resolución y tratamientos quimioterápicos avanzados.

Aunque para la mayoría de los autores que hemos citado la resección quirúrgica debería contraindicarse en pacientes en los que se comprobase algún tipo de invasión ganglionar, en 2002, Jaeck et al¹⁷ contribuyeron de forma importante al debate acerca de la contraindicación o no de la cirugía en pacientes con MHCCR y afectación linfática. Estos autores llevaron a cabo sistemáticamente y de forma prospectiva la linfadenectomía en 160 pacientes y analizaron el impacto sobre el pronóstico de la presencia y localización de metástasis ganglionares. Los pacientes con afectación ganglionar (17 de los 160, 11%) tenían peores cifras de supervivencia que los pacientes sin afectación ganglionar (supervivencia a los 3 años del 19% vs 62% respectivamente). Los pacientes con afectación ganglionar se estratificaron posteriormente en relación a la localización de las metástasis ganglionares y los pacientes con afectación a nivel del tronco celiaco tenían una supervivencia inferior que la de aquellos con metástasis en hilio hepático (supervivencia a 3 años del 0% vs 38%). En relación a estos datos, los autores concluyen que sólo las metástasis a nivel del tronco celiaco (área 2) deberían considerarse una contraindicación para la cirugía, mientras que la afectación limitada al hilio hepático (área 1) no debería evitar la resección.

El impacto de la QT neoadyuvante como factor pronóstico en los pacientes con MHCCR y metástasis ganglionares, se ha estudiado recientemente por Adam et al³⁷⁸ en 2008, que revisaron los resultados de 47 pacientes con metástasis ganglionares, tanto portales como celiacas o retroperitoneales, y que representaban un 6% de la serie de 763 pacientes sometidos a resección hepática por MHCCR. Estos 47 pacientes se trataron con QT neoadyuvante, obteniendo siempre una respuesta o estabilización de la enfermedad ganglionar. La tasa de supervivencia a los 5 años fue del 18% en los pacientes con afectación ganglionar vs 53% en los pacientes con ganglios negativos. En relación a la localización ganglionar, la tasa de supervivencia a los 5 años fue del 25% en caso de afectación hilio hepático vs 0% si la afectación era a nivel celiaco o paraarótico. Los autores concluyeron que la respuesta a la QT no debía modificar la conducta terapéutica en

ningún caso porque para ellos, la asociación de la linfadenectomía a la hepatectomía está justificada en pacientes con afectación ganglionar regional, mientras que en pacientes con afectación ganglionar celiaca o paraaórtica no debe llevarse a cabo la resección hepática incluso aunque haya respuesta a la QT.

Se han publicado recientemente diferentes resultados por el grupo de Estrasburgo (Oussoultzoglou et al³⁵¹, 2009), que analizó retrospectivamente una serie de 45 pacientes de "alto riesgo" con metástasis ganglionares (debían de cumplir al menos uno de los siguientes factores de riesgo: ≥3 MHCCR, MH localizadas en segmentos IV o V, CEA prehepatectomía >200 μg./L. Ninguno de estos pacientes se había diagnosticado preoperatoriamente de metástasis ganglionares. Los pacientes recibieron QT pre o postoperatoria (53% y 80% de los casos respectivamente). Las diferencias en la supervivencia global y libre de enfermedad no fueron estadísticamente significativas en cuanto a la localización ganglionar en las dos áreas descritas anteriormente (supervivencia a 5 años en área 1 25.7% vs área 2 26.7%). Los pacientes que no tuvieron los factores de riesgo descritos alcanzaron una supervivencia a 5 años del 38.1%. En el análisis multivariante, el valor del CEA prehepatectomía <200 µg/L, la resección R0, un ratio de ganglios afectados/resecados <1 y la administración de QT adyuvante fueron factores de buen pronóstico. Consideran que las metástasis ganglionares en cualquiera de las 2 áreas no son una contraindicación con la existencia de los nuevos quimioterápicos (citotóxicos y agentes biológicos) siempre que se realice una resección R0. Asimismo, dado que la linfadenectomía no aumentaba la morbimortalidad, debería realizarse en los pacientes que denominan de "alto riesgo" para calcular el ratio de ganglios afectados y poder determinar la indicación o no de QT adyuvante.

Según la revisión de Carpizo et al³⁴⁷ en 2009, se ha sugerido que el análisis inmunohistoquímico de los ganglios resecados en la linfadenectomía puede aportar mayor sensibilidad diagnóstica que el mero análisis histológico con hematoxilina-eosina. Bennett et al³⁷⁹ en 2008 y sobre 59 pacientes, consiguieron identificar por inmunohistoquímica un 24% adicional de pacientes *vs* sólo un 14% por el estudio convencional. Los autores concluyen que la inmunohistoquímica puede identificar pacientes con alto riesgo de recurrencia y así poder administrar QT adyuvante a la cirugía. De igual modo, en la revisión del Sloan-Kettering de Carpizo³⁴⁷, si las metástasis ganglionares son diagnosticadas por las pruebas de imagen, los autores consideran la QT como primera opción para valorar "test de quimiosensibilidad", área ganglionar afectada, y puntuación en el score de Fong ¹⁰ para seleccionar a los pacientes en los que realizar la resección.

I.2.6.6.3.1.3.- Metástasis peritoneales

La carcinomatosis peritoneal del CCR se produce por la invasión tumoral a través del espesor de la pared del colon, por perforación de un tumor no invasivo o por diseminación intraperitoneal durante el acto quirúrgico³⁴⁵. Un 13%-25% de los pacientes con recidiva locorregional del CCR desarrollan metástasis peritoneales^{347, 348, 370}. Según la revisión de Carpizo et al³⁴⁷ en 2009, su incidencia varía entre el 3%-28%. Tradicionalmente, la carcinomatosis peritoneal se consideraba una contraindicación para el tratamiento quirúrgico, pero la carcinomatosis peritoneal localizada ya no se considera una diseminación sistémica de la enfermedad, sino una diseminación locorregional de la misma^{345, 347, 348, 370}.

Recientemente se han publicado algunos casos de tratamiento simultáneo de MH y carcinomatosis peritoneal. El grupo de Elias et al³⁸⁰ en 2006 evaluó 24 pacientes con carcinomatosis peritoneal y MH sometidos a cirugía citorreductora, QT intraperitoneal y resección hepática (incluyendo 6 hepatectomías mayores). La morbilidad fue del 58% y hubo una muerte postoperatoria. La supervivencia a 3 años fue del 41.5%. Kianmanesh et al³⁵⁹ en 2007 analizaron 43 pacientes intervenidos de carcinomatosis peritoneal de CCR, 16 de los cuales tenían además MH. La supervivencia media fue similar en pacientes con MH que en los que no las tenían (36 vs 35.3 meses). Un estudio francés multicéntrico (Elias et al³⁸¹, 2010) analizó recientemente los resultados de la cirugía citorreductora y QT intraperitoneal en 523 pacientes con carcinomatosis peritoneal (23 centros), incluyendo 77 pacientes con MH. La morbilidad y la mortalidad fueron del 31% y 3% y las cifras de supervivencia global y libre de enfermedad a 5 años fueron del 27% y 10%. La extensión de la carcinomatosis peritoneal y la presencia de afectación ganglionar fueron factores de mal pronóstico, mientras que la presencia de MH no lo fue (en el análisis de 416 pacientes con resección R0, las MH sí que fueron factor de mal pronóstico). Los autores concluyeron que la presencia de MH asociada con carcinomatosis peritoneal "extensa", sí que debería considerarse una contraindicación para la cirugía.

I.2.6.6.3.1.4.- Metástasis en otras localizaciones

a) Recidiva locorregional

Los tumores primarios de recto se asocian con un riesgo alto de recidiva locorregional en comparación con los de origen colónico^{73, 345}. La tasa de recidiva local tras cirugía rectal es de un 3-30%^{73, 345}. Ningún estudio se ha basado específicamente en el tratamiento de la recidiva local del CCR asociada a la resección de las MH y sólo un número pequeño de casos (3-15%) se incluyen en la mayoría de los estudios que versan sobre la EHD, por lo que debido a este tamaño de la muestra, no es posible hacer un análisis riguroso de los resultados de la literetura³⁴⁵. Sin embargo, sí que parece haber consenso respecto a que si la recurrencia del CCR está asociada a MH, siempre y cuando se posible su resección radical R0, no supone una contraindicación para la resección hepática³⁴⁵.

b) Metástasis suprarrenales

Las metástasis suprarrenales del CCR tienen lugar generalmente en un estadio avanzado de la enfermedad³⁴⁵. Las metástasis suprarrenales aisladas son raras, con un total de 14 estudios publicados sobre 36 pacientes sometidos a suprarrenalectomía. Las metástasis suprarrenales sincrónicas con las MH son excepcionales en la literatura científica actual, aunque destacamos un estudio retrospectivo reciente francés del Paul Brousse (de Haas et al³⁸², 2009), que comparó los resultados de los pacientes intervenidos de ambas metástasis (diagnosticados, pre-, intra- y postoperatoriamente) con aquellos tratados sólo de las MH. De los 796 pacinetes intervenidos con MHCCR, sólo 14 (1.8%) asociaban metástasis suprarrenales: 10 se sometieron a resección, mientras que 4 no se operaron por enfermedad irresecable. La supervivencia fue significativamente menor en el grupo de pacientes con metástasis suprarrenales en comparación con las MH aisladas (a los 5 años del diagnóstico 32% vs 53%). Para los 14 pacientes con metástasis suprarrenales, la supervivencia media tras el diagnóstico fue de 23 meses, y fue similar si se habían tratado mediante suprarrenalectomía y QT o sólo con QT. Sin embargo, un paciente que se sometió a resección, vivió durante más de 7 años, por lo que la influencia de las metástasis suprarrenales sobre el pronóstico de los pacientes con MHCCR no está clara y es necesario realizar estudios randomizados en el futuro.

c) Metástasis óseas y cerebrales

Las metástasis óseas del CCR son muy poco frecuentes³⁴⁵ (<10% de los pacientes on MHCCR). Su aparición suele ser tardía en la historia natural del CCR y casi siempre van precedidas de MH y/o pulmonares. A menudo indican una fase terminal de la enfermedad⁴⁵.

Las metástasis cerebrales son todavía menos frecuentes y de igual forma son indicativas de un estadio terminal de la enfermedad⁴⁵. Por estas razones, las metástasis óseas y cerebrales, son a día de hoy una contraindicación formal al tratamiento quirúrgico⁴⁵.

Como breve resumen en cuanto a la EHD en los pacientes con MHCCR se puede destacar lo siguiente. La presencia de EHD sincrónica a las MHCCR ha sido considerada durante mucho tiempo una contraindicación para la resección, sin embargo, estudios recientes han aportado buenas tasas de supervivencia tras la resección hepática y extrahepáticas, siendo mayores que las obtenidas con QT. Las metástasis pulmonares deben tratarse de forma agresiva siempre que sea posible, incluso sin son sincrónicas a las metástasis hepáticas, porque hay buenos resultados en cuanto a la supervivencia a largo plazo. La afectación de los ganglios linfáticos hiliares-portales tiene lugar en alrededor de un 15% de los pacientes y es un factor pronóstico negativo, pero las metástasis ganglionares limitadas al hilio hepático-ligamento hepatoduodenal (incluida la localización retroportal), no suponen una contraindicación para la resección, aunque sí es recomendable la administración de QT perioperatoria. En los pacientes con afectación ganglionar a nivel celiaco (incluida la arteria hepática) y retroperitoneal, la mayoría de los autores están de acuerdo en contraindicar la resección hepática. La resección en presencia de carcinomatosis peritoneal sólo debe considerarse en pacientes bien seleccionados con implantes peritoneales limitados y en los que se puede conseguir una resección R0^{58, 345, 347, 348, 370}.

INTRODUCCIÓN Irene Molinos Arruebo

TABLA 12.- Principales estudios de pacientes con MHCCR y EHD asociada (2000-2011)*.

Autor Referencia Bibliográfica	Año	Casos con MHCCR, n	Casos con EHD, n	Mortalidad	Morbilidad	QT neoadyuvante	QT coadyuvante	SLE media, meses	Supervivencia media, meses	Supervivencia 5 años, %	Resección R0 de la EHD Supervivencia 5 años, %
Adam et al ³⁴⁹	2011	840	186	1%	31%	95%		44%	32%	28%	36%
Pulitano et al ³⁵⁰	2011	1629	171	0%		26%	69%	22%	39%	26%	
Oussoutzoglou et al ³⁵¹	2009		45	2%	24%	100%	80%	8%	21%	17%	19%
Marudanayagam et al ³⁵²	2009		10	0%		100%			42%	0%	
Byam et al ³⁵³	2009	383	39		26%	72%	10%	18%	24%	0%	
Carpizo et al ³⁵⁴	2009	1369	127			38%	78%		36%	26%	
Viana et al ³⁵⁵	2009		28	4%	29%	46%					
Barlow et al ³⁵⁶	2009		16	0%	15%	26%	56%		44%	20%	
Aoki et al ³⁵⁷	2008	187	37	1%							
Rees et al ⁴⁰	2008	929	100						30%	16%	
Tanaka et al ³⁵⁸	2008	297	17							20%	20%
Kianmanesh et al ³⁵⁹	2007		16			70%					
Niu et al ³⁶⁰	2007	415	64						25%	7%	
Tamandl et al ²⁹	2007	200	18						24%		
Figueras et al ²⁸	2007	501	73					12%	27%	19%	
Shah et al ³⁶¹	2006	423	11	0%		51%					
Tocchi et al ³⁶²	2004	78	11						21%		
Laurent et al ³⁶³	2004	311	23	1%	31%		48%		23%	5%	
Elias et al ³⁶⁴	2003	376	111	4%	28%	54%		12%	30%	11%	29%
Mineo et al ³⁶⁵	2003		12						34%	42%	
Nakaguru et al ³⁶⁶	2001		10						32%	27%	
Minagawa et al ¹⁵	2000	235	17						12%		

^{*}Fuente: Chua TC, Saxena A, Liauw W, Chu F, Morris DL. Hepatectomy and resection of concomitant extrahepatic disease for colorectal liver metastases. A systematic review. Eur J Cancer. 2012; 48: 1760-61.

	Metástasis pulmonares aisladas			Metástasis ganglionares aisladas			Metástasis peritoneales aisladas			>1 lugar de EHD		
Autor Referencia Bibliográfica	Supervivencia media, meses	Supervivencia 3 años, %	Supervivencia 5 años, %	Supervivencia media, meses	Supervivencia 3 años, %	Supervivencia 5 años, %	Supervivencia media, meses	Supervivencia 3 años, %	Supervivencia 5 años, %	Supervivencia media, meses	Supervivencia 3 años, %	Supervivencia 5 años, %
Adam et al ³⁴⁹	40%	60%	33%	39%	39%	20%			0%	25%	17%	0%
Pulitano et al ³⁵⁰	46%	60%	33%	29%	43%	27%	32%	32%	26%	15%	26%	14%
Oussoutzoglou et al ³⁵¹				19%	34%	26%				17%	10%	0%
Marudanayagam et al ³⁵²	42%	80%	0%									
Byam et al ³⁵³	38%	50%		20%	20%		20%	25%	0%			
Carpizo et al ³⁵⁴	45%	66%	28%	26%	31%	12%	29%	41%	30%	18%	28%	28%
Viana et al ³⁵⁵												
Barlow et al ³⁵⁶	44%	60%	20%									
Aoki et al ³⁵⁷				48%	56%	0%	18%	19%	0%	13%		0%
Rees et al ⁴⁰				25%		14%						
Tanaka et al ³⁵⁸												
Kianmanesh et al ³⁵⁹												
Niu et al ³⁶⁰												
Tamandl et al ²⁹												
Figueras et al ²⁸												
Shah et al ³⁶¹												
Tocchi et al ³⁶²				21%								
Laurent et al ³⁶³				23%	27%	5%						
Elias et al ³⁶⁴		44%	15%		27%	27%		28%	16%		25%	14%
Mineo et al ³⁶⁵	34%	42%										
Nakaguru et al ³⁶⁶	32%	40%	27%									
Minagawa et al ¹⁵												

I.2.6.6.3.2.- REHEPATECTOMÍAS

Como se ha expuesto con anterioridad, más de la mitad de los enfermos con CCR presentarán MHCCR a lo largo de su evolución 16, 27, 37, 43, 50, 52, 57, 58, 64, 66, 167, 297, 349, 383-385. A pesar de los avances en el campo de la cirugía y de la oncología con la reciente introducción de las terapias diana, un 60-70% de los pacientes intervenidos de MHCCR sufrirán recurrencia, generalmente en los dos primeros años tras la hepatectomía 16, 27, 37, 43, 50, 52, 57, 58, 64, 66, 167, 297, 349, 383-385. De ellos, un tercio se podrá beneficiar de una nueva hepatectomía con una supervivencia a 5 años equivalente a la lograda con la primera hepatectomía, con una morbimortalidad y tasa de resección R0 también equiparables (ver Tabla 13) 386-415. Estos buenos resultados se presentan en centros especializados de referencia y se deben fundamentalmente a la selección de pacientes que se pueden beneficiar de una rehepatectomía 57, 58, 349, 383-415. La única opción de supervivencia a largo plazo de estos pacientes se basa en llevar a cabo una cirugía R0 (incluyendo enfermedad extrahepática) de la recidiva de su enfermedad, por lo que se debe realizar una rehepatectomía si se puede conseguir una resección globalmente curativa 57, 58, 349, 383-415.

Las rehepatectomías son procedimientos quirúrgicos técnicamente más exigentes por diferentes razones: la propia regeneración hepática induce modificaciones en el tamaño, la forma y la disposición de las estructuras vasculares y biliares dentro del remanente hepático, la reexposición del pedículo hepático es más compleja por la presencia de adherencias, el remanente presenta nuevas adherencias también al diafragma y otros órganos, el parénquima hepático es más frágil y friable como consecuencia de la QT neoadyuvante y de la propia regeneración, etc. ^{57,78,349,383-415}

Andreou et al³⁸⁵ sobre 43 pacientes obtuvieron una supervivencia a 5 años tras la realización de la rehepatectomía de un 73% a pesar de que más de la mitad de sus pacientes tenían MHCCR sincrónicas y se trataron con QT neoadyuvante. No obstante, es un estudio retrospectivo con sesgo en la selección de pacientes, ya que presentaron progresión lenta de la enfermedad con biología tumoral favorable y cumplimiento secuencial de los diferentes tratamientos. Los factores de riesgo más significativos en el análisis multivariante fueron el tamaño de las MH>5 cm. y la imposibilidad de resección R0, lo que supone que, a pesar que a pesar del incremento en la efectividad de la QT adyuvante, el margen de resección es el factor más importante sobre el que el equipo quirúrgico puede actuar. Se aconseja tener en cuenta otros factores como la extensión de la/s hepatectomía/s previa/s, le extensión de la recidiva y el nuevo RFL tras la rehepatectomía. Dada la importancia del RFL tras la primera hepatectomía, muchos autores recomiendan una cirugía "ahorradora" de parénquima anticipándose futuras rehepatectomías ^{55, 93, 110}.

TABLA 13.- Resultados de la segunda hepatectomía por MHCCR*.

Autor Referencia Bibliográfica	Año	Casos, n	Mortalidad	Morbilidad	Supervivencia 3 años, %	Supervivencia 5 años, %
Vaillant et al ³⁸⁶	1993	16	6%	40%	57%	30%
Elias et al ³⁸⁷	1993	41	2%	44%	33%	
Que et al ³⁸⁸	1994	21	5%	0%	60%	43%
Fong et al ³⁸⁹	1994	25	0%	28%	34%	0%
Nordlinger et al ³⁹⁰	1994	130	0.9%	25%	33%	16%
Fernández-Trigo et al ³⁹¹	1995	170	0%	19%	45%	32%
Riesener et al ³⁹²	1996	25	0%	26%	24%	
Tuttle et al ³⁹³	1997	23	0%	22%	55%	32%
Adam et al ³⁹⁴	1997	66	0%	20%	60%	41%
Kin et al ³⁹⁵	1998	15	0%	20%	42%	21%
Yamamoto et al ³⁹⁶	1999	75	0%	10.7%	48%	31%
Imamura et al ³⁹⁷	2000	62			59%	41%
Suzuki et al ³⁹⁸	2001	26	0%	27	62%	32%
Muratore et al ³⁹⁹	2001	29	3.5%	6.9%	35%	
Petroswky et al ⁴⁰⁰	2002	126	2%	28%	51%	34%
Takahashi et al ⁴⁰¹	2003	22	18%	0%	49%	
Adam et al ⁴⁰²	2003	199	3%	23%	54%	35%
Zacharias et al ⁴⁰³	2004	16	7%	30.8%	25%	
Tanaka et al ⁴⁰⁴	2004	26	0%	30%	48%	48%
Hamy et al ⁴⁰⁵	2005	16	0%	37%	57%	28%
Sugawara et al ⁴⁰⁶	2005	27	0%	22%	63%	49%
Shaw et al ⁴⁰⁷	2006	66	0%	18%	68%	44%
Ishiguro et al ⁴⁰⁸	2006	111	0%	14%	74%	41%
Nishio et al ⁴⁰⁹	2006	54	6%	19%	53%	46%
Ahmand et al ⁴¹⁰	2006	19	0%	21%	44%	26%
Sa Cunha et al ⁴¹¹	2007	40	2.5%	42.5%	55%	31%
Thelen et al ⁴¹²	2007	94	3%	24%	55%	38%
Treska et al ⁴¹³	2007	24	0%		34%	
Brachet et al ⁴¹⁴	2009	62	0%	18%		31%
De Jong et al ⁴¹⁵	2009	246	0.4%	21%	70%	47%

La localización más frecuente de recurrencia es el remanente hepático. En el estudio multicéntrico de De Jong et al⁴², sobre 1669 pacientes, el 57.7% de los cuales presentaron recidiva y de éstos prácticamente la mitad se localizó exclusivamente en el remanente hepático, cifras en consonancia con el grupo americano de la MD Anderson³⁸⁵. No obstante otros autores como Jones et al³⁸⁴ aportan cifras inferiores.

*Fuente: Modificada de Lopez P, Marzano E, Piardi T, Pessaux P. Repeat hepatectomy for Liver metastases from colorrectal primary cancer: A review of the literature. J Visc Surg. 2012; 149: 99.

Tratamiento quirúrgico de pacientes con metástasis hepáticas de cáncer colorrectal en un hospital de tercer nivel. Estudio de los factores pronósticos sobre la supervivencia

Los datos de rehepatectomías del Hospital Paul Brousse^{40, 391} muestran tasas de supervivencia a los 5 años similares a las de la primera hepatectomía en pacientes sometidos a una primera (n=416; 36%) o segunda (n=139; 28%) hepatectomía por MHCCR. De los 60 pacientes sometidos a tres hepatectomías (ver Tablas 14 y 15), el 32% seguían vivos a los 5 años. No hubo mortalidad postoperatoria en estos 60 pacientes y el 25% presentaron complicaciones postoperatorias (tasa de morbimortalidad similar a la observada en la primera y segunda resección hepática).

TABLA 14.- Resultados de la tercera hepatectomía por MHCCR*.

Autor Referencia Bibliográfica	Año	Casos, n	Mortalidad	Morbilidad	Supervivencia 3 años, %	Supervivencia 5 años, %
Vaillant et al ³⁸⁶	1993	2	0%	100%		
Nordlinger et al ³⁹⁰	1994	12	0%			
Tuttle et al ³⁹³	1997	2				
Yamamoto et al ³⁹⁶	1999	12		16.7%	38%	28%
Suzuki et al ³⁹⁸	2001	6		33%		
Yamada et al ⁴¹⁶	2001	1				
Muratore et al ³⁹⁹	2001	1	0%	0%		
Adam et al ⁴⁰²	2003	60	0%	25%	46%	32%
Taschieri et al ⁴¹⁷	2003	2				
Brachet et al ⁴¹⁴	2009	15	0%	26.7%		44%
De Jong et al ⁴¹⁵	2009	46	0%	23.7%		24%

TABLA 15.- Resultados de la cuarta hepatectomía por MHCCR§.

Autor Referencia Bibliográfica	Año	Casos, n	Mortalidad	Morbilidad	Supervivencia 3 años, %	Supervivencia 5 años, %
Chu et al ⁴¹⁸	1997	2			18%	
Yamamoto et al ³⁹⁶	1999	3	0%			
Pessaux et al ⁴¹⁹	2006	2	0%	50%		36%
De Jong et al ⁴¹⁵	2009	9	0%	16.7%	19%	9%

El uso de técnicas ablativas percutáneas como la RF en combinación con la cirugía, ha incrementado el número de pacientes que pueden beneficiarse de una resección curativa.

En conclusión, dada la ausencia de otras alternativas terapeúticas curativas, la rehepatectomía es el único tratamiento que aumenta la supervivencia a los pacientes con recurrencia tras la primera hepatectomía con cifras aceptables de morbimortalidad.

^{*§} Fuente: Modificadas de Lopez P, Marzano E, Piardi T, Pessaux P. Repeat hepatectomy for Liver metastases from colorrectal primary cancer: A review of the literature. J Visc Surg. 2012; 149: 99-100.

I.2.6.6.3.3.- HEPATECTOMÍAS EN PACIENTES CON EDAD AVANZADA

A pesar de que la esperanza de vida en pacientes con edad avanzada es limitada, el riesgo de muerte por cáncer, sin embargo, es más reducido que en otros grupos de pacientes más jóvenes^{403, 420, 421}. En consonancia con el envejecimiento progresivo de la población, el número de pacientes con edad avanzada que presentan MHCCR está también aumentando hasta situarse en cifras del 33% al 50% para pacientes mayores de 70 años aunque en la liteartura actual, los estudios sólo contemplan la opción quirúrgica en un 8-20% de los casos. Esta diferencia con respecto a pacientes más jóvenes refleja la canalización que de forma "tradicional" se realiza en estos enfermos de edad avanzada hacia tratamientos médicos paliativos^{403, 420, 421}.

Como se ha expuesto en numerosas ocasiones, la resección quirúrgica es el único tratamiento capaz de conseguir aumentar la supervivencia a largo plazo y con la mejora en los diferentes campos de la cirugía hepática el riesgo asociado a las intervenciones hepáticas ha disminuido, lo que ha llevado de forma paralela a una disminución de las contraindicaciones quirúrgicas también en pacientes de edad avanzada y, además, según diferentes estudios, la supervivencia a 5 años tras la hepatectomía en pacientes mayores con MHCCR oscila entre el 21% y el 44%, y no difiere mucho del resto de los pacientes más jóvenes 403, 420, 421.

En la literatura actual, son escasos los estudios con una muestra importante de pacientes con MHCCR de edad avanzada y los puntos de corte empleados por los diferentes autores son diferentes (>65 años, >70 años, etc.) lo que dificulta la comparación entre ellos^{403, 420, 421}.

En un estudio prospectivo de 2010 del grupo del Paul Brousse⁴²¹ en base a los resultados obtenidos de la base multicéntrica de Livermet[®] (de la que forma parte nuestro hospital), comparó a 1624 pacientes de edad >70 años con otros 6140 pacientes de menor edad. En este estudio de Adam et al, los pacientes de edad >70 años tuvieron menos MH múltiples, bilaterales y sincrónicas que en los pacientes más jóvenes, Asimismo, recibieron menos QT adyuvante tras la hepatectomía y este dato junto con la presencia de >3 MH, bilateralidad de las lesiones y presencia de EHD, fueron identificados como factores de peor pronóstico en los pacientes de edad superior a 70 años. Este grupo de población fue en aumento con el paso de los años hasta llegar a representar un 25.8% del total de pacientes. Aunque las cifras de supervivencia en conjunto fueron sensiblemente inferiores a la de los pacientes más jóvenes (43 vs 47 meses) la supervivencia a medio y largo plazo fue muy superior a la obtenida con tratamiento exclusivamente quimioterápico. Dado que la morbimortalidad fue equiparable en los dosgrupos de edad (a pesar

de presentar mayor incidencia de patología cardiopulmonar), no se consideró la edad en sí misma como una contraindicación formal para la cirugía al igual que en otros estudios. Además, si la resección fue globalmente curativa, la presencia de EHD tampoco representa ya una contraindicación para indicar la resección en estos pacientes. En cuanto a la rehepatectomía, el grupo francés tampoco presenta objeción porque en base a sus resultados la mortalidad postoperatoria en sus pacientes fue nula con supervivencias a 3 años en torno al 75% en ambos grupos.

En un estudio publicado recientemente, el grupo alemán de Hannover (Kulik et al⁴²⁰, 2011) sobre 939 pacientes con una edad superior a 70 años, mostró que, a pesar de que la supervivencia a 5 años en estos pacientes era inferior (31.8% vs 37.5%), las cifras de morbilidad (14.8%) y mortalidad (1%) fueron similares a la las de la población de mediana edad, por lo que no contraindican tampoco la cirugía en estos pacientes. No obstante sí encontraron que un estadio IV del CCR y que un número de unidades de transfusión de sangre por encima de 6, fueron factores de peor pronóstico sobre la supervivencia en los pacientes con edad por encima de los 70 años intervenidos por MHCCR. En consonancia con Adam et al⁴²¹, plantean la posibilidad de repetir la hepatectomía en este tipo de pacientes con baja morbimortalidad.

El grupo francés de Strasburgo (Zacharias et al⁴⁰³, 2004) con una muestra más pequeña de 61 pacientes de edad superior a 70 años, obtuvieron una morbimortalidad similar a la del resto de pacientes tanto en la primera hepatectomía como en la rehepatectomía. Tuvieron una recurrencia del 79% en los pacientes con resección R0 y la supervivencia global a 5 años fue del 22% en los pacientes >70 años con resección también R0. Los factores que identificaron como de peor pronóstico en el análisis multivante fueron la presencia de EHD, un nivel de CEA >200 ng./ml. y la presencia de ≥ 3 MH (en los pacientes mayores sin estos factores de riesgo la supervivencia a 5 años fue del 36% y una supervivencia libre de enfermedad del 33%). Dado que la supervivencia media de los pacientes que en los que no se realiza resección quirúrgica ni se administra QT sobre las MHCCR es de 4.5-6-5 meses y en los que se tratan con QT aislada es de 9.2-16.5 meses, aconsejan una primera resección hepática en los pacientes de edad avanzada independientemente de la presencia de los factores de riesgo estudiados (aunque la EHD se descubra intraoperatoriamente) y siempre que la resección R0 sea técnicamente posible. No obstante, en los pacientes en los que se plantea una rehepatectomía sólo se indicaría en los casos en los que no estén presentes estos factores de riesgo, pudiendo plantear en estos casos de alto riesgo la RF como una alternativa terapéutica a la resección.

I.2.6.7.- TRATAMIENTOS DE ABLACIÓN LOCAL

En la actualidad ningún tratamiento ha demostrado ser curativo a largo plazo, excepto la resección quirúrgica radical⁴⁹⁻⁶⁷. La existencia de tratamientos alternativos se explica, porque aproximadamente las dos terceras partes de los pacientes con MHCCR limitadas al hígado no son candidatos al tratamiento quirúrgico debido fundamentalmente a la distribución, el número, la localización y la comorbilidad del paciente que aumenta el riesgo quirúrgico^{28, 49, 50, 53, 57, 58, 64, 66, 94, 95}.

Para complementar el tratamiento quirúrgico cuando la resección de todas las MHCCR no es posible, se han planteado distintos tratamientos y se pueden clasificar en los de destrucción "local" (por frío crioterapia; por calor microondas, RF; por embolización TACE, SIRT; por infusión arterial directa de la QT QIH-HAI, TACE; por alcoholización; etc.), adecuados para un volumen de metástasis limitado y en los "sistémicos" (QT), que se utiliza para volúmenes metastáticos más grandes^{58, 243}.

Los resultados publicados con el uso de estas terapias no permiten recomendar la generalización de estos tratamientos como alternativa a la cirugía, en base al análisis de la evidencia científica disponible hasta el momento actual excepto en algunas situaciones puntuales en las que puede valorarse su uso de forma *aislada*. Estas situaciones son^{58-66, 243}:

- Metástasis pequeñas que por su localización precisan de una gran resección, no tolerada por el paciente.
- Metástasis bilaterales irresecables (límite aconsejado 8 lesiones).
- Recidiva, tras la resección, no extirpable.
- Pacientes que no pueden tolerar una anestesia general o tienen factores de riesgo que contraindican una resección.

No obstante, los métodos de tratamiento intersticiales también pueden utilizarse *en combinación* con el tratamiento quirúrgico, realizando resección de la parte más afectada y RF de las lesiones restantes (en este caso el número de lesiones a tratar puede ampliarse)^{58-66, 243}.

I.2.6.7.1.- RADIOFRECUENCIA (RF)

La RF es la técnica más frecuentemente utilizada para la destrucción local de MHCCR. Su uso es relativamente sencillo y es efectiva como tratamiento coadyuvante^{49, 58-66, 81, 92, 243, 422-426}. Es un tratamiento que se ha rescatado gracias al diseño de nuevos dispositivos de aplicación como el electrodo de LeVeen^{49, 427}, en forma de paraguas invertido, o de terminales refrigerados, que permiten tratar volúmenes de tumor de ≤3 cm. de diámetro en un solo ciclo de tratamiento. Los electrodos de RF se guian hasta su posición a través de ECO, TC o RM y la ablación puede ser monitorizada por estas mismas técnicas de imagen^{49, 58-66, 81, 92, 243, 422-426}.

La RF es más segura y tiene menos complicaciones que la crioterapia, además de que los terminales o aplicadores son más finos y fáciles de manipular⁹². Las ventajas que aporta este tratamiento percutáneo son las de un menor trauma quirúrgico al ser una técnica poco invasiva, menor estancia media hospitalaria con disminución del coste sanitario, posibiliadad de repetir la RF en casos de recurrencia, etc^{49, 58-66, 81, 92, 243, 422-426}. La utilización de técnicas de oclusión del flujo portal, como la maniobra de Pringle⁹¹, permiten además acortar el tiempo necesario para conseguir la destrucción del parénquima hepático, ya que el flujo de sangre produce una pérdida de calor⁹². No obstante, durante su aplicación se debe tener especial cuidado con los órganos adyacentes para no lesionarlos por el mecanismo térmico que se crea con la RF y hay que tener en cuenta que es difícil realizarla de una forma satisfactoria en lesiones muy superficiales o de gran tamaño ^{58-66, 92, 243, 422-426}. En este sentido, sobre 100 pacientes, el grupo de Poon et al describió en 2004 una curva de aprendizaje que exige experiencia. En sus 50 primeros pacientes la ablación por RF fue completa en un 85%, mientras que en los 50 siguientes se consiguió ablación completa en el 100%.

La RF es un procedimiento seguro con baja mortalidad (0-2%) y baja morbilidad incluyendo complicaciones mayores (6-9%)^{58-66, 243, 422-426}. La ubicación anatómica de una metástasis es una restricción adicional de la RF. En la proximidad de un vaso hepático grande, el efecto del enfriamiento aumenta significativamente^{58-66, 243, 422-426} el riesgo de ablación incompleta. Además, el riesgo de lesión térmica aumenta cuando los nódulos están cerca de estructuras biliares principales o de órganos extrahepáticos. En estos casos, se pueden considerar nuevas técnicas de RF o procedimientos adicionales, tales como la oclusión del flujo de entrada hepático o el enfriamiento intraductal⁴²⁹. La mayoría de los autores estan de acuerdo en no indicar la RF cuando las MH miden más de 35 mm., hay más de 5 lesiones, en presencia de EHD y lesiones situadas a <1 cm. de un ducto biliar ó <4 mm. de un pedículo vascular importante (arterial o/y venoso)^{58-66, 243, 422-426}.

La RF puede aplicarse por laparoscopia, de forma percutánea o por laparotomía. La aplicación percutánea requiere al menos analgesia y sedación, y tiene las limitaciones de la accesibilidad y el hecho de que no se pueden tratar durante la misma sesión lesiones grandes o numerosas. La vía percutánea tiene la limitación de que no permite una adecuada estadificación y pueden quedar lesiones sin detectar y tratar. Por lo tanto, si el paciente es capaz de tolerar una laparotomía se aconseja la vía abierta. La vía laparoscopica mediante ecolaparoscopia es una alternativa a la laparotomía ^{58-66, 243, 422-426}.

Para el tratamiento de la MHCCR, la RF se puede usar como tratamiento definitivo en sí mismo o como un procedimiento complementario o combinado con la cirugía.

a) Tratamiento definitivo en sí mismo

En la actualidad, la ablación térmica por RF como método de tratamiento aislado, sólo se administra en pacientes con MHCCR que no son candidatos para la resección quirúrgica por su comorbilidad, por el insuficiente RFL que quedaría tras la cirugía y por el número, localización y distribución de las MH^{243, 422-426}. Asimismo, la RF también resulta útil para el tratamiento de las recidivas ≤3 cm. que se detectan de forma precoz tras la resección, porque no es necesario interrumpir el tratamiento con QT, salvo por el Bevacizumab, y porque la RF sirve como «prueba temporal» que ayuda a seleccionar pacientes con enfermedades muy diseminadas/agresivas a los que no les beneficiaría en terminos de supervivencia una segunda resección hepática^{243, 422-426}.

En cuanto a la eficacia de la RF, el principal factor que influye en el resultado es el tamaño tumoral ^{58-66, 92, 243, 422-426}. Los resultados actuales muestran que la RF debe limitarse a casos en los que el tamaño de la lesión dominante es ≤3 cm. o cuando hay ≤3 tumores ⁵⁸. En un estudio sobre RF percutánea para MHCCR ⁵⁸, se consiguió control local en el 78% de los tumores <2.6 cm, pero sólo en el 47% de los tumores de 2.6-4 cm. y en el 32% de tumores >4 cm. El grupo de Solbiati et al ⁴²⁹ obtuvo un índice de ablación completa del 90% en MHCCR <2.5 cm, del 70-90% para lesiones entre 2.5 y 3.5 cm, del 50-70% para lesiones entre 3.5 y 5 cm, y un éxito <50% para aquellas MHCCR >5 cm.

Debido a la elevada tasa de recidiva local (que según la literatura oscila entre el 1.8% y el 39%), y a las limitaciones anatómicas descritas anteriormente, la RF no está indicada en pacientes con MHCCR resecables. La RF quirúrgica para una MHCCR pequeña resecable sólo resultó aceptable en un ensayo aleatorizado que comparaba la resección con la RF quirúrgica⁴³⁰ y mostró que la resección hepática sigue siendo el tratamiento de elección para la MHCCR y que la supervivencia tras la RF es sólo ligeramente superior a la de los tratamientos no quirúrgicos⁴³¹.

Esto sucede también en los pacientes con una sola metástasis hepática que se ha tratado con RF (mayor tasa de recidiva local y supervivencia libre de recidiva o general más corta). En este sentido, el grupo de la MD Anderson de Aloia et al⁴²³ en 2006 en un estudio randomizado sobre 30 pacientes con lesiones solitarias en los que se aplicó RF como método aislado (20 por imposibilidad de mantener un correcto RFL postquirúrgico y 10 por comorbilidad), obtuvo una supervivencia a 5 años del 71% en MHCCR solitarias >3 cm. tratadas con cirugía vs 27% en pacientes tratados con RF. Aunque se ha propuesto la RF como alternativa a la cirugía en lesiones solitarias y localizadas en una zona limitada del parénquima, según los resultados, los autores desaconsejan su uso incluso en MH ≤3 cm (recurrencia intrahepática 31% vs 3%). Reuter et al⁴³² en 2009 obtuvieron resultados similares en un estudio retrospectivo sobre 66 pacientes tratados con RF frente a 126 pacientes sometidos a hepatectomía y que se estratificaron según el score de Fong ¹⁰. Concluyeron que el índice de recurrencia fue superior en los pacientes tratados con RF que en los tratados con resección hepática. En otro estudio reciente, el grupo de Otto et al⁴³³ comparó 28 pacientes con MHCCR dignosticadas con un intervalo <12 meses desde la resección del CCR tratados con RF frente a 82 pacientes de las mismas características tratados con cirugía. La recurrencia local en el sitio de la ablación fue del 32% para la RF y del 4% para la resección quirúrgica y que el tiempo de progresión fue significativamente más corto en pacientes tratados con RF (203 días) respecto a los tratados con cirugía (416 días).

b) Tratamiento complementario a la cirugía

La RF se usa en combinación con la cirugía en el tratamiento de las MHCCR globalmente irresecables en las que la resección quirúrgica lleva a cabo la "descarga" de la mayor parte del volumen tumoral y los depósitos residuales irresecables (por las razones expuestas) de menor tamaño se tratan con RF ^{58, 296-308, 434}. Se ha propuesto también la RF para tratar un número limitado de MH pequeñas, en conjunción con la PVE/PVL o con los métodos de bipartición hepática ^{58, 296-308, 434} dentro del contexto de una hepatectomía en dos tiempos en combinación o no con la cirugía del CCR, para aumentar el índice de resecabilidad en pacientes con lesiones bilaterales o en aquellos en los que una pequeña MH profunda pueda requerir una gran resección hepática ^{58, 296-308, 434}. Estas estrategias han conseguido aumentar el número de pacientes candidatos a cirugía con MHCCR irresecables inicialmente.

En un estudio del grupo de Baltimore (Gleisner et al⁴²⁴, 2008), de 258 pacientes, 11 de ellos se trataron con RF aislada, 55 con cirugía y RF y 192 con el gold standard, la cirugía aislada (n=192). Los pacientes tratados con RF asociada o no a cirugía presentaron peor OS (junto con un tamaño de la MH >3 cm.) y peor DFS (junto con un CEA >100 ng./ml.) que los tratados con cirugía aislada.

En 2003, Pawlik et al⁴²⁵, en la serie unicéntrica más numerosa sobre 172 pacientes que se trataron simultáneamente con cirugía y RF, obtuvieron una morbilidad del 19.8% y una mortalidad del 2.3% comparables con los resultados de la de cirugía aislada. En el análisis multivariante se identificó la RF de lesiones >3 cm. como factor de mal pronóstico de recurrencia y de supervivencia global. En 2004, el grupo americano de la MD Anderson⁴²² publicó los resultados obtenidos en 348 pacientes con MHCCR inicialmente no resecables, que se trataron con RF aislada (n=57), cirugía y RF (n=101) y cirugía aislada (n=190). Los pacientes no tuvieron EHD, ninguno se trató con RF percutánea y nunca se aplicó RF a <2 cm. del hilio hepático. Abdalla et al⁴²², en este estudio, obtuvieron una supervivencia a 4 años del 22%, 36% y 65%, respectivamente a favor del tratamiento quirúrgico aislado. La única diferencia entre grupos estuvo en la distribución anatómica de los tumores, que hacía imposible la resección quirúrgica curativa de forma aislada en los dos grupos en los que se aplicó RF. Cuando la resección completa de las MHCCR no se puede conseguir, la aplicación de RF en pacientes seleccionados con MH exclusivamente hepáticas, puede añadir un "modesto" beneficio en cuanto a supervivencia superior a la QT aislada. Incluso en lesiones solitarias, la RF lleva implícito mayor índice de recurrencia local intrahepática y menor supervivencia global.

I.2.6.7.2.- CRIOTERAPIA

La crioterapia consiste en la destrucción de las MH por congelación, utilizando un terminal que se introduce en la lesión conectado a un sistema que administra nitrógeno líquido a - 196°C ⁹², ²⁴³. Se puede realizar por vía abierta o percutánea y precisa control ecográfico. La tecnología necesaria es cara y su aplicación requiere mucho tiempo quirúrgico^{62, 64, 66, 92, 243}. Los efectos secundarios son, entre otros, hipotermia, trombocitopenia, mioglobinuria, hemorragia, fístula biliar ³⁰², infarto agudo de miocardio (causa más frecuente de muerte), atelectasia pulmonar, etc^{62, 64, 66, 92, 243}

La crioterapia se ha utilizado además, para ampliar el margen de resección en una situación límite para la cirugía 62, 64, 66, 92, 243 y también como método aislado tal y como planteó en un estudio reciente de 2008, el grupo de Xu et al 435 sobre 326 pacientes con MHCCR irresecables con una media de seguimiento de 36 meses. Se obtuvieron cifras de supervivencia global de 29 meses, un índice de recurrencia del 47.2% (61% de localización exclusivamente hepática, con un 6.4% en el lugar tratado previamente) y un 13.9% en el hígado y otra localización.

I.2.6.7.3.- OTROS MÉTODOS DE ABLACIÓN LOCAL

Existen diferentes métodos alternativos de ablación local utilizados por algunos grupos²⁴³ como la *ablación por microondas* (Wright et al⁴³⁶) que consigue una temperatura intratumoral muy alta, por lo que se trata un volumen tumoral mayor, en menos tiempo y con menos dolor para el paciente. No obstante, esta técnica tiene las mismas complicaciones que la RF. En un estudio en fase II de 2007, el grupo de Martin et al⁴³⁷ mostró una media de supervivencia global y una supervivencia libre de enfermedad de 36 y 12 meses respectivamente en una cohorte de 100 pacientes con MHCCR con una mediana de 3 cm. de tamaño y con una recurrencia del 6% en el sitio de la ablación y una morbimortalidad del 29% y del 0% respectivamente. En 2006, Tanaka et al⁴³⁸ analizaron retrospectivamente 53 pacientes con ≥5 MHCCR bilobares que se trataron con cirugía aislada (n=16) y los tratados con cirugía en combinación con la abalación por microondas (n=37). Una two stage hepatectomy se completó en el 38% de los pacientes de ambos grupos. Aunque existió una pequeña tendencia hacia un mayor estadio tumoral en pacientes en los que se aplicaron los dos tratamientos, no hubo diferencias en la supervivencia global ni libre de enfermedad, por lo que los autores concluyeron que la combinación de cirugía y RF permite rescatar para un tratamiento globalmente curativo a pacientes con ≥5 MHCCR bilobares.

I.2.6.8.- TRATAMIENTO CON RADIOTERAPIA, TARE (TransArterial RadioEmbolization) o SIRT (Selective Internal RadioTherapy)

Como ya se ha expuesto con anterioridad, en los pacientes con MHCCR la resección hepática es el tratamiento gold standard capaz de conseguir cifras de supervivencia del 58% a los 5 años²⁻⁴⁸ y, en algunos casos, la curación definitiva. Sin embargo, menos del 20% de los pacientes son candidatos a este tratamiento inicialmente por diferentes situaciones de irresecabilidad^{28, 49, 53, 55, 57-59, 64, 66, 94, 95}. En estas situaciones el tratamiento con QT puede rescatar un porcentaje de pacientes para aplicar tratamiento quirúrgico; no obstante, para el resto de pacientes que no se rescatan, con QT se obtienen cifras de supervivencia que raramente llegan más allá de los 5 años ^{16, 28, 37, 43, 58-61, 64, 94, 95}. En estos pacientes se están desarollando una serie de terapias alternativas locorregionales hepáticas no quirúrgicas (RT conformacional, QIH-HAI, TACE, RF, etc.) con las que se han obtenido buenos resultados y permiten rescatar pacientes adicionales para realizar la resección hepática^{439,441}. En este sentido se está desarrollando a raíz de los buenos resultados obtenidos en el HCC, el tratamiento sobre las MHCCR con RT o TARE (TransArterial RadioEmbolization) o SIRT (Selective Internal RadioTherapy) que consiste en una modalidad de braquiterapia en la que se utilizan microesferas cristalinas no biodegradables cargadas con Itrio-90 (Y-90) entre 15-35 μm. de diámetro que al degradarse a Cironio-90 (Zr-90) emite radiación beta^{439,441}.

Tanto la TACE como la QIH-HAI y como la TARE se basan en el mayor aporte sanguíneo de las LOES hepáticas a través de la vascularización arterial (al contrario que en un hígado normal que recibe su mayor aporte sanguíneo vía portal), lo que permite que mediante estas terapias arteriales hepáticas se administre una mayor dosis de quimioterápico/s o radiofármaco/s en las MHCCR con una mínima toxicidad sistémica sobre el resto de parénquima hepático y sistémico⁴³⁹⁻⁴⁴¹.

Recientemente se han publicado diferentes estudios que apoyan la idea de que la TARE no impide una resección quirúrgica posterior y con ella se obtienen cifras de morbimortaliadad, índices de respuesta y supervivencia similares a otros tratamientos, con baja toxicidad hepática y sistémica. Así, el grupo de Chicago de Mulcahy et al⁴³9 en 2009 han publicado sus resultados en 72 pacientes con MHCCR irresecables con ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) y PS (Performance Status) entre 0-2, sin comorbilidad importante (sin coagulopatía, normalidad en la función renal y hepática, etc.), excluyendo aquellos pacientes con enfermedad extrahepática diseminada con una expectativa de vida ≤3 meses, anomalías arteriales y tratamiento combinado con QT. Los pacientes recibieron TARE a intervalos de 4-6 semanas con control posterior de la

respuesta radiológica mediante 18-FDG-PET. En esta serie, los pacientes tuvieron una respuesta radiológica objetiva del 77% y fueron factores de buena respuesta el ECOG-PS de 0, volumen tumoral ≤25% del parénquima hepático y ausencia de EHD. En el subgrupo de pacientes con ECOG-PS de 0 la supervivencia a 5 años fue del 25.9%, comparable a la de algunas series de pacientes tratados con QT neoadyuvante seguida de resección hepática y RF. A pesar de estos resultados esperanzadores, el estudio tiene la limitación de tener un solo brazo sin grupo control, es unicéntrico y presenta sesgos en la selección de los pacientes. Los autores insisten en la necesidad de una curva de aprendizaje y también en que para minimizar los efectos gastrointestinales colaterales a la radioembolización (como por ejemplo la úlcera gastroduodenal al embolizar ramas colaterales de la arteria hapática), se debe embolizar selectivamente la arteria hepática izquierda o derecha en función de las necesidades.

Más recientemente, el grupo de Brown et al⁴⁴⁰ en 2011, sobre una muestra de 40 pacientes de los cuales 16 tenían MHCCR y con criterios de inclusión y exclusión muy similares a los del estudio anterior, realizó un estudio sobre la TARE con seguimiento esta vez con TC y no con 18-FDG-PET. Observaron que con el tratamiento con TARE se obtenían resultados similares a los pacientes con MHCCR irresecables tratados con QT y que no impedía una resección hepática posterior en aquellos pacientes en los que conseguía un downstaging de las MHCCR. Este estudio también presentaba las limitaciones de ser retrospectivo, con una muestra pequeña y con sesgo de selección en los pacientes. No obstante, se consideró la TARE como un método seguro.

En otro estudio de 2011, Kucuk et al⁴⁴¹, sobre 140 pacientes tratados con TARE de los que 35 presentaban MHCCR irresecables, con iguales criterios de inclusión/exclusión a los anteriores, realizaron un seguimiento mediante 18-FDG-PET para valorar la respuesta a este tratamiento porque se considera que es una prueba de imagen que valora la respuesta a la TARE de una forma rápida y que además aporta información adicional sobre la presencia de EHD. Aunque algunos grupos han mostrado respuestas del 90% a la SIRT en primera línea y del 80% en segunda línea, este grupo sólo consiguió cifras del 55% posiblemente por su pequeña muestra y por la ausencia de grupo control. Aún así, la supervivencia media fue del 21.35 meses en los pacientes respondedores a la SIRT.

Del mismo modo que con la TACE, aunque actualmente el uso de la TARE es limitado en las MHCCR, el verdadero papel que desempeñará o no la TARE en el tratamiento de los pacientes con MHCCR se comprobará con la puesta en marcha de estudios randomizados en el futuro.

I.2.6.9.- QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE

I.2.6.9.1.- QT SISTÉMICA/INTRAVENOSA

A pesar de que no existe una evidencia completa sobre el uso de QT adyuvante tras la resección hepática para MHCCR inicialmente resecables, la justificación teórica de la administración del tratamiento adyuvante se basa en que un 60-70% de los pacientes sometidos a una resección hepática recidivan debido probablemente a la presencia de enfermedad residual microscópica en el momento de la resección, con independencia de que presenten CCR en estadio III o IV^{16, 28, 442}.

En cuanto al uso de la QT adyuvante tras la cirugía del CCR, esta comúnmente aceptada en pacientes con afectación ganglionar tras la resección del CCR (estadios III-IV) mientras que su uso es más controvertido en pacientes sin afectación de ganglios linfáticos⁴⁴² (estadios I-II). La elevada frecuencia del CCR en nuestro medio hace que continuamente se revisen los diferentes protocolos terapéuticos, en particular en las fases avanzadas de la enfermedad. Muchos estudios⁴⁴², 443 han demostrado un beneficio significativo en cuanto a supervivencia en los pacientes tratados con ciclos de QT adyuvante basada en 5-FU frente al tratamiento quirúrgico aislado del CCR. Exiten múltiples opciones de QT adyuvante a la resección del CCR443 así, actualmente se incluyen combinaciones de seis meses de duración que incluyen tratamientos intravenosos de 5-FU, AF-LV y Oxaliplatino en régimen FOLFOX y tratamientos orales de Capecitabina-Xeloda (5-FU) y ciclos intravenosos de Oxaliplatino en régimen XELOX. Dos estudios piloto, el estudio MOSAIC (Andre et al444, 2004) y el NSABP C-07 (Wolmark et al445, 2005), han mostrado un beneficio en la supervivencia libre de enfermedad a 3 años en los brazos del Oxaliplatino. Más recientemente, en pacientes en estadio III, la Capecitabina-Xeloda (un derivado oral del 5-FU) ha demostrado ser igual de efectivo y mejor tolerado que los ciclos mensuales intravenosos con 5-FU. Finalmente, el grupo de Heller et al⁴⁴⁶ presentó en 2009 los resultados del estudio XELOXA, demostrando una ventaja estadísticamente significativa de la combinación Capecitabina y Oxaliplatino sobre el 5-FU y el AF-LV intravenosos en términos de progresión de supervivencia libre de enfermedad.

En cuanto a la adyuvancia tras la resección hepática, a pesar de que parece racional su uso como se ha expuesto anteriormente, son pocos los estudios que tienen como objetivo la valoración del impacto de la QT sistémica adyuvante sobre la supervivencia y recurrencia y también son pocos los que la comparan con la mera observación durante el seguimiento en consultas tras la cirugía hepática⁴⁴².

En un largo estudio retrospectivo biinstitucional sobre 792 pacientes (Parks et al⁴⁴⁷, 2007), 518 se trataron exclusivamente con cirugía mientras 274 pacientes se trataron en coadyuvancia tras la resección hepática con ciclos basados en 5-FU. Los pacientes se estudiaron antes y después de ser estratificados en base al score de Fong ¹⁰ y el estudio encontró diferencias significativas en cuanto al beneficio en la supervivencia de los pacientes que recibieron QT adyuvante antes y después de clasificarlos en función de este score ¹⁰, por lo que concluyeron que la administración de QT adyuvante tras la resección hepática fue un factor de buen pronóstico independiente en cuanto a la supervivencia.

En un estudio multicéntrico fase III, el estudio FFCD (Portier et al 148, 2006), pacientes con MHCCR intervenidos con resección R0 se aleatorizaron en dos brazos, el de cirugía aislada con observación y el brazo de cirugía seguida de QT adyuvante durante 6 meses con 5-FU y AF. Aunque el tratamiento adyuvante no demostró diferencias estadísticamente significativas en el análisis multivariante, sí se observaron tendencias muy llamativas hacia un beneficio de supervivencia libre de enfermedad a 5 años (26.7% sin adyuvancia frente al 33.5% con adyuvancia). El estudio ENG (Langer et al 49, 2002), demostró resultados similares (supervivencia global 62.2 meses en el brazo del tratamiento adyuvante con ciclos basados en 5-FU frente a 47.3 meses en el brazo de la cirugía sin adyuvancia). En 2009, otro estudio multicéntrico en fase III (Ychoul et al 450, 2009) sobre 321 pacientes intervenidos de MHCCR, se aleatorizaron en dos grupos, 5-FU y AF-LV y el otro grupo de FOLFIRI. Los resultados de este estudio no demostraron diferencias en términos de supervivencia entre los dos grupos; sin embargo, en un análisis no esperado del estudio, 158 pacientes que recibieron FOLFIRI en menos de 6 semanas tras la cirugía presentaron mejor tasa de supervivencia libre de enfermedad que los pacientes del otro brazo a pesar de que la diferencia no fue estadísticamente significativa.

Aunque no existe evidencia de que otras combinaciones de quimioterápicos ofrezcan un beneficio claro sobre los ciclos basados en 5-FU, se han utilizado combinaciones basadas en el Oxaliplatino y en el Irinotecan, ya que según los resultados de diferentes estudios, los pacientes con CCR en estadio III presentan un mayor beneficio en cuanto a supervivencia cuando se administran ciclos basados en Oxaliplatino sobre 5-FU y este beneficio debería mantenerse en los pacientes en estadio IV.

No obstante, aún quedan por desarrollarse ensayos clínicos aleatorizados que valoren el uso de las combinaciones de quimioterápicos citotóxicos y terapias diana (targeted agents) como Bevacizumab, Cetuximab y Panitumumab (El grupo de Gruenberger et al desarrolló en 2008 2 estudios centrados en XELOX/FOLFOX⁴⁵¹ y XELOX con Bevacizumab¹⁶⁷).

Un último punto a tener en cuenta son los "periodos ventana" entre la hepatectomía y la instauración del tratamiento adyuvante y es que, tal y como expusieron en 2010 Power et al⁴⁵², a pesar de las ventajas teóricas que tiene la administración de QT adyuvante, largos periodos "ventana" desde la resección sin pautar ninguna adyuvancia pueden hacer que ésta sea inefectiva (cuando ya las micrometástasis estan bien establecidas) y peor tolerada por los pacientes.

I.2.6.9.2.- QT ADYUVANTE INTRAARTERIAL HEPÁTICA (QIH)

Existen diferentes publicaciones de series aleatorizadas que comparan la administración de QT intraarterial con Fluorodeoxiuridina-FUDR con tratamiento quirúrgico aislado demostrando un incremento tanto en la supervivencia global como en la supervivencia libre de enfermedad. Sin embargo la serie más numerosa de Lorentz et al⁴⁵³, sobre 226 pacientes, tuvo que abandonar el estudio por problemas de toxicidad con la administración de QIH-HAI.

Hasta el momento actual, sólo un estudio ha mostrado beneficios claros 454. En este estudio aleatorizado sobre 109 pacientes (75 finalmente evaluables) con 1 ó 3 MHCCR, recibieron FURD vía QIH-HAI por arteria hepática combinada con 5-FU sistémico-intravenoso (n=30) vs ninguna terapia adicional (n=45) tras la hepatectomía. La tasa de supervivencia libre de enferemedad tanto hepática como extrahepática a los 4 años (46% vs 25%) y las tasa a los 4 años sin recidiva hepática (67% vs 43%) fueron significativamente mejores en el grupo en el que se administró QT adyuvante. El mismo grupo grupo de Kemeny et al 455 en un estudio randomizado sobre 156 pacientes demostró que la combinación de QT intraarterial con FUDR en combinación con 5-FU por vía intravenosa, tiene una media de supervivencia de 72.2 meses, muy superior a la obtenida en las series de resección sin tratamiento adyuvante, que varía entre 36 y 50 meses. No obstante, este estudio carece de un grupo únicamente sometido a tratamiento quirúrgico y sus resultados no han sido reproducidos por otros grupos. Además en el estudio que realizaron con la actualización a 5 años, no se pudo demostrar este aumento en las cifras de supervivencia.

Existen dos estudios^{456, 457} que han mostrado un incremento en la supervivencia libre de enfermedad al comparar la QIH en combinación con QT sistémica frente a la administración de QT sistémica aislada

No obstante esta técnica requiere la implantación quirúrgica del catéter y el uso de una bomba implantable para realizar la dosificación de la QIH-HAI y no está exenta de complicaciones como la movilización del catéter, la posibilidad de extravasación de la droga, la colangitis, la trombosis arterial, etc. Por estas razones y a pesar de que la QIH-HAI ha demostrado buenos resultados en la supervivencia global y en la libre de enfermedad, su aplicación está muy condicionda por razones técnicas como sucede actualmente en nuestro centro.

I.2.10.- SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES RESECADOS

El seguimiento tiene dos vertientes, la del tumor primario y la de la enfermedad metastásica (en el Anexo IV se expone la hoja de seguimiento postoperatorio que actualmente se aplica en la clínica diaria a todos los pacientes intervenidos de CCR).

En lo referente al seguimiento de las MHCCR, como se ha expuesto anteriormente, el índice de recurrencia tras su resección a pesar de la administración de QT adyuvante es elevado y en torno a los dos tercios de los pacientes sometidos a una hepatectomía presentarán una nueva recidiva hepática^{16, 27, 37, 43, 50, 52, 57, 58, 64, 66, 78, 167, 297, 349, 383-385}. Con una detección precoz y el tratamiento con una nueva resección se pueden obtener cifras de supervivencia a 5 años similares a las obtenidas con la primera hepatectomía y, de hecho, el factor pronóstico más importante para poder prolongar la supervivencia en estos pacientes es el de poder realizar una nueva rehepatectomía^{57, 58, 78, 349, 383-415}. El índice de pacientes con recidiva hepática que pueden ser nuevamente resecados varía según distintas series entre el 20 y 45%, por lo tanto, el seguimiento es fundamental para conseguir buenos resultados a largo plazo^{57, 58, 78, 349, 383-415}.

La recurrencia en un enfermo intervenido con MHCCR generalmente es extrahepática o/y asociada a la recidiva hepática y, en este sentido, como se ha podido observar anteriormente, la enfermedad extrahepática en determinadas localizaciones ya no supone una contraindicación absoluta para plantear la rehepatectomía 15, 28, 29, 40, 349-381.

En base a las recomendaciones de diferentes estudios randomizados⁴⁵⁸, de metanálisis^{79, 459, 460} y de revisiones en la base de datos Cochrane⁴⁶¹, existe una evidencia científica grado I^{67, 442} que muestra una clara diferencia en cuanto a la supervivencia de los pacientes que llevan a cabo un seguimiento postoperatorio estricto, dado el diagnóstico precoz de la recidiva tumoral permitiendo un alto índice de resección en una segunda cirugía con intención curativa R0. No obstante, otros matanálisis⁴⁶² no encuentran evidencia respecto a un aumento de la supervivencia tras un seguimiento estricto.

No existen estudios que avalen guías de seguimiento en particular y son las diferentes sociedades científicas las que proponen las suyas como por ejemplo la de la ASCO (American Society of Clinical Oncology)^{463, 464} aunque existe consenso sobre un seguimiento intensivo durante los 3 primeros años tras la hepatectomía que coinciden con el periodo de mayor riesgo de recaída^{16, 27, 29, 37, 43, 46, 50, 52, 57, 58, 64, 66, 78, 167, 297, 349, 383-385}

La mayoría de los grupos internacionales^{27, 29, 37, 46, 47, 68, 256, 257, 265, 294-297, 300, 303, 304, 306, 320, 321, 323, 337, 339, 342, 343, 346, 351 y nacionales^{16, 28, 43, 50, 53, 54, 56, 57} se basan en protocolos de seguimiento en los que se lleva a cabo un examen físico, determinación de niveles de CEA y pruebas de imagen.}

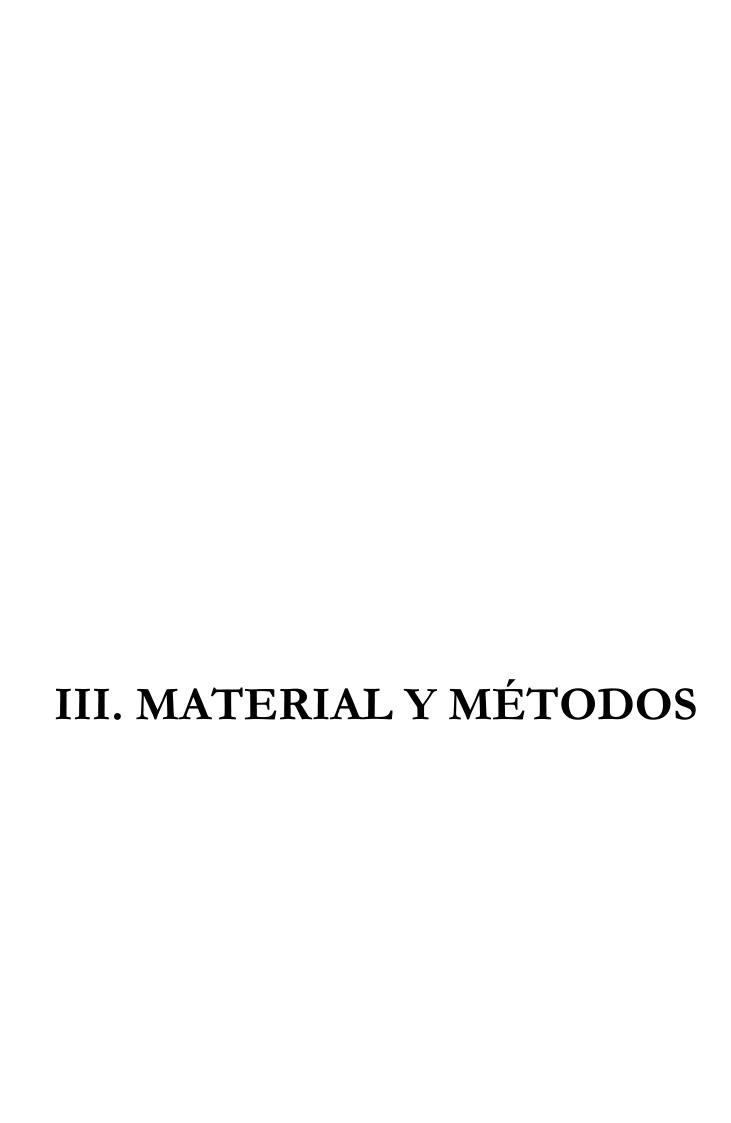
En nuestro país, para Artigas et al⁵⁴, los controles al alta se efectuaron de forma paralela y coordinada por las respectivas unidades de los servicios de cirugía y de oncología del hospital, con revisiones al mes, a los 3 meses, a los 6 meses y al año de la intervención quirúrgica, según protocolo del centro, mediante pruebas de función hepática, valores de CEA y CA 19.9, y TC toracoabdominopélvica. Se practicó colonoscopia anual o cada dos años. En el grupo de Figueras et al16, 28, 50, 57 los pacientes cumplieron un seguimiento que consistió en una exploración clínica cada 6 meses en las consultas externas, y en caso de no acudir a la cita fijada, se realizó un contacto telefónico con el oncólogo y el paciente. En cada visita se realizaron pruebas de función hepática, se determinaron los valores de CEA y CA 19.9, se llevó a cabo una TC abdominopelviana helicoidal y se practicó una radiografía simple de tórax. Asimismo, cada 1 ó 2 años se realizó control endoscópico del colon. El grupo valenciano del hospital de La Fe de López-Andújar et al⁵³ realizó un seguimiento que consistió en una exploración clínica cada 4 meses. En cada visita se realizaron pruebas de función hepática, se determinaron los valores de CEA y CA 19.9 y se llevó a cabo una TC abdominopelviana. Asimismo se practicó una TC torácica anual y cada 3 años se realizó control endoscópico del colon. El grupo murciano de Marín et al⁵⁶, realizó el seguimiento de todos los pacientes al mes, a los 3 meses y a partir del primer año cada 6 meses, con un protocolo prospectivo y determinaron, en todos los casos, las concentraciones de CEA preoperatorias el día previo a la cirugía, así como las postoperatorias al mes y a los 3 meses de la intervención, remitiendo al mes de la cirugía a las unidades de oncología para posterior tratamiento con QT adyuvante.



Irene Molinos Arruebo OBJETIVOS

1.- Comprobar si se cumplen los estándares de calidad actuales en el tratamiento quirúrgico de los pacientes con MHCCR en nuestra unidad de cirugía hepática de referencia, en base a los datos de morbimortalidad del postoperatorio inmediato y a cifras de supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad.

- 2.- Detectar qué factores pronósticos preoperatorios (dependientes del paciente, del tumor primario-CCR y de las MH), han influido en los resultados a corto plazo (morbilidad y mortalidad del postoperatorio inmediato) y a largo plazo (supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad) de los pacientes intervenidos con MHCCR de nuestra serie.
- 3.- Reconocer qué factores pronósticos dependientes de la propia resección hepática, han influido en los resultados a corto plazo (morbilidad y mortalidad del postoperatorio inmediato) y a largo plazo (supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad) de los pacientes intervenidos con MHCCR de nuestra serie.
- 4.- Determinar qué factores pronósticos dependientes de la afectación extrahepática y de la recidiva de la enfermedad, han influido sobre los resultados a largo plazo (supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad) de los pacientes intervenidos con MHCCR de nuestra serie.



III.1.- MATERIAL

III.1.1.- POBLACIÓN DE ESTUDIO

Se ha realizado un estudio retrospectivo a partir de una base de datos completada de forma prospectiva con los datos de 250 pacientes intervenidos quirúrgicamente de cualquier tipo de resección hepática con intención curativa (292 resecciones hepáticas*), desde Enero de 2004 hasta Julio de 2012. 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, 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**.

Ha sido necesaria la colaboración multidisciplinar, además del Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo, de los Servicios de Anatomía Patológica, Oncología, Radiología, Anestesiología, Medicina Nuclear, Digestivo, Microbiología y Bioquímica del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza.

III.1.2.- ÁMBITO GEOGRÁFICO

El Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza es un centro hospitalario de referencia de tercer nivel, y cubre las Áreas de Salud de Aragón II 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.

^{*}Durante el periodo de realización del estudio, desde Enero de 2004 hasta Julio de 2012, se realizaron en el Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo del Hospital Universitario Miguel Servet, 250 "primeras" hepatectomías sobre un total de 250 pacientes con MHCCR. Durante su seguimiento, se realizaron 34 rehepatectomías sobre 34 pacientes. De éstos, 6 pacientes experimentaron "segundas" rehepatectomías y a 2 pacientes se les realizó una "tercera" rehepatectomía. En total, sobre 250 pacientes, se han realizado, finalmente, 292 resecciones hepáticas todas ellas con intención curativa o intención de tratar ("intention to treat").

^{**}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, 10 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.

III.1.3.- DURACIÓN DEL ESTUDIO

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

Este trabajo ha sido el inicio 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 del cáncer colorrectal y de su abordaje en un hospital de las características ya descritas.

III.1.4.- MATERIAL HUMANO

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.1.5.- RECOGIDA DE DATOS

Se ha realizado una ficha en soporte informático en la que se recogen con carácter prospectivo y, entre otras muchas variables, los números de historia clínica, los datos demográficos del paciente, antecedentes personales, datos clínicos y analíticos, fecha de la intervención, estadio del tumor primario, datos de la evolución perioperatoria, QT empleada, resultados anatomopatológicos, etc.

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.

Contando con la aprobación de la Comisión de Ética Asistencial del citado hospital, 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.

Se expone a continuación de forma resumida, la metodología perioperatoria empleada en nuestro centro hospitalario con los pacientes diagnosticados de MHCCR objeto del estudio.

III.2.1.1.- Estudio preoperatorio

Una vez descartada la existencia de contraindicación para la cirugía mayor, así como de enfermedad tumoral diseminada, el único criterio para la selección de enfermos fue la posibilidad de llevar a cabo la resección completa de toda la enfermedad tumoral hepática y extrahepática detectable, dejando un remanente hepático funcional viable y compatible con la vida del paciente. No se aplicaron criterios de exclusión basados en el número y el tamaño de las metástasis o en la presencia de invasión locorregional.

Las técnicas de imagen utilizadas en el estudio preoperatorio fueron la ecografía de abdomen, TC helicoidal bifásica (fases portal y de equilibrio), una TC torácica, una TC abdominopélvica y una fibrocolonoscopia total en caso de que ésta no se hubiera practicado en los últimos 6 meses. El informe histológico de la pieza quirúrgica del tumor primario se revisó con la intención de confirmar la idoneidad de dicha resección.

La TC se realizó con un multidetector Toshiba® Aquilion® de 64 coronas con sistema de adquisición helicoidal multicorte y detector matricial. La preparación del paciente consiste en la ingesta de agua (400-600 cc.) inmediatamente antes de la exploración para distender el estómago. La dosis de contraste según el peso del paciente y concentración del contraste fue de media 2 ml/kg hasta un máximo de 120 ml. (correspondiente al volumen total de las jeringas precargadas). Empleamos un contraste de 320-350 mg/dl de yodo y con un débito de inyección i.v. de 5 ml/seg En el estudio se incluyeron las fases arterial (a 25 seg.), portal precoz (a 75 seg.) y portal tardía- de equilibrio-retardada (a 180 seg.). El radiólogo puede optar en ocasiones por una fase previa a la inyección de contraste para completar el estudio.

En los pacientes con antecedentes de reacciones adversas graves al contraste yodado, o con esteatosis hepática severa, se realizó una TC sin contraste que se completó con la realización de RM. Para la RM se empleó una unidad de 1.5 Tesla, MR-Signa Excite HD con gradientes de alto rendimiento y bobinas específicas General Electric[®]. La preparación del paciente consiste en ayuno durante las 4 ó 5 horas previas a la realización de la técnica. La posición de la exploración es en decúbito supino con los brazos por encima de la cabeza. Puede utilizarse bien bobina "phased array body", o bien bobina "Torsopa". La exploración debe cubrir todo el volumen hepático, bazo y páncreas. Se utiliza "gating" respiratorio para minimizar artefactos de movimiento. Cada secuencia se realiza en apnea inspiratoria. En nuestro centro se emplea como contraste Primovist® a razón de 0.2 ml/kg de peso (15-20 ml. de contraste), a una velocidad de 2.5-3 cc/seg i.v. En el estudio se incluyeron las secuencias de planos axiales FSPGR en fase y fuera de fase potenciados en T1 (para detección de infiltración grasa parenquimatosa con caída de señal de ésta en secuencias fuera de fase); secuencias LAVA (Liver Acquisition with Volume Acceleration) sin contraste i.v. y fase arterial y portal; planos axiales FRFSE potenciados en T2 con supresión grasa (para detectar y tipificar la lesiones, quísticas, sólidas); y finalmente secuencias LAVA o FRFSE en fase tardía postcontraste.

En casos de recurrencia tumoral hepática, se indicó la realización de un PET o un PET-TC para descartar afectación metastásica a otro nivel. La actividad de 2-18-F-fluoro-2-desoxiglucosa (FDG) administrada fue de 0.1-0.2 mCi/kg de peso del paciente. La preparación previa a la exploración incluyó ayuno durante más de 6 horas y una buena hidratación del paciente. A los 30 minutos tras la inyección de FDG se administró 0.25 mg/kg de furosemida intravenosa para favorecer la eliminación urinaria fisiológica del radiofármaco y así evitar acúmulos ureterales que dificultaran la interpretación de la imagen. No se administró contraste yodado intravenoso.

En los casos en los que la enfermedad hepática se consideró irresecable por imposibilidad de obtener un margen de tejido sano con suficiente hígado residual o en casos no óptimamente resecables por concurrir factores de mal pronóstico, se administró QT neoadyuvante, con el objetivo de lograr una reducción de la masa tumoral que hiciera posible una cirugía radical, reevaluando conjuntamente al paciente en el comité de tumores cada 3 meses. Salvo excepciones, si *K-ras nativo (wild type-wt)*: FOLFOX+ Cetuximab o Panitumumab; y si *K-ras mutado*: XELOX+Bevacizumab o FOLFOX+Bevacizumab.

En el caso de RH de ≥5 segmentos, realizamos una TC helicoidal con cálculo del VHR, y se consideró VHR insuficiente cuando fue <25% en hígados sanos y <35% en hígados patológicos (diferentes grados de esteatosis por la QT neoadyuvante empleada). En los pacientes con enfermedad resecable pero con elevado riesgo de presentar insuficiencia hepática postoperatoria, como consecuencia de una resección amplia, se indicó una técnica de oclusión portal. Nuestro grupo realiza dos tipos de TOP: PVE percutánea preoperatoria con coils mediante radiología intervencionista y PVE con derivado alcohólico combinada a PVL intraoperatoria con doble ligadura de material irreabsorbible asociadas o no a una técnica de bipartición hepática (en este último supuesto en el primer tiempo de la cirugía se turorizan con vessel-loops tanto la triada portal como la/s VSH/s de la parte del hígado que se resecará en un segundo tiempo y en ningún caso se seccionan durante el primer tiempo quirúrgico la vía biliar ni la arteria hepática correspondientes).

La respuesta radiológica a la QT se ha evaluado de acuerdo a los criterios RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors) utilizados por Therasse et al^{465, 466} y Eisenhauer et al⁴⁶⁷ y desde 2012 los criterios definidos por Chun et al¹⁶⁹ que comparan la respuesta morfológica con la patológica. Dicha respuesta se determinó a través de TC o/y RM o/y PET-TC, en el comité multidisciplinar semanal, cada 3-6 ciclos de tratamiento quimioterápico.

Todos los pacientes firmaron el consentimiento informado antes de la cirugía. Los pacientes con MH metacrónicas fueron considerados para cirugía hepática según una one stage hepatectomy MHCCR o una two stage hepatectomy (incluida PVE/PVL/in situ splitting). Los pacientes con MH sincrónicas diagnosticadas en el preperatorio o en el momento de la laparotomía^{320, 327, 330}, se consideraron para una two stage resection (cirugía secuencial CCR/MHCCR), una one stage resection (cirugía combinada CCR/MHCCR) asociada o no a two stage hepatectomy (incluida PVE/PVL/in situ splitting) o un reverse approach (cirugía secuencial inversa MHCCR/CCR) asociada o no a two stage hepatectomy (incluida PVE/PVL/in situ splitting).

Para nuestro grupo el diagnóstico preoperatorio o intraoperatorio de EHD intraabdominal (implantes diafragmáticos, peritoneales, adenopatías del hilio hepático, etc.) no es una contraindicación para realizar la resección hepática y se procedió la misma siempre y cuando fuese R0 globalmente curativa. En los casos de EHD extrabdominal (principalmente metástasis pulmonares) la resección se practicó a los 2-3 meses de la reseción hepática con QT adyuvante opcional. En los pacientes que presentaban metástasis pulmonares asociadas, se valoró su resección de manera consensuada con el servicio de Cirugía Torácica, practicándose en primer lugar la resección hepática, seguida de la pulmonar a los 2-3 meses, tras 2-3 ciclos opcionales de QT a criterio del oncólogo, siempre y cuando ambas lesiones fuesen potencialmente resecables.

III.2.1.2.- Técnica Quirúrgica

La cirugía de las MH que realizamos en nuestro hospital se lleva a cabo atendiendo a los criterios anatómicos de Couinaud y desde el año 2000, el Comité Científico de la IHPBA aprobó la clasificación de Brisbane que es nuestra base actual.

El tipo de incisión varía según la anatomía del enfermo. Se realiza laparotomía subcostal derecha ampliada a la izquierda de la línea media del paciente cuando es preciso; también es posible llevar a cabo la incisión en "J" descrita por Makuuchi. En todos los casos, durante la laparotomía, antes de proceder a la resección hepática, se practicó una revisión cuidadosa de toda la cavidad abdominal y tras la liberación completa o movilización hepática se procedió a la palpación y a la realización de la ecografía intraoperatoria (ECOI) del hígado con un ecógrafo Panther® 2002 Advanced Diagnostic Imaging Type B Class I B-K Medical®, con terminal en "T" de ecografía intraoperatoria con sonda multifrecuencia de 5 a 7.5 MHz. Dados los avances que ha permitido la ECOI, en los últimos años se han realizado más resecciones "conservadoras" de parénquima respetando siempre en todas ellas el margen de resección R0.

Para minimizar las pérdidas hemáticas, y a través del manejo anestésico, se mantiene una PVC <5 cm. H₂O durante la sección del parénquima hepático; empleamos un bisturí ultrsónico Cavitron[®] CUSA ExcelTM 36 KHz Prim[®] S.A. Valleylab[®] y un sistema de coagulación monopolar Tissuelink Disecting[®] Sealer Simply Medical[®] Inc; aunque no sistemáticamente, cuando el equipo quirúrgico consideró necesario, se realizaron técnicas de exclusión vascular hepática total sin clampaje de la vena cava inferior (maniobra de Pringle asociada a clampaje de venas suprahepáticas) de 15 minutos de duración alternando con periodos de desclampaje de 5 minutos.

III.2.1.3.- Técnica Anestésica

Todos los pacientes se evaluaron por el equipo anestésico en la consulta de anestesia preoperatoria. El objetivo fundamental de la valoración preoperatoria es obtener información respecto a datos médicos del paciente y formular una evaluación del riesgo intraoperatorio del mismo, en nuestro caso a través de la clasificación ASA⁴⁶⁸. Asimismo, durante esta valoración preoperatoria se explicó al paciente la técnica anestésica con sus posibles complicaciones. En todos los casos se llevó a cabo anamnesis con exploración física así como la realización de analítica sanguínea completa, ECG y radiografía o TC torácica, necesitando valoración o pruebas complementarias adicionales en función de la comorbilidad del paciente. Todos los pacientes firmaron el consentimiento informado para el procedimiento anestésico.

Los pacientes permanecieron en ayunas 8 horas antes de la intervención quirúrgica. Se realizó profilaxis antibiótica con cefazolina 2 g. intravenosa. La anestesia fue general en todos los casos, en algunos pacientes, en función del criterio del anestesiólogo responsable, se procedió a la colocación de un catéter epidural para analgesia intra/postoperatoria. La inducción anestésica se llevó a cabo con Fentanilo (1-3 mcg/kg), Propofol (2-3 mg/kg) y Rocuronio (0.6 mg/kg) o Cisatracurio (0.15 mg/kg). El mantenimiento se hizo con Sevofluorano y Remifentanilo con valores ajustados para mantener la presión arterial del paciente alrededor de un 20% por debajo de su valor basal. Tras la inducción se procedió a la canalización de vía venosa central así como catéter arterial radial. El mantenimiento hidroelectrolítico se ajustó con el objetivo de mantener cifras de PVC<5 mmHg durante la resección hepática. Las pérdidas sanguíneas se reponen con cristaloides y coloides en proporción 2:1. La administración de derivados hemáticos y/o drogas vasoactivas se realizó en función del mantenimiento hemodinámico del paciente así como de los resultados de las analíticas seriadas realizadas durante la intervención. Tras la resección hepática se lleva a cabo una reposición de líquidos para mantener al paciente normovolémico y con diuresis de al menos 1 ml/kg/h.

Tras la intervención quirúrgica, los pacientes ingresaron en la Unidad de Cuidados Intensivos o bien en la Unidad de Reanimación de nuestro hospital, donde habitualmente permanecen unas 24-48 horas en función de su evolución. En el postoperatorio inmediato se controló la estabilidad hemodinámica del paciente, así como la dinámica respiratoria, y valoración y tratamiento del dolor postoperatorio a través de la administración de fármacos vía epidural o sistémica.

III.2.1.4.- Seguimiento Postoperatorio

Tras recibir el alta hospitalaria, todos los pacientes son derivados al servicio de Oncología de nuestro hospital para valoración de tratamiento adyuvante. Salvo excepciones, los regímenes administrados en adyuvancia estuvieron basados en Oxaliplatino: FOLFOX o XELOX.

Con la finalidad de detectar lo más precozmente posible la posibilidad de recidiva tumoral y así proceder a su tratamiento, en nuestro hospital se define como opción de consenso la realización de controles al alta de forma paralela y coordinada por las respectivas unidades de los servicios de Cirugía y de Oncología del hospital. En todos los pacientes se realiza un seguimiento ambulatorio al mes y a los 3 meses tras la cirugía, a partir del primer año cada 3-6 meses durante los 3 primeros años, y posteriormente un control anual de forma indefinida con un protocolo prospectivo que incluye controles clínicos (anamnesis y exploración física), controles analíticos (pruebas de función hepática, valores de CEA y CA 19.9, etc.) y pruebas de imagen torácica y abdominal (TC toracoabdominopélvica alternada con una ecografía simple y una radiografía de tórax). Adicionalmente, cada 1 ó 2 años se realiza control endoscópico del colon. En caso de no acudir a la cita fijada, se realizó un contacto telefónico con el oncólogo y el paciente^{27, 50, 57}. No se perdió durante el periodo de seguimiento del estudio a ningún paciente y los fallecimientos estuvieron en relación con la enfermedad.

Todos los pacientes en los que se detectó una recidiva metastásica hepática tratable fueron sistemáticamente reevaluados por el comité multidisciplinar ya descrito. Tras el diagnóstico de una recidiva hepática se indicó una segunda resección, siempre que fuera técnicamente posible la extirpación completa, se conservase un RFL suficiente y se hubiera descartado la presencia de EHD irresecable mediante TC torácica y abdominopélvica. Cualquier tipo de recidiva considerada resecable se intervino quirúrgicamente, incluyendo las recidivas locorregionales y anastomóticas.

En los casos en los que se consideró imposible efectuar una segunda resección de la recidiva hepática, y en algunos pacientes con enfermedad multinodular bilobular, se indicó la destrucción local mediante RF. Nuestro grupo no indica la administración de RF cuando las MH miden >35 mm., hay más de 5 lesiones, en presencia de EHD y localización a menos de 1 cm. de un ducto biliar ó <4 mm. de un pedículo vascular importante (arterial o/y venoso).

En los casos de recidiva pulmonar con o sin recidiva hepática, la resecabilidad se discutió con el servicio de cirugía torácica en su sesión multidisciplinar.

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 74 variables. Se realizó una ficha en soporte informático en la se recogen datos básicos del paciente, datos clínicos y analíticos que posteriormente evaluaremos y que se encuentran reunidas bajo diez apartados fundamentales:

- 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 I
- G. DATOS DE LA RESECCIÓN HEPÁTICA II
- H. QT ADYUVANTE/POSTHEPATECTOMÍA
- I. DATOS CLÍNICOS DE AFECTACIÓN EXTRAHEPÁTICA
- J. DATOS DEL SEGUIMIENTO POSTOPERATORIO

Para facilitar el manejo práctico de la ficha de recogida de datos, se crearon dos tipos de soportes, el soporte papel y el informático (Base de datos Microsoft[®] Office Excel 2003 para Windows XP[®] número ID del producto: 73961-640-7472555-57368 y Microsoft[®] Office Excel 2008 para Mac[®] número ID del producto: 92726-496-0000007-12558).

III.2.2.2.- Protocolo estadístico

La recogida de datos ha sido metódica y exhaustiva, constituyendo una ficha de recogida de datos que se expone a continuación. Esta ficha tabula todas las variables que se van a estudiar, según los parámetros recogidos en los distintos tipos de celdas. Las 74 variables en estudio se distribuyeron de la siguiente manera:

A. DATOS DE FILIACIÓN/COMORBILIDAD DEL PACIENTE

- 1. NHC
- 2. Sexo
 - o Mujer: 0
 - o Hombre: 1
- 3. Fecha de la Hepatectomía
- 4. Fecha de Nacimiento
- 5. Edad (años hasta la fecha de la hepatectomía)
- 6. Riesgo ASA*
 - o ASA I: 1
 - o ASA II: 2
 - o ASA III: 3
 - o 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. Estadio Tumoral
 - o Estadio I: 1
 - o Estadio II: 2
 - o Estadio III: 3
 - o Estadio IV: 4
- 3. Número de nódulos linfáticos resecados
- 4. Número de nódulos linfáticos resecados metastatizados
- 5. Localización tumor colorrectal
 - o Derecho: 0
 - o Transverso: 1
 - o Izquierdo incluyendo sigma: 2
 - o Recto: 3

^{*} Riesgo anestésico ASA según Keats AS468.

^{**} Desde 2004 hemos empleado la clasificación TNM según la American Joint Committe on Cancer-American Cancer Society 6th ed. Green FL, Page D, Irvin DF, Fritz A, Balch CM, Haller DG, Morow M. Part III: Digestive System. Colon and Rectum. Green FL et al, editors. 2002. New York: Springer-Verlag; 2002. p. 113-124. Sin embargo, desde 2010 seguimos la edición de la AJCC: Colon and rectum empleada por Edge SB, Byrd DR, Compton CC et al. eds.: AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed. New York, NY: Springer, 2010, p. 143-164.

C. QT ADYUVANTE/POSTCOLECTOMÍA

- 1. QT adyuvante postcolectomía*
 - o *No: 0*
 - o Sí: 1
- 2. Número de ciclos
- 3. Capecitabina ó 5-Fluorouracilo/Acido folínico (5-FU/AF)
 - o No: 0
 - o Sí: 1
- 4. Oxaliplatino
 - o No: 0
 - 0 Sí: 1
- 5. Irinotecan
 - o No: 0
 - 0 Sí: 1
- 6. Otros (Bevazucimab, Cetuximab, Panitumumab)
 - o No: 0
 - o Sí: 1
- 7. Resultado final**
 - o Respuesta completa: 0
 - o Respuesta parcial: 1
 - o No cambios: 2
 - Progresión tumoral: 3

^{*} La QT adyuvante postcolectomía hace referencia al tratamiento complementario tras la resección del CCR sin MHCCR en ese momento, siempre en referencia a las MHCCR metacrónicas. En caso de que las MHCCR sean sincrónicas se asumirá que la QT empleada será neoadyuvante a la resección de las mismas, excepto en aquellos casos en los que se realiza cirugía secuencial inversa MHCCR/CCR (reverse approach), en cuyo caso la QT postcolectomía aplicada será adyuvante a la resección de las MHCCR.

^{**} Desde 2004, la respuesta radiológica a la QT se ha evaluado de acuerdo a los criterios RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumours) empleados por Therasse P et al⁴⁶⁵, ⁴⁶⁶ y Eisenhauer EA et al⁴⁶⁷. Sin embargo, desde 2012 estamos empleando los criterios definidos por Chun et al¹⁶⁹ que comparan la respuesta morfológica con la patológica. La respuesta radiológica a la QT se determinó por TC o/y RM o/y PET-TC, evaluados mediante un equipo multidisciplinar en un comité semanal de tumores, cada 3-6 ciclos de tratamiento quimioterápico.

D. DATOS DEL DIAGNÓSTICO DE LAS METÁSTASIS HEPÁTICAS

- 1. Sincronicidad de las MH con el CCR
 - o *No: 0*
 - o Sí: 1
- 2. Localización
 - o Unilateral: 0
 - o Bilateral: 1
- 3. CEA al diagnóstico (ng/ml)
- 4. Resecabilidad inicial de las metástasis hepáticas al diagnóstico (MH)*
 - o *No: 0*
 - o Sí: 1
- 5. TC abdominal
 - o No: 0
 - o Sí: 1
- 6. TC torácico
 - o *No: 0*
 - o Sí: 1
- 7. RM
 - o *No: 0*
 - o Sí: 1
- 8. PET/PET-TC
 - o No: 0
 - o Sí: 1

^{*}Al igual que para muchos autores, la QT neoadyuvante se aplica en nuestro centro para el tratamiento de aquellas lesiones irresecables de inicio58, 59, 61, 94, 95, 185-210.

E. QT NEOADYUVANTE/PREHEPATECTOMÍA

- 1. QT neoadyuvante prehepatectomía
 - o No: 0
 - o Sí: 1
- 2. Número de ciclos
- 3. Capecitabina ó 5-Fluorouracilo/Acido folínico (5-FU/AF)
 - o No: 0
 - o Sí: 1
- 4. Oxaliplatino
 - o *No: 0*
 - o Sí: 1
- 5. Irinotecan
 - o No: 0
 - o Sí: 1
- 6. Otros (Bevazucimab, Cetuximab, Panitumumab)
 - o No: 0
 - o Sí: 1
- 7. Resultado final*
 - o Respuesta completa: 0
 - o Respuesta parcial: 1
 - o No cambios: 2
 - Progresión tumoral: 3

^{*}Desde 2004, la respuesta radiológica a la QT se ha evaluado de acuerdo a los criterios RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumours) empleados por Therasse P et al^{465, 466} y Eisenhauer EA et al⁴⁶⁷. Sin embargo, desde 2012 estamos empleando los criterios definidos por Chun et al¹⁶⁹ que comparan la respuesta morfológica con la patológica. La respuesta radiológica a la QT se determinó por TC o/y RM o/y PET-TC, evaluada mediante un equipo multidisciplinar en un comité semanal de tumores, cada 3-6 ciclos de tratamiento quimioterápico.

F. DATOS DE LA RESECCIÓN HEPÁTICA I

- 1. Fecha de la colectomía del cáncer colorrectal (CCR)
- 2. Fecha del diagnóstico de las metástasis hepáticas (MH)*
- 3. Fecha de la hepatectomía
- 4. Recidiva hepática
 - o *No: 0*
 - o Sí: 1
- 5. Fecha del diagnóstico de MH de la recidiva hepática/último seguimiento
- 6. Rehepatectomía
 - o No: 0
 - o Si: 1
- 7. Número de rehepatectomías
- 8. Fecha de la rehepatectomía
- 9. Meses desde la colectomía/diagnóstico de las MH de la primera hepatectomía
- 10. Meses desde la hepatectomía/diagnóstico de las MH de la recidiva hepática
- 11. CEA preoperatorio (ng/ml)
- 12. Transfusión de sangre
 - o No: 0
 - 0 Sí: 1
- 13. Unidades de transfusión de sangre
- 14. Número de segmentos resecados**
- 15. Resección R0/R1***
 - o R0: 0
 - o R1:1

*Consideramos fecha del diagnóstico de las metástasis hepáticas (tanto para las primeras o/y únicas hepatectomías, como para las rehepatectomías) a la fecha de realización de la TC toracoabdominopélvica según protocolo seguimiento postoperatorio (metástasis metacrónicas) que actualmente se aplica en la clínica diaria a todos los pacientes intervenidos de CCR (ver "ANEXO IV") o a la fecha de realización de la TC toracoabdominopélvica del diagnóstico del CCR o a la fecha de la propia intervención quirúrgica del CCR (metástasis sincrónicas).

^{**}En el caso de pacientes en los que se realiza two stage hepatectomy (incluida PVE/PVL/In Situ Splitting) asociada o no a una resección combinada en un sólo tiempo quirúrgico tanto del CCR como de las MHCCR (one stage resection), el número de segmentos resecados hace referencia a la suma de los dos procedimientos quirúrgicos.

^{****}Postoperatoriamente todas las piezas pasan por un estudio histológico convencional. La resección R0 la hemos definido como aquella en la que se mostraba ausencia total de tumor en los márgenes de resección (distancia libre de tumor ≥1 mm.); la resección R1 la hemos definido como aquella en la que se mostraba presencia microscópica de tumor en los márgenes de resección (distancia libre de tumor <1 mm.); en caso de invasión microscópica, la opinión adicional del cirujano respecto a la resección macroscópica de todas las lesiones, diferenció finalmente las resecciones R1 de las R2. Esta clasificación ha sido realizada de acuerdo con Sobin et al. TNM classification of malignant tumors. En: International Union Against Cancer (UICC) 6th ed. Sobin LH and Wittekind Ch editors. New York: John Wiley & Sons; 2002. Citado por: Wittekind C, Compton CC, Greene FL, Sobin LH. TNM residual tumor classification revisited. Cancer. 2002; 94: 2511-6.

G. DATOS DE LA RESECCIÓN HEPÁTICA II

1. MHCCR METACRÓNICAS

- o One Stage Hepatectomy MHCCR
 - No: 0
 - Sí: 1
- o Two Stage Hepatectomy (incluida PVE/PVL/In Situ Splitting/RF)
 - No: 0
 - Sí: 1

2. MHCCR SINCRÓNICAS

- o Two Stage Resection o Cirugía Secuencial CCR/MHCCR
 - No: 0
 - Sí: 1
- One Stage Resection o Cirugía Combinada CCR/MHCCR
 - No: 0
 - Sí: 1
- One Stage Resection o Cirugía Combinada CCR/MHCCR asociada a Two Stage Hepatectomy (incluida PVE/PVL/In Situ Splitting/RF)
 - No: 0
 - Sí: 1
- o Reverse Approach o Cirugía Secuencial Inversa MHCCR/CCR
 - No: 0
 - Sí: 1
- Reverse Approach o Cirugía Secuencial Inversa MHCCR/CCR asociada a Two Stage Hepatectomy (incluida PVE/PVL/In Situ Splitting/RF)
 - No: 0
 - Sí: 1

3. Tratamiento local adicional (RF)

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

H. QT ADYUVANTE/POSTHEPATECTOMÍA

- 1. QT adyuvante posthepatectomía
 - o *No: 0*
 - o Sí: 1
- 2. Número de ciclos
- 3. Capecitabina ó 5-Fluorouracilo/Acido folínico (5-FU/AF)
 - o *No: 0*
 - o Sí: 1
- 4. Oxaliplatino
 - o *No: 0*
 - o Sí: 1
- 5. Irinotecan
 - o *No: 0*
 - o Sí: 1
- 6. Otros (Bevazucimab, Cetuximab, Panitumumab)
 - o *No: 0*
 - o Sí: 1

I. DATOS CLÍNICOS DE AFECTACIÓN EXTRAHEPÁTICA*

- 1. Recidiva sistémica
 - o No: 0
 - o Sí: 1
- 2. Concomitancia con las MH**
 - o No: 0
 - o Sí: 1
- 3. Localización de las metástasis extrahepáticas/recidiva sistémica
 - o Pulmón: 0
 - Peritoneo: 1
 - o Ovario: 2
 - o Ósea: 3
 - o Cerebro: 4
 - Recurrencia colorrectal: 5
- 4. Fecha del diagnóstico metástasis extrahepáticas/recidiva sistémica
- 5. Meses desde la 1ª hepatectomía/diagnóstico metástasis extrahepáticas
- 6. Resección de las metástasis extrahepáticas/recidiva sistémica
 - o No: 0
 - o Sí: 1
- 7. Fecha resección de las metástasis extrahepáticas/recidiva sistémica

^{*}Incluye tanto la enfermedad extrahepática detectada preoperatoriamente a través de pruebas de imagen, como la detectada de forma intraoperatoria, que no había sido diagnosticada previamente³⁴⁵⁻³⁸².

^{**}La concomitancia con las MH hace referencia a la sincronicidad con las MH de la primera (y casi siempre única) hepatectomía³¹⁰⁻³⁴⁴.

J. DATOS DEL SEGUIMIENTO POSTOPERATORIO

- 1. Complicaciones postoperatorias*
 - o No: 0
 - o Menores: 1
 - o Mayores: 2
- 2. Radiología intervencionista/Reintervención quirúrgica
 - o No: 0
 - o Radiología intervencionista: 1
 - o Reintervención quirúrgica: 2
- 3. Mortalidad postoperatoria
 - o No: 0
 - o Si: 1
- 4. Estancia media (días)
- 5. Nueva recidiva hepática no operada
 - o No: 0
 - o Si: 1
- 6. Fecha diagnóstico nueva recidiva hepática no operada
- 7. Fecha última consulta**
- 8. Supervivencia***
 - o No: 0
 - o Si: 1
- 9. Fecha del "exitus"
- 10. Supervicencia libre de enfermedad o SLE (Disease Free Survival-DFS)****
 - o No: 0
 - o Si: 1

*Consideramos complicaciones postoperatorias a aquellas acontecidas durante los 90 días siguientes a la realización de la primera hepatectomía^{68, 226, 298, 305, 307, 326, 333, 334, 344, 385, 469 y definidas por la Clasificación de Clavien y Dindo en 2004⁴⁷⁰ y 2009⁴⁷¹ (ver Anexo V). Hemos considerado como complicaciones "mayores" (grados III, IV y V de la Clasificación de Clavien y Dindo), a la insuficciencia hepática, sangrado postoperatorio y a la fístula biliar/absceso intaabdominal, requiriesen o no intervencionismo radiológico o/y quirúrgico; y como complicaciones "menores" (grados I y II de la Clasificación de Clavien y Dindo), al síndrome febril (incluida FOD), infección de herida quirúrgica, neumonía nosocomial e ileo postoperatorio, que no requirieron intervencionismo radiológico ni quirúrgico. Desde 2011, hemos empleado los criterios de Rahbari et al^{472, 473} para definir la insuficiencia hepática⁴⁷² y la hemorragia postoperatoria ⁴⁷³ y los criterios de Koch et al⁴⁷⁴ para la fístula biliar postoperatoria. Sin embargo, en años anteriores nos basamos en las clasificación de Bruce et al⁴⁷⁵ para la fistula biliar postoperatoria.}

^{**}Consideramos fecha de la última consulta en la que se citó en consultas externas a los pacientes de los que no se tuvo noticia de su fallecimiento. Cuando esto no fue posible, se contactó personalmente y se localizó telefónicamente al paciente o la familia. De una forma u otra se obtuvo información de la supervivencia de la totalidad de los pacientes del estudio.

^{***}La supervivencia se definió desde la fecha de la cirugía hepática hasta la de la última revisión clínica en consulta o el fallecimiento²⁻⁴⁸, 53-57, 68, 78, 137-142, 144-158, 256-258, 265-268, 271-274, 285, 294-308, 320-344. Quedaron excluidos del análisis estadístico de supervivencia global y libre de enfermedad, los pacientes que fallecieron en el postoperatorio inmediato (90 días siguientes a la primera hepatectomía⁶⁸, 226, 298, 305, 307, 326, 334, 344, 385, 469), tal y como realizan otros de los autores³⁷, 56.

^{****} El índice de supervivencia libre de enfermedad se objetivó desde la fecha de la cirugía hepática, hasta la de la última revisión clínica en consulta en la cual el paciente no presentaba recidiva hepática o/y extrahepática, enfermedad residual o progresión de la enfermedad a ningún nivel, todo ello en base a los resultados de la última prueba de imagen (TC, ECO, etc.) o/y analítica (marcadores tumorales, etc.). Para analizar la supervivencia libre de enfermedad por factores (recurrencia hepática o/y extrahepática), se ha tomado como referencia la primera hepatectomía, y se han considerado como pacientes no libres de enfermedad, a todos aquellos que fueron diagnosticados de recidiva hepática o extrahepática y que permanecieran vivos en el momento de corte final del estudio^{2.48, 53.57, 68, 78, 137-142, 144.158, 256-258, 265-268, 271-274, 285, 294-308, 320-344, 384-419}

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 Estadístico

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 variable⁴⁷⁷.

Se ha asumido un nivel de significanción 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 Biomédicas⁴⁷⁷ 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 *pvalor* p<0.05⁴⁷⁷.

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 requerido⁴⁷⁷.

La redacción y confección de la presente tesis se ha realizado siguiendo las recomendaciones del Consejo de Editores de Biología⁴⁷⁸.

-

^{*}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 mismos⁴⁷⁷

Dentro de la estadística básica hemos procedido en primer lugar a la descripción de las variables, diferenciando las cuantitativas de las cualitativas⁴⁷⁷.

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%⁴⁷⁷. 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 Kolmogorov-Smirnov⁴⁷⁷. 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 media a la

III.2.2.4.1.2.- Variables cualitativas

Para las variables cualitativas, se han calculado sus valores absolutos de frecuencias, así como sus porcentajes⁴⁷⁷.

Una vez obtenidos los datos es preciso mostrarlos de una forma ordenada y comprensible. La forma más sencilla es colocarlos en una tabla, donde se muestran las variables, las categorías de cada variable y el número de eventos de cada categoría⁴⁷⁷.

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

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 Kruskall-Wallis respectivamente, como pruebas no paramétricas⁴⁷⁷.

Respecto a las variables cualitativas, las comparaciones han sido establecidas mediante la utilización del Test de Chi cuadrado⁴⁷⁷.

III.2.2.4.2.1.- Técnicas Univariantes⁴⁷⁷

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 Kruskall-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.

Tratamiento quirúrgico de pacientes con metástasis hepáticas de cáncer colorrectal en un hospital de tercer nivel. Estudio de los factores pronósticos sobre la supervivencia

^{**}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 aproximada⁴⁷⁷.

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^{477, 479}

 $Regresi\'on\ de\ Cox\ (Comparaci\'on\ de\ Supervivencias)^{16,\ 28,\ 29,\ 44,\ 47,\ 50,\ 56,\ 57,\ 296,\ 306,\ 320,\ 333,\ 349,\ 385,\ 403$

Todas las variables con p<0.100^{68, 325, 327, 339, 421} 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 ennfermedad, seleccionando la razón de riesgo de cada categoría (*Hazard ratio* [**HR**]), su IC del 95% y su pvalor (p<0.05).

Finalmente, hay que realizar una serie de puntualizaciones sobre el estudio estadístico.

Primero, debido a que en ocasiones los intervalos en variables cuantitativas agrupaban muy poca cantidad de casos, determinadas variables han sido transformadas en variables cualitativas, siguiendo a Kirby⁴⁷⁷, formando intervalos, favoreciendo así la comparación con otras variables mediante el test de Chi cuadrado⁴⁷⁷.

Segundo, se debe resaltar la importancia de tener en consideración una puntualización estadística, dado que, como se puede apreciar en la relación de pacientes incluidos en el estudio, todos los datos de las historias no siempre estaban completos, sobre todo aquellos de los pacientes intervenidos del CCR en otros centros hospitalarios y a los que se derivaban para control oncológico en dichos centros evitando desplazamientos innecesarios. Por este motivo, algunos de los aspectos analizados no se han estudiado sobre la totalidad de los pacientes, sino sólo sobre aquellos en los que constaban los datos⁴⁷⁷.

^{*}Con tamaños de muestreo pequeños n<200, aplicaremos una corrección de continuidad (Corrección de Yates) 477.

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

El análisis de Kaplan-Meier⁴⁸⁰ 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)⁴⁸⁰.

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^{480} .

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 periodo⁴⁸⁰. La fórmula para calcularlo es compleja e implica álgebra matricial⁴⁸¹, no obstante, casi todos los paquetes estadísticos (incluido el que manejamos en la presente Tesis Doctoral, 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.2.3.- METODOLOGÍA INFORMÁTICA

III.2.3.1.- Hardware

Para todos los trabajos informáticos se ha empleado un ordenador personal Hewlett-Packard Company Intel[®] CoreTM2 Duo CPU E8400, 2.99 GHz, 3.48 GB de RAM y un ordenador portátil MacBook Pro 7.1 Intel[®] CoreTM2 Duo Mac OS X 2.4 GHz, 4 GB de RAM.

III.2.3.2.- Software

III.2.3.2.1.- Texto

La transcripción del presente trabajo se ha realizado mediante el programa de tratamiento de textos Microsoft[®] Office Word 2003 para Windows XP[®] número ID del producto: 73961-640-7472555-57368 y Microsoft[®] Office Word 2008 para Mac[®] número ID del producto: 92726-496-0000007-12558.

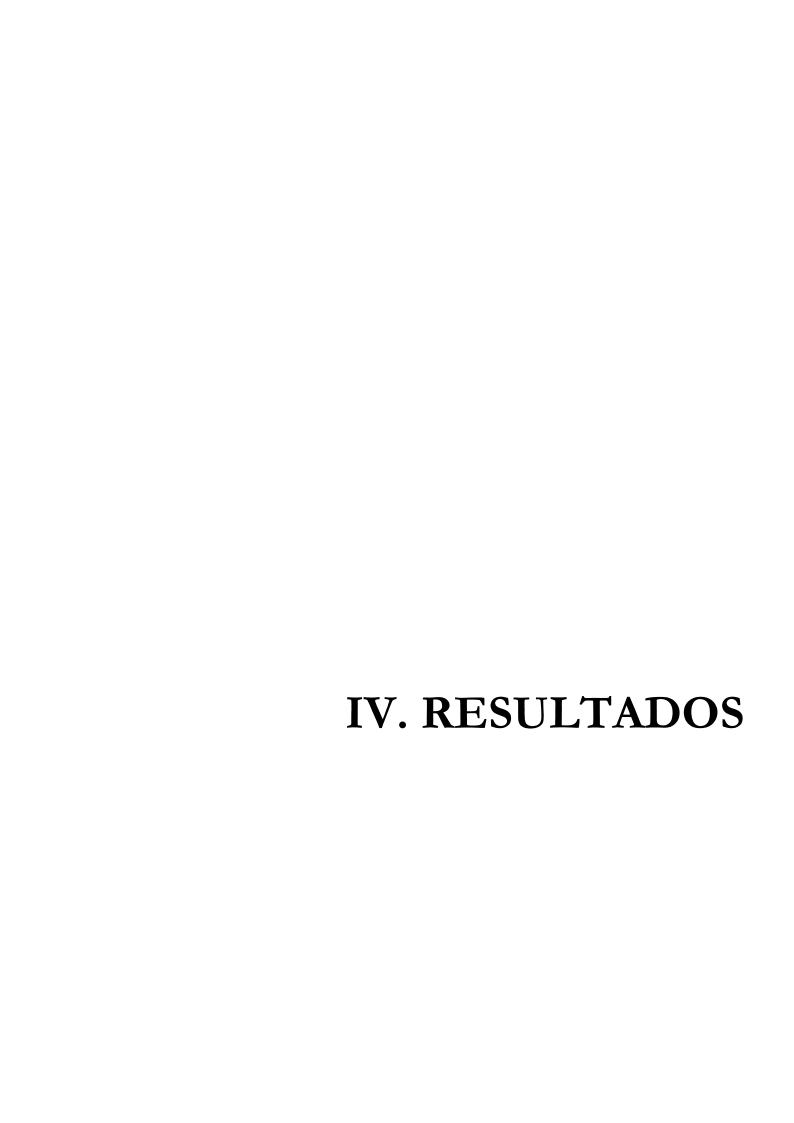
III.2.3.2.2.- Estadística

El trabajo estadístico ha sido realizado con el programa estadístico Statistical Package for the Social Sciences[®] (*SPSS*[®]) versión 15.0 para Windows XP[®]*.

III.2.3.2.3.- Gráficos

Para su confección se ha utilizado el programa de representación gráfica y estadístico Statistical Package for the Social Sciences[®] (*SPSS*[®]) versión 15.0 para Windows XP^{®*} y la base de datos Microsoft[®] Office Excel 2003 para Windows XP[®] número ID del producto: 73961-640-7472555-57368 y Microsoft[®] Office Excel 2008 para Mac[®] número ID del producto: 92726-496-0000007-12558.

^{*}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.



IV.1.- ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA

IV.1.1.- Factores pronósticos preoperatorios. Factores dependientes del paciente y del tumor primario CCR.

	Casos, n (Me±RI)	Casos, n (%)
Factores dependientes del paciente		
T1.1(2.)	250 (64 0440 4)*	
Edad (años)	250 (64.8±10.4)*	
Sexo (n=250) Hombre		154 (61 60/)
riomore Mujer		154 (61.6%) 96 (38.4%)
Riesgo ASA (n=250)		70 (30.470)
ASA 1		0 (0%)
ASA 2		181 (72.4%)
ASA 3		69 (27.6%)
ASA 4		0 (0%)
Factores dependientes del tumor primario CCR		
Localización (=-250)		
Localización (n=250) Colon derecho		62 (24 80/)
Colon terecno Colon transverso		62 (24.8%) 15 (6%)
Colon transverso Colon izquierdo-sigma		15 (46%)
Recto		58 (23.2%)
T CCR (n=245)		30 (23.270)
T1		0 (0%)
T2		42 (17.1%)
Т3		161 (65.7%)
T4		42 (17.1%)
Afección ganglionar (n=245)		` ,
N0		64 (26.1%)
N1		113 (46.1%)
N2		68 (27.8%)
Estadiaje tumoral (n=250)		
Estadio 1		12 (4.8%)
Estadio 2		28 (11.2%)
Estadio 3		82 (32.8%)
Estadio 4		128 (51.2%)
QT adyuvante postolectomía (n=250)		
$N_{ heta}$		142 (56.8%)
Si No. 1	100 (4.24 (4)	108 (43.2%)
Nº de ciclos	108 (4.2±6.1)	
5-FU/Fol (5-FU/AF) (n=108)		16 (14 90/)
No Si		16 (14.8%) 92 (85.2%)
Oxaliplatino (n=108)		72 (63.270)
No		33 (30.5%)
Si		75 (69.5%)
Irinotecan (n=108)		. = (0,10,10)
No		73 (67.6%)
Si		35 (32.4%)
Otros (n=108)		•
$N_{ heta}$		65 (60.2%)
Si		43 (39.8%)
Resultado final (n=97)		
Respuesta completa		35 (36.1%)
Respuesta parcial		52 (53.6%)
No cambios		7 (7.2%)
Progresión tumoral		3 (3.1%)

^{*} 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.1.2.- Factores pronósticos preoperatorios. Factores dependientes de las metástasis hepáticas.

	Casos, n (Me±RI)	Casos, n (%)
Factores preoperatorios dependientes de las MH		
Sincronicidad (n=250)		
N_{θ}		125 (50%)
Si		125 (50%)
Localización MH (n=250)		
Unilateral		143 (57.2%)
Bilateral		107 (42.8%)
CEA al diagnóstico (ng./ml.)	250 (44.5±66)	
Resecabilidad inicial (n=250)		
N_{θ}		95 (38%)
Si		155 (62%)
TC abdominal (n=250)		
No		0 (0%)
Si		250 (100%)
TC torácico (n=250)		
No		0 (0%)
Si		250 (100%)
RM (n=250)		
No		161 (64.4%)
Si		89 (35.6%)
PET (n=250)		440 (500)
No C:		140 (56%)
Si		110 (44%)
QT neoadyuvante prehepatectomía (n=250) N_{θ}		122 (52 90/)
si		132 (52.8%)
N° de ciclos	118 (5.3±7)	118 (47.2%)
5-FU/Fol (5-FU/AF) (n=118)	118 (5.5±7)	
No No		4 (3.4%)
Si		114 (96.6%)
Oxaliplatino (n=118)		111 (20.070)
No No		10 (8.5%)
Si		108 (91.5%)
Irinotecan (n=118)		· ·-··/
Nø		84 (71.2%)
Si		34 (28.8%)
Otros (n=118)		` ,
$N_{ heta}$		57 (48.3%)
Si		61 (51.7%)
Resultado final (n=118)		•
Respuesta completa		6 (5.1%)
Respuesta parcial		101 (85.6%)
No cambios		10 (8.5%)
Progresión tumoral		1 (0.8%)

IV.1.3.- Factores pronósticos intraoperatorios. Factores dependientes de la resección hepática.

	C OF THE	0 (0/)
	Casos, n (Me±RI)	Casos, n (%)
Factores dependientes de la RH		
Recidiva hepática (n=250)		
N_{θ}		179 (71.6%)
Si		71 (28.4%)
Rehepatectomía (n=71)		
N_{θ}		37 (52.1%)
Si		34 (47.9%)
Meses desde colectomía/diagnóstico MH (1ª hepatectomía)	125 (15.9±15.2)	
Meses desde hepatectomía/diagnóstico MH (recidiva hepática)	71 (16.5±11.3)*	
Nº de rehepatectomías	34 (1±0)	
CEA preoperatorio (ng/ml)	250 (28.75±64)	
Transfusión intraoperatoria (n=250)		
N_{θ}		116 (46.4%)
Si		134 (53.6%)
Unidades de transfusión de sangre	250 (1±2)	
Nº segmentos resecados	250 (3±2)	
Nº segmentos resecados (n=250)		
Hepatectomia mayor (≥3 segmentos)		139 (55.6%)
Hepatectomía menor (<3 segmentos)		111 (44.4%)
Nº segmentos resecados (n=250)		00 (44 00/)
Hepatectomía ampliada (≥5 segmentos)		28 (11.2%)
Hepatectomía no ampliada (<5 segmentos)		222 (88.8%)
Resección R0/R1 (n=250)		212 (05 20/)
R0 R1		213 (85.2%)
MHCCR Metacrónicas (n=125)		37 (14.8%)
One stage hepatectomy		123 (98.4%)
Two stage hepatectomy		2 (1.6%)
MHCCR Sincrónicas (n=125)		2 (1.070)
Two stage resection o cirugía secuencial CCR/MHCCR		86 (68.8%)
One stage resection o cirugía combinada CCR/MHCCR		21 (16.8%)
One stage resection o cirugía combinada CCR/MHCCR asociada a two stage hepatectomy		5 (4%)
Reverse Approach o cirugía secuencial inversa MHCCR/CCR		12 (9.6%)
Reverse Approach o cirugía secuencial inversa MHCCR/CCR asociada a two stage hepatectomy		1 (0.8%)
Tipo de tratamiento local (n=250)		` '
Nø		214 (85.6%)
Si		36 (14.4%)
N° MH tratadas con RF	36 (2±1)	
Máximo tamaño MH tratadas con RF (mm.)	36 (15.5±6.5)	

^{*} 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.1.4.- Factores pronósticos postperatorios. Factores dependientes de la respuesta de las MH al tratamiento adyuvante.

	Casos, n (Me±RI) Casos, n (%)
Factores postperatorios dependientes de las MH		
QT adyuvante posthepatectomía (n=240)		
$N_{ heta}$		32 (13.3%)
Si		208 (86.7%)
Nº de ciclos	208 (6±4)	
5-FU/Fol (5-FU/AF) (n=208)		
N_{θ}		2 (1%)
Si		206 (99%)
Oxaliplatino (n=208)		
N_{θ}		38 (18.3%)
Si		170 (81.7%)
Irinotecan (n=208)		
N_{θ}		166 (79.8%)
Si		42 (20.2%)
Otros (n=208)		
N_{θ}		167 (80.3%)
Si		41 (19.7%)

IV.1.5.- Factores pronósticos postperatorios. Factores dependientes de la afectación extrahepática.

	Casos, n (X±DT) Casos, n (%)
Factores dependientes de la afectación extrahepática	
Enfermedad extrahepática (EHD) sincrónica/metacrónica (n=250)	
N_0	161 (64.4%)
Si	89 (35.6%)
Resección enfermedad extrahepática sincrónica/metacrónica (n=89)	, ,
N_{θ}	55 (61.8%)
Si	34 (38.2%)
Sincronicidad enfermedad extrahepática con las MH (n=34)	
N_{θ}	18 (53%)
Si	16 (47%)
Localización EHD operada sincrónica/metacrónica (recidiva operada) (n=34)	
Pulmón	28 (82.4%)
Recurrencia colorrectal	4 (11.8%)
Peritoneo	1 (2.9%)
Ovario	1 (2.9%)
Meses desde hepatectomía/diagnóstico EHD metacrónica	73 (19.4±12.2)

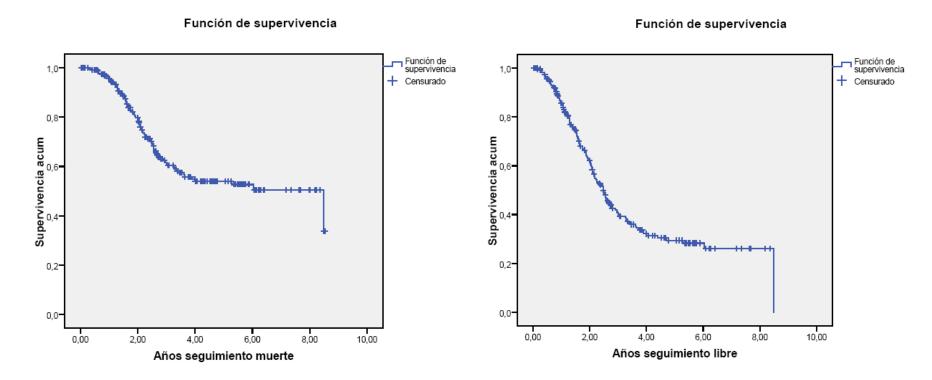
IV.1.6.- Factores pronósticos postperatorios. Factores dependientes del seguimiento postoperatorio.

	Casos, n (Me±RI)	Casos, n (%)
Factores dependientes del seguimiento postoperatorio		
Mortalidad ingreso postoperatorio (Grado V de Clavien y Dindo) (n=250) No Si		243 (97.2%) 7 (2.8%)
Morbilidad ingreso postoperatorio (n=250) No Complicaciones Menores (Grados I-II de Clavien y Dindo) Complicaciones Mayores (Grados III-IV de Clavien y Dindo)		169 (67.6%) 42 (16.8%) 39 (15.6%)
Radiología intervencionista/Reintervención quirúrgica (n=81) No Radiología intervencionista Reintervención quirúrgica Estancia Media (días)	250 (9±7)	55 (67.9%) 18 (22.2%) 8 (9.9%)

IV.2.- CURVAS DE SUPERVIVENCIA O DE KAPLAN-MEIER

(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), Me±RI
Supervivencia actuarial tras la hepatectomía	95.5%	61.7%	54.1%	27.1±33.4 21.1±24.6
Supervivencia libre enfermedad tras la hepatectomía	85.7%	40.6%	29.5%	21.1±24.6



IV.3.- ANÁLISIS UNIVARIANTE (SUPERVIVENCIA POR FACTORES EN NUESTRA SERIE)

IV.3.1.- Análisis Univariante. Factores dependientes del paciente y del CCR.

	Casos, n (%)	Supervivencia 1 año, %	Supervivencia 3 años, %	Supervivencia 5 años, %	p	SLE 1 año, %	SLE 3 años, %	SLE 5 años, %	p
Factores dependientes del paciente									
Edad (años) (n=243)									
<70 años	162 (66.7%)	95.9%	65.6%	58.7%	0.047	87.2%	46.9%	35.4%	0.003
≥70 años	81 (33.3%)	94.7%	53.8%	45%	0.047	82.7%	28%	17.4%	0.003
Sexo (n=243)									
Hombre	150 (61.7%)	96.4%	65.8%	59.2%	0.064	86.3%	42.5%	30.7%	0.358
Mujer	93 (38.3%)	94.1%	55.1%	46.3%	0.001	85%	37.8%	27.1%	0.000
Riesgo ASA (n=243)									
ASA 1-2	179 (73.7%)	95.6%	64.7%	56%	0.221	85.9%	43%	29.6%	0.546
ASA 3-4	64 (26.3%)	95.2%	54%	49.1%		85.3%	34.4%	29.8%	
Factores dependientes del tumor primario CCR									
Localización (n=243)									
Colon	187 (76.9%)	94.8%	55.1%	50.1%		86.6%	35.6%	28.5%	
Recto	56 (23.1%)	98.1%	85.4%	68.8%	0.011	82.6%	58%	33.9%	0.201
T CCR (n=239)	, ,								
T1-T2	39 (16.3%)	97.1%	54.8%	50.5%	0.948	94.4%	42.8%	38.5%	0.101
T3-T4	200 (83.7%)	95.2%	63.2%	54.7%	0.948	84%	40.1%	27.4%	0.101
Afección ganglionar (n=239)									
$N\theta$	62 (25.9%)	96.7%	64.7%	56.1%		86.6%	44.2%	31.7%	
N1	110 (46%)	95.3%	66.4%	57.6%	0.024	85.9%	43.6%	30.1%	0.128
N2	67 (28.1%)	94.9%	48.6%	44.2%		84.6%	30.7%	26.3%	
Estadiaje tumoral (n=243)									
Estadio I-II	38 (15.6%)	94.6%	58.5%	51.4%	0.761	79.7%	42.5%	30.9%	0.686
Estadio III-IV	205 (84.4%)	95.7%	62.4%	54.6%		83.4%	37.8%	28%	
QT adyuvante postcolectomía (n=243)									ļ
No	136 (55.7%)	93.8%	61.2%	57.9%	0.400	84.6%	36.6%	28.7%	0.659
Si	107 (44.3%)	97.2%	62.2%	51.2%		86.9%	44.2%	30.1%	

205

IV.3.2.- Análisis Univariante. Factores dependientes de las MH.

	Casos, n (%)	Supervivencia 1 año, %	Supervivencia 3 años, %	Supervivencia 5 años, %	p	SLE 1 año, %	SLE 3 años, %	SLE 5 años, %	p
Factores dependientes de las MH									
Sincronicidad (n=243)									
N_{θ}	122 (50.2%)	96.7%	63.1%	53.9%	0.955	87.5%	44.6%	32.2%	0.223
Si	121 (49.8%)	94%	59.6%	55.1%	0.955	83.6%	34.6%	25.6%	0.223
MHCCR Metacrónicas (n=243)									
One stage hepatectomy									
N_{θ}	123 (50.6%)	94.1%	60.7%	56.5%	0.737	82.9%	35.2%	26.6%	0.253
Si	120 (49.4)	96.6%	63.5%	52.9%	0.757	88.1%	44.5%	31.8%	0.233
MHCCR Sincrónicas (n=243)									
Two stage resection o cirugia secuencial CCR/MHCCR									
N_{θ}	158 (65%)	96.6%	66.4%	55.2%	0.607	86.8%	45.4%	32.4%	0.116
Si	85 (35%)	93.5%	55.2%	52.6%		83.7%	31.7%	24.2%	0.110
One stage resection o cirugía combinada CCR/MHCCR									
(incluida One stage resection o cirugía combinada CCR/MHCCR asociada a two stage hepatectomy)									
N_{θ}	217 (89.3%)	95.6%	61.1%	54.1%	0.917	86.1%	40.8%	30.1%	0.605
Si	26 (10.7%)	93.8%	78.1%	52.1%		81.1%	36%	22%	3.003
Localización MH (n=243)									
Unilateral	139 (57.2%)	95.4%	64.1%	55.7%	0.453	87.1%	44.1%	30.5%	0.178
Bilateral .	104 (42.8%)	95.6%	58%	52%		83.8%	35.5%	28.7%	
CEA al diagnóstico (ng/ml) (n=243)		05.00/	(2.20/	= 4 < 0 /		06.007	44.407	2007	
<200 ng/ml	234 (96.3%)	95.8%	62.3%	54.6%	0.201	86.8%	41.4%	30%	0.034
≥200 ng/ml	9 (3.7%)	90.9%	49.7%			64.8%	27%	27%	
Resecabilidad inicial (n=243)	00 (27 10/)	90.6%	50.9%	45.9%		81.7%	30.2%	25.5%	
No Si	90 (37.1%)	90.6% 98%	50.9% 67.3%	45.9% 58.3%	0.022	81.7% 87.8%	30.2% 46%	25.5% 31.6%	0.075
	153 (62.9%)	20 / 0	07.370	36.370		07.070	40 / 0	31.070	
Meses desde colectomía/diagnóstico MH (hepatectomía) (n=122) < 30 meses	101 (82.8%)	96%	56.6%	46.4%		86.8%	38%	27%	
<50 meses ≥30 meses	21 (17.2%)	95.2%	90.2%	84.2%	0.007	90.5%	71.4%	52.9%	0.020
QT neoadyuvante prehepatectomía (n=243)	21 (17.270)	93.4/0	70.270	07.2/0		70.570	/1.7/0	34.7/0	
Vo	129 (53.5%)	96.4%	67.9%	57.4%		88.6%	47.5%	33.3%	
Si	114 (46.5%)	91.9%	54.1%	50.4%	0.104	82.2%	32.5%	25.3%	0.049
QT adyuvante posthepatectomía (n=233)	117 (70.570)	,,,,,	J 11274	50.170		02.270	32.070	201070	
No	25 (10.7%)	84%	52.4%	47.6%		80%	32.3%	27.7%	
Si	208 (86.7%)	97%	63.1%	54.9%	0.071	86.4%	41.8%	29.5%	0.204

IV.3.3.- Análisis Univariante. Factores dependientes de la resección hepática.

	Casos, n (%)	Supervivencia 1 año, %	Supervivencia 3 años, %	Supervivencia 5 años, %	p	SLE 1 año, %	SLE 3 años, %	SLE 5 años, %	p
Factores dependientes de la RH									
CEA preoperatorio (ng./ml.) (n=243)									
<200 ng/ml ≥200 ng/ml	234 (96.3%) 9 (3.7%)	95.8% 87.5%	62.5% 38.9%	55.5% 0%	0.015	87% 51.9%	41.7% 13%	30.8% 0%	0.001
N° segmentos resecados (n=243)	(3.770)								
Hepatectomia menor (< 3 segmentos)	108 (44.4%)	97.1%	64.1%	51.1%	0.700	91.2%	40.7%	24.2%	0.800
Hepatectomia mayor (≥ 3 segmentos)	135 (55.6%)	94.2%	60%	57.4%	0.700	81.2%	40.4%	33.4%	
Tratamiento local con RF (n=243)									
N_{θ}	207 (85.2%)	95.2%	62.7%	55.1%	0.383	84.1%	39.4%	27.3%	0.425
Si	36 (14.8%)	97.2%	56.8%	49.2%	0,000	94.1%	45.8%	38.8%	01128
Transfusión intraoperatoria (n=243)									
N_{θ}	115 (47.3%)	96%	53.4%	43.9%	0.214	83.6%	34.1%	20.5%	0.634
Si	128 (52.7%)	95.1%	66.6%	60.6%		82.9%	42.4%	34.3%	
Resección R0/R1 (n=243)		05.20/	(2.20/	E4.60/		07.00/	420/	20.50/	
RO	207 (85.2%)	95.3%	62.3%	54.6%	0.806	87.9% 73%	43%	30.5% 22.2%	0.051
R1	36 (14.8%)	97.1%	57.3%	50.2%		/376	26.6%	22.270	
Morbilidad ingreso postoperatorio (n=243) N_{θ}	168 (69.1%)	97.4%	66.7%	59.8%		66.4%	46.3%	35.5%	
100 Complicaciones Menores (Grados I-II de Clavien y Dindo)	42 (17.3%)	96.8%	75.1%	69.7%	0.006	86.7%	44.2%	39.3%	0.021
Complicaciones Mayores (Grados III-IV de Clavien y Dindo)	33 (13.6%)	87.1%	37%	27.1%		82.2%	19.7%	10.2%	

Irene Molinos Arruebo
RESULTADOS

IV.3.4.- Análisis Univariante. Factores dependientes de la afectación extrahepática y del seguimiento.

	Casos, n (%)	Supervivencia 1 año, %	Supervivencia 3 años, %	Supervivencia 5 años, %	p	SLE 1 año, %	SLE 3 años, %	SLE 5 años, %	p
Factores dependientes de la afectación extrahepática y del seguimiento									
EHD sincrónica/metacrónica (recidiva extrahepática operada o no) muestra global (n=243)									l!
$N_{ heta}$	154 (63.4%)	95.5%	84.4%	76.3%	0.001	86.7%	60.7%	55.6%	0.001
Si	89 (36.6%)	94.3%	37.5%	26.8%	0.001	84%	15.9%	1.2%	0.001
Resección EHD sincrónica/metacrónica muestra global sin EHD (n=188)									
N_{θ}	154 (81.9%)	95.5%	84.4%	76.3%	0.114	86.7%	60.7%	55.6%	0.001
Si	34 (18.1%)	96.7%	71.6%	59%	0.114	85.1%	25.3%	3.6%	0.001
Resección EHD sincrónica/metacrónica muestra EHD (n=89)									
N_{θ}	55 (61.8%)	89.6%	22.2%	10.2%	0.001				
Si	34 (38.2%)	96.7%	71.6%	59%	0.001				
Sincronicidad enfermedad extrahepática con las MH (n=34)									
N_{θ}	18 (53%)	94.5%	35.2%	24.4%	0.446				
Si	16 (47%)	93.3%	53.3%	42.7%	0.440				
Localización EHD operada sincrónica/metacrónica (recidiva extrahepática operada) (n=34)									
Pulmón	28 (82.4%)	95.8%	82.5%	67%		85.4%	27.6%	4.6%	
Recurrencia colorrectal	4 (11.7%)	80%	80%	60%	0.001	80%	40%	0%	0.627
Peritoneo (incluida localización ovárica)	2 (5.9%)	92%	8.7%	0%		83.3%	0%	0%	
Meses desde hepatectomía/diagnóstico EHD (recidiva extrahepática operada o no) (n=73)									
<30 meses	29 (39.7%)	90.9%	28.4%	24.9%	0.009	74.7%	5.5%	2.7%	0.001
≥30 meses	44 (60.3%)	97.7%	45.9%	30.7%	0.009	93.2%	25%	2.3%	0.001
Recidiva hepática muestra global (n=243)									
N_{θ}	172 (70.8%)	97.4%	66.2%	61.3%		93.6%	56.9%	46.4%	
Si	71 (29.2%)	91.5%	53.2%	40.7%	0.004	69%	12.7%	2.8%	0.001
Rehepatectomía muestra global sin recidiva hepática (n=206)									
N_{θ}	172 (83.5%)	97.4%	66.2%	61.3%		93.6%	56.9%	46.4%	
Si	34 (16.5%)	97.1%	76.9%	63.8%	0.672	73.5%	14.7%	2.9%	0.001
Rehepatectomía muestra recidiva hepática (n=71)									
No	37 (52.1%)	80.3%	27.7%	19.8%	0.001				
Si	34 (47.9%)	97.1%	76.9%	63.8%	0.001				
Meses desde hepatectomía/diagnóstico MH (recidiva hepática) (n=71)									
<12 meses	32 (45.1%)	80.9%	38.4%	38.4%	0.019	82.5%	40.5%	27%	0.471
≥12 meses	39 (54.9%)	97.4%	64.9%	46.3%	0.019	90%	48%	34.9%	0.4/1

Irene Molinos Arruebo

RESULTADOS

IV.4.- ANÁLISIS MULTIVARIANTE

Análisis Multivariante (Modelo de regresión de Cox) (n=243)

FACTOR PRONÓSTICO	Favorable vs No Favorable	HR*	IC _{95%} *	p
Supervivencia actuarial				
Edad	<70 años vs ?70 años	1.469	1.033-2.311	0.047
Localización CCR primario	Recto vs Colon	2.026	1.060-3.873	0.033
Invasión ganglionar CCR primario	N2 vs N0-N1	1.508	1.037-2.428	0.040
Resecabilidad inicial	Sí vs No	1.782	1.136-2.797	0.012
Supervivencia libre de enfermedad				
Edad	<70 años vs ?70 años	1.913	1.340-2.731	0.001
CEA preoperatorio	<200 ng/ml vs ?200 ng/ml	4.551	2.193-9.446	0.001
QT neoadyuvante	No vs Sí	1.472	1.031-2.102	0.033
Margen de resección	R0 vs R1	1.498	1.034-2.404	0.044

*HR: Hazard ratio; IC_{95%}: Intervalo de confianza del 95%.

Irene Molinos Arruebo

IV.5.- ESTADÍSTICA INFERENCIAL

IV.5.1.- Estadística inferencial. Variables comparadas en relación a la morbilidad.

VARIABLES COMPARADAS EN RELACIÓN A LA MORBILIDAD	p
Resecciones mayores (≥3 segmentos) vs Morbilidad postoperatoria	0.058
Resecciones ampliadas (≥5 segmentos) vs Morbilidad postoperatoria	0.092
QT neoadyuvante vs Morbilidad postoperatoria	0.141
Estancia media (≥15 días) vs Morbilidad postoperatoria	0.001
Estancia media (≥15 días) vs Complicaciones menores (I-II)	0.001
Transfusión intra/postoperatoria vs Morbilidad postoperatoria	0.040
Riesgo ASA (3-4) vs Morbilidad postoperatoria	0.160
Edad (≥70 años) vs Morbilidad postoperatoria	0.823
Sexo vs Morbilidad postoperatoria	0.598
Localización bilateral de las MH vs Morbilidad postoperatoria	0.716
Sincronicidad MH/CCR vs Morbilidad postoperatoria	0.224

Irene Molinos Arruebo

IV.5.2.- Estadística inferencial. Variables comparadas en relación a la mortalidad.

VARIABLES COMPARADAS EN RELACIÓN A LA MORTALIDAD	p
Morbilidad postoperatoria vs Mortalidad postoperatoria	0.002
Complicaciones Mayores (III-IV) vs Mortalidad postoperatoria	0.001
Complicaciones menores (I-II) vs Mortalidad postoperatoria	0.228
Resecciones mayores (≥3 segmentos) vs Mortalidad postoperatoria	0.934
Resecciones ampliadas (≥5 segmentos) vs Mortalidad postoperatoria	0.139
QT neoadyuvante vs Mortalidad postoperatoria	0.200
Transfusión intra/postoperatoria vs Mortalidad postoperatoria	0.084
Riesgo ASA (3-4) vs Mortalidad postoperatoria	0.009
Edad (≥70 años) vs Mortalidad postoperatoria	0.559
Sexo vs Mortalidad postoperatoria	0.806
Localización bilateral de las MH vs Mortalidad postoperatoria	0.998
Sincronicidad MH/CCR vs Mortalidad postoperatoria	0.701

Irene Molinos Arruebo RESULTADOS

IV.5.3.- Estadística inferencial. Variables comparadas en la serie.

VARIABLES COMPARADAS EN LA SERIE	p
Localización del CCR (colon vs recto) vs Número ganglios invadidos CCR-N2 (≥4 ganglios)	0.439
QT neoadyuvante vs Resecciones mayores (≥3 segmentos)	0.001
QT neoadyuvante vs Resecciones ampliadas (≥5 segmentos)	0.061
QT neoadyuvante vs Estancia media (≥15 días)	0.802
QT neoadyuvante vs Número ciclos (>6 ciclos)	0.001
Transfusión intra/postoperatoria vs Resecciones mayores (≥3 segmentos)	0.015
Transfusión intra/postoperatoria vs Resecciones ampliadas (≥5 segmentos)	0.001
Transfusión intra/postoperatoria vs QT neoadyuvante	0.009
Riesgo ASA (3-4) vs Estancia media (≥15 días)	0.100
Riesgo ASA (3-4) vs Edad (≥70 años)	0.001
Riesgo ASA (3-4) vs Transfusión intra/postoperatoria	0.773
Localización bilateral de las MH vs QT neoadyuvante	0.010
Localización bilateral de las MH vs Resecciones mayores (≥3 segmentos)	0.001
Localización bilateral de las MH vs Resecciones R1	0.001
Localización bilateral de las MH vs Estancia media (≥15 días)	0.868
Localización bilateral de las MH vs Transfusión intra/postoperatoria	0.928
Sincronicidad MH/CCR vs QT neoadyuvante	0.001
Sincronicidad MH/CCR vs Resecciones mayores (≥3 segmentos)	0.001
Sincronicidad MH/CCR vs Resecciones R1	0.109
Sincronicidad MH/CCR vs Estancia media (≥15 días)	0.879
Sincronicidad MH/CCR vs Transfusión intra/postoperatoria	0.999

212

Irene Molinos Arruebo

IV.5.4.- Estadística inferencial. Variables comparadas según el tipo de resección en las MH sincrónicas.

VARIABLES COMPARADAS SEGÚN EL TIPO DE RESECCIÓN EN LAS MH SINCRÓNICAS	p
Sincronicidad MH/CCR (One stage resection vs Two stage resection) vs Morbilidad postoperatoria	0.538
Sincronicidad MH/CCR (One stage resection vs Two stage resection) vs Mortalidad postoperatoria	0.483
Sincronicidad MH/CCR (One stage resection vs Two stage resection) vs Localización del CCR (colon vs recto)	0.440
Sincronicidad MH/CCR (One stage resection vs Two stage resection) vs Sexo	0.475
Sincronicidad MH/CCR (One stage resection vs Two stage resection) vs Edad (≥70 años)	0.906
Sincronicidad MH/CCR (One stage resection vs Two stage resection) vs Localización de las MH (uni vs bilobar)	0.401
Sincronicidad MH/CCR (One stage resection vs Two stage resection) vs QT neoadyuvante	0.139
Sincronicidad MH/CCR (One stage resection vs Two stage resection) vs Resecciones mayores (≥3 segmentos)	0.039
Sincronicidad MH/CCR (One stage resection vs Two stage resection) vs Resecciones R1	0.934
Sincronicidad MH/CCR (One stage resection vs Two stage resection) vs Estancia media (≥15 días)	0.025
Sincronicidad MH/CCR (One stage resection vs Two stage resection) vs Transfusión intra/postoperatoria	0.034



V.1.- SOBRE EL MATERIAL Y EL MÉTODO EMPLEADO

El comportamiento biológico y clínico de las MHCCR ha condicionado que los resultados de su resección quirúrgica sean menos pesimistas que en otros tumores sólidos⁵³, por lo que algunos grupos consideraron, desde los años sesenta¹, el tratamiento quirúrgico de esta enfermedad. En la década de los noventa ya se publicaron series de pacientes con MHCCR sometidos a resección hepática, obteniendo cifras de supervivencia a 5 años del 25-40% y con una mortalidad inferior al 5%^{3-8,53}. Sin embargo, en nuestro centro de trabajo, se realizaron muy pocas resecciones hepáticas hasta el año 2004. A partir de entonces, en base a los buenos resultados publicados por otros grupos pioneros en España^{50,57}, se ha valorado, por parte de oncólogos y cirujanos, esta posibilidad terapéutica y, adoptando una política de trabajo en equipo multidisciplinar con diferentes centros de la Comunidad Aragonesa, se ha conseguido una progresión geométrica en el número de MH resecadas.

Actualmente hay gran interés en el impacto que tienen la especialización y la agrupación de casos sobre los resultados quirúrgicos de ciertas afecciones y se ha preconizado la centralización^{28, 50, 51, 55, 58, 99} de algunas patologías, entre ellas la cirugía hepática, en determinados centros. En este sentido, nuestro centro es un hospital de referencia de tercer nivel que posee la experiencia y la infraestructura necesarias para realizar resecciones hepáticas cumpliendo y mejorando los estándares establecidos^{28, 50, 51, 55, 58}.

Según la mayoría de los autores^{16, 28, 50, 51, 53, 54, 57, 60, 69}, sólo un equipo multidisciplinar descartará la resecabilidad de las MHCCR. En este sentido, en nuestro centro se realiza una reunión multidisciplinar semanal del comité de tumores del área HBP con integrantes de diferentes servicios del hospital.

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 de 8 años evaluando qué factores pronósticos perioperatorios 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^{27, 68}. 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 morbimortalidad 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 250 pacientes intervenidos quirúrgicamente de 292 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 45†.

Este mismo proceso prospectivo de recopilación de datos y su posterior análisis estadístico retrospectivo es el que siguen la mayoría de los autores^{2-48, 50-51, 53-57, 163}, 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^{4, 5, 8, 10, 12, 20, 22, 25, 28, 31, 32, 35, 37, 40, 42, 44, 46}, sobre todo si lo comparamos con estudios multicéntricos^{5, 30, 34, 38, 48, 155, 156}. No obstante, nuestra serie posee un tamaño similar a las de otros autores^{2, 7, 9, 15-19} y es superior al de los estudios de otros centros^{3, 6, 11, 13, 14, 21, 23, 24, 26, 27, 29, 33, 36, 39, 41, 43, 47}

Nuestro grupo considera que para evaluar la aplicabilidad general de las conclusiones de los distintos estudios sobre los factores pronósticos en los pacientes con CCR y MH, es necesaria la validación externa (no sólo la interna) de todos ellos. El valor clínico de estos factores pronósticos puede verse en cierta forma sesgado, por lo que pensamos que la realización de estudios multicéntricos como el de Nordlinger et al⁵, Cummings et al³⁰, Abdalla et al³⁴, Zakaria et al³⁸, LiverMetSurvey^{®48*}, Minagawa et al¹⁵⁵ y Yamaguchi et al¹⁵⁶ es útil para minimizar estos sesgos. Desde nuestro punto de vista, es recomendable la creación de Registros de Metástasis que permitan un control de calidad en cada una de las fases del procedimiento, siendo el nexo de unión entre los diferentes especialistas implicados en el tratamiento de estos pacientes. En este sentido y desde que comenzamos en 2004, hemos participado en la adhesión de nuestros datos a otros registros, aportando progresivamente todos los resultados obtenidos de nuestro estudio al registro internacional LiverMetSurvey[®].

-

[†] Borrego-Estella VM, Hörndler C, Molinos I, Ramia JM, Esarte JM, Serrablo A. Histology and inmunohistochemical analysis in patients with liver metastases for colorectal cancer based on tissue microarrays. Journal of GHR. 2012; 1: 294-301.

^{*}LiverMetsurvey® international registry of liver metastases of colorectal cancer, es un registro internacional con más de 17500 pacientes intervenidos de MHCCR en más de 380 centros coordinado por el Prof. Dr. D. René Adam del Hepato-Biliary-Centre, Hospital Paul Brousse, Villejuif, Paris, Francia. https://www.livermetsurvey.org/

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^{4, 5, 10, 29} aunque algunos autores no reflejan las mejoras quirúrgicas y perioperatorias que se han conseguido en estos años^{43, 54}. Una ventaja de nuestro estudio es que los datos que presentamos son recientes, ya que hemos comprobado que en la literatura hay pocos estudios recientes que se basen exclusivamente en pacientes tratados a partir del año 2000 con el uso de nuevas líneas de QT^{10, 15, 29, 396}. En este sentido, hemos comparado los resultados obtenidos con los de otros autores sin diseñar en nuestro estudio dos cohortes históricas²⁹ (en función del año de aprobación e introducción en sus respectivos centros de la QT "moderna" basada en regímenes de Irinotecan o/y Oxaliplatino) tal y como han realizado otros grupos como los del Hospital Clínic de Marti et al⁴³, del Memorial Sloan-Kettering Cancer Center de House et al⁴⁴, del Hospital Paul Brousse de Haas et al⁶⁸ y del Johns Hopkins Hospital de Choti et al¹⁸.

No obstante, 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 (8 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 centro⁶⁸.

Nosotros, al igual que otros grupos⁵³⁻⁵⁶ de trabajo, no hemos utilizado escalas o scores pronósticos^{10, 52-56, 133, 159-161} para la toma de decisión quirúrgica porque pensamos que su utilidad y su generalización es cuestionable^{133, 159-161} por diferentes razones: los factores pronósticos incluidos en ellos dependen de cada centro hospitalario (como los esquemas de QT neo y adyuvante^{52, 133, 159-161}), se estratifican los factores pronósticos utilizando puntos de corte diferentes (edad, número y tamaño MH), están basados exclusivamente en características clinicopatológicas sin tener en cuenta la biología tumoral, son unicéntricos y generalmente retrospectivos (con pacientes tratados hace más de 20 años sin tener en cuenta los avances de los últimos años en cirugía, oncología, y radiología intervencionista).

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

Primero, como se puede apreciar en la relación de pacientes incluidos en el estudio, todos los datos de las historias clínicas no siempre se han podido obtener, por lo que lógicamente algunas de las variables analizadas no se han estudiado sobre la totalidad de los pacientes, sino sólo sobre aquellos en los que ese dato se había podido recoger.

Al igual que otros autores reflejan en sus trabajos⁴⁴, hemos tenido dificultades puntuales para conseguir los datos de algunos pacientes en seguimiento por el servicio de Oncología de otros centros hospitalarios, sobre todo respecto a los datos del tratamiento con QT adyuvante a la colectomía y a la hepatectomía.

Por este motivo, sería interesante instaurar en próximos años en nuestra Comunidad Autónoma una historia clínica digital⁴⁸² como la planteada por el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad[‡] que permitiese el acceso a los distintos especialistas del equipo multidisciplinar evitando desplazamientos innecesarios a los pacientes a nuestro centro y la duplicidad de consultas ambulatorias.

Segundo, hemos analizado las curvas de supervivencia Kaplan-Meier⁴⁸⁰ de la serie global y por factores para obtener cifras de supervivencia actuarial a 1-3-5 años^{2-48, 53-57, 68, 78, 137-142, 144-158, 256-258, 265-268, 271-274, 285, 294-308, 320-344, 384-419} y supervivencia libre enfermedad a 1-3-5 años tras la hepatectomía^{2-48, 53-57, 68, 78, 137-142, 144-158, 256-258, 265-268, 271-274, 285, 294-308, 320-344}, tal y como realizan otros grupos según la literatura revisada. Se han excluido del análisis estadístico a largo plazo en relación a cifras de supervivencia global y libre de enfermedad, los 7 pacientes que fallecieron en el postoperatorio inmediato (90 días siguientes a la primera hepatectomía^{68, 226, 298, 305, 307, 326, 334, 344, 385, 469}), en consonancia con otros autores^{37, 56}. Sin embargo, estos 7 pacientes sí se han tenido en cuenta para conformar la estadística descriptiva de la totalidad de la serie y a la hora de valorar la influencia de los factores analizados sobre los resultados a corto plazo tanto de morbilidad como de mortalidad postoperatoria.

http://www.msc.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/docs/HCDSNS Castellano.pdf

[‡] La Historia Clínica Digital del Sistema Nacional de Salud (HCDSNS) tiene como finalidad garantizar a ciudadanos y profesionales sanitarios el acceso a la documentación clínica más relevante para la atención sanitaria de cada paciente. Se incluye documentación que se encuentre disponible en soporte electrónico en cualquier lugar del SNS, asegurando a los ciudadanos que la consulta de sus datos queda restringida a quien esté autorizado para ello.

V.2.- SOBRE LOS RESULTADOS

Desde los años 60¹ hasta la actualidad se han intervenido quirúrgicamente gran cantidad pacientes con MHCCR, obteniéndose cifras de supervivencia global a los 5 años de la cirugía de un 20-58%²-49 y a los 10 años de un 16-36%, así como una supervivencia libre de enfermedad a los 5 años del 17-35%²-48. La morbimortalidad ha descendido de forma importante hasta cifras de mortalidad inferiores al 5% y morbilidad por debajo del 20% en centros con gran casuística²9, 43, 49-55 como es el nuestro. En la actualidad, existe suficiente experiencia como para considerar la resección hepática el tratamiento de elección o gold standard de las MHCCR, ya que es el único con capacidad de aumentar la supervivencia a largo plazo en estos pacientes e incluso conseguir su curación⁴3, ⁴9-67. Esa misma experiencia demuestra que la cirugía es un tratamiento eficaz y seguro con escasa morbimortalidad⁵0, 57 y ha demostrado ser el tratamiento ideal para esta patología⁵0, 57.

Con el fin de aumentar el número de pacientes que se beneficiarían del tratamiento quirúrgico, nuestro grupo multidisciplinar, en consonancia con otros centros^{28, 50, 51, 57-60, 68, 69, 133}, ha realizado a lo largo de la última década un cambio en los criterios clásicos de selección de los pacientes con MHCCR, evolucionando hacia unos criterios menos restrictivos y más ampliados con el objetivo de rescatar y convertir en resecables algunas lesiones que inicialmente no lo eran. Dado que la resección hepática es el único tratamiento disponible con intención potencialmente curativa, avalados por los resultados de otros grupos^{16, 28, 46, 50, 51, 53, 57, 60, 67, 68, 133}, consideramos la opción de realizar una hepatectomía en cualquier paciente (sin contraindicación para una cirugía mayor por comorbilidad asociada) en el que sea posible extirpar toda la enfermedad neoplásica con un margen libre de tumor y respetando suficiente volumen/reserva funcional del parénquima hepático remanente.

Nuestro grupo ha intentado sistemáticamente aumentar las opciones de resecabilidad de los pacientes y, en consonancia con otros autores^{16, 28, 43, 50-53, 54, 55, 57-61, 63, 65-69}, se han desarrollado nuevas técnicas y estrategias. Una de las causas del aumento del número de pacientes con opciones de resección quirúrgica se basa en el uso de nuevas líneas de QT, con capacidad de disminuir el tamaño tumoral y así convertir lesiones inicialmente irresecables en resecables^{46, 47, 55, 68, 184, 195}. Si la disminución del tamaño tumoral tras la administración de QT no es suficiente para que pueda llevarse a cabo el tratamiento quirúrgico, disponemos de varias técnicas como la embolización portal^{68, 245, 256}, la hepatectomía en dos tiempos^{47, 55, 66, 68, 294, 296}, etc., que tenemos siempre en consideración con el objetivo de aumentar el número de pacientes candidatos a resección⁶⁸.

V.2.1.- SOBRE LA SUPERVIVENCIA A LARGO PLAZO Y LA MORBIMORTALIDAD

En nuestro estudio, todas las laparotomías se realizaron con intención potencialmente curativa y la resección hepática sólo se consideró en los casos en los que a priori, era factible una resección intra o/y extrahepática de las metástasis. En consonancia con otros grupos⁵⁰, se han excluido del estudio 10 pacientes en los que tras realizar la laparotomía se evidenció carcinomatosis peritoneal y no se realizó ningún tipo de RH por lo que el índice de resecabilidad de nuestra serie ha sido del 96%. Esta cifra es superior a la de otros grupos nacionales como el de López-Andújar et al⁵³ (resecabilidad del 86%), Figueras et al⁵⁰ (resecabilidad del 91.3%) y Martí et al⁴³ (resecabilidad del 80%).

En nuestra serie de 250 pacientes sometidos a resección, los resultados de supervivencia a largo plazo han sido: supervivencia actuarial general a 1, 3 y 5 años del 95.5, el 61.7 y el 54.1% y supervivencia actuarial libre de enfermedad para los mismos períodos del 85.7, el 40.6 y el 29.5% respectivamente, lo que puede compararse de forma positiva con las series de pacientes de otros centros de referencia de cirugía hepática^{3-20, 53, 54}. Estas cifras favorables de supervivencia junto con una mortalidad del 2.8%, cifra inferior al 5% considerada como aceptable en la mayoría de las series^{3-20, 29, 53, 57, 68, 163, 404}, justifican en la actualidad un abordaje quirúrgico agresivo en nuestros pacientes con MHCCR⁴⁴. En este sentido, incluso autores como Karoui et al⁴⁸³ y Tamandl et al²⁹ han descrito series de pacientes en un periodo de 5 años sin mortalidad postoperatoria y con cifras bajas de morbilidad.

El descenso de la morbimortalidad en las resecciones hepáticas ha sido un factor importante para el gran desarrollo acaecido en el tratamiento quirúrgico de las MHCCR. En la actualidad, para estar en consonancia con los resultados de los centros de referencia, las cifras de mortalidad y morbilidad deben ser inferiores al 5% y al 20% respectivamente, aunque esta última es un concepto no unificado en las diferentes series, pero puede servir como referencia^{3-20, 53}. En este sentido, las cifras de morbilidad postoperatoria de entre el 22% y el 45% tras la resección hepática se han descrito en varias series con gran número de pacientes^{68, 163}. Sin embargo, la mayoría de estos trabajos se basan en una muestra muy heterogénea, incluyendo patología benigna y maligna como indicación para la resección hepática y perfiles de pacientes muy diferentes. Si tenemos en cuenta sólo los pacientes sometidos a resección hepática por MHCCR, que es actualmente una de las indicaciones más importantes para la cirugía hepática, los estudios publicados han obtenido cifras de morbilidad a 30 días del 16% al 41% 4, 10, 18, 29, 40, 68, 152.

Nuestra cifra de morbilidad postoperatoria del 32.4% está en consonancia con la de otros grupos^{10, 16, 17, 20, 30, 47}, sin embargo, ha sido superior a la obtenida por otros autores^{4, 8, 9, 12, 14, 18, 26, 29, 34, 40, 48}. Esto puede deberse al hecho de que nuestro hospital, al ser un centro de referencia, es al que se derivan pacientes más complejos⁶⁸ y a que el abordaje multidisciplinar que llevamos a cabo es cada vez es más agresivo^{29, 68} (en la mayoría de los pacientes la aplicación de QT ha precedido a la resección hepática).

Otro factor importante es el periodo de tiempo que se ha determinado para definir la morbilidad y mortalidad perioperatoria. En nuestro estudio, hemos considerado un periodo de 90 días tras la resección hepática⁶⁸. Sin embargo, en la literatura revisada, se considera con frecuencia un periodo de 30 días tras la cirugía, lo que podría explicar que nuestros datos de morbilidad postoperatoria sean algo superiores a los obtenidos por otros autores^{68, 226, 298, 305, 307, 326, 333, 334, 344, 385, 469}. Mullen et al⁴⁶⁹ han observado recientemente un aumento de un 47% en las cifras de mortalidad al comparar los datos obtenidos a los 30 días y a los 90 días del postoperatorio, además han concluido que considerando un periodo de 30 días se puede subestimar el verdadero riesgo de la cirugía hepática mayor⁶⁸. Las complicaciones postoperatorias se han definido según la clasificación de Clavien y Dindo en 2004⁴⁷⁰ y 2009⁴⁷¹.

Una limitación de nuestro estudio podría ser la propia estratificación de las complicaciones postoperatorias en función de la clasificación de Clavien y Dindo de forma restrospectiva. Sin embargo, pensamos que esta forma de clasificación, aunque sea retrospectiva, es bastante precisa, ya que se basa en las consecuencias terapéuticas derivadas de la complicación. Además, nuestro estudio es uno de los primeros^{68, 298, 306} en aportar resultados a corto y largo plazo tras la hepatectomía por MHCCR basándose en la clasificación de Clavien y Dindo en relación con los cambios en los criterios de resecabilidad.

De los pacientes que tuvieron algún tipo de morbilidad postoperatoria (en total 81/250 pacientes, 32.4%), 42/250 pacientes (16.8%) han sido complicaciones menores (grados I-II de Clavien y Dindo⁴⁷¹) y 39/250 pacientes (15.6%) sufrieron complicaciones mayores (grados III-IV de Clavien y Dindo⁴⁷¹).

En consonancia con los resultados de diferentes grupos^{68, 484, 485}, la morbilidad postoperatoria gravada por complicaciones mayores (grados III-IV de Clavien y Dindo⁴⁷¹) ha sido un factor de mal pronóstico en nuestra serie al influir sobre la supervivencia de estos pacientes a 1, 3 y 5 años (87.1, 37% y 27.1%) en comparación con los pacientes sin morbilidad postoperatoria (97.4, 66.7% y 59.8%) o con los que tuvieron complicaciones menores grados I-II (96.8, 75.1% y

69.7%) (p=0.006). Estas diferencias han resultado significativas también en cuanto a la supervivencia libre de enfermedad o recurrencia de la enfermedad al comparar entre sí el grupo con complicaciones mayores grados III-IV con los que pacientes sin morbilidad postoperatoria o con complicaciones menores grados I-II a 3 años (19.7% vs 46.3% y 44.2%) y a 5 años (10.2% vs 35.5% y 39.3% respectivamente) (p=0.021). Otros grupos como el de Tamandl et al²⁹, no encuentran diferencias en cuanto a la influencia de la morbilidad postoperatoria sobre la supervivencia o la recurrencia de la enfermedad. No obstante, tanto Tamandl et al²⁹ como de Haas et al⁶⁸, parecen estar de acuerdo con nosotros en que para mejorar los resultados a largo plazo se debe disminuir la incidencia de complicaciones postoperatorias significativas.

Tal y como apuntan diferentes autores⁶⁸, las complicaciones mayores están intimamente relacionadas con la mortalidad, y así se ha demostrado en nuestra serie (p=0.001). Las causas de los fallecimientos (grado V de la clasificación de Clavien y Dindo⁴⁷¹) (7/250 pacientes, 2.8%) fueron: 3 FMO (grado IVb), dos de los cuales dos tuvieron lugar durante el primer día postoperatorio (uno de los pacientes se sometió a reintervención previa por sangrado postoperatorio el mismo día de la hepatectomía) y el tercero tuvo lugar al quinto día postoperatorio, 1 insuficiencia hepática (grado IVa) tras 21 días de ingreso (que requirió drenaje radiodirigído por un bilioma previo), 1 broncoaspiración que mantuvo a la paciente intubada 33 días en la UCI (grado IV), 1 CID (grado IV) en las primeras 24 horas tras la hepatectomía (con reintervención previa por hemorragia masiva el mismo día de la hepatectomía) y 1 peritonitis (grado IV) que precisó intervención quirúrgica urgente por perforación de ciego secundaria a una oclusión de cáncer de recto previamente asintomático (este paciente se intervino de sus MH sincrónicas en el contexto de una cirugía secuencial inversa mientras esperaba la administración de RT pélvica). De estos 7 pacientes, 4 fueron hombres y 3 mujeres. 5 ASA 3 y 2 ASA 2. Sólo dos de los pacientes fallecidos eran mayores de 70 años y ambas eran mujeres ASA 3. Cuatro de los pacientes fallecidos se habían sometido a resecciones mayores (2 de ellos hepatectomías ampliadas) y también cuatro de ellos presentaban enfermedad en estadio IV al diagnóstico, con MHCCR sincrónicas (2 con cáncer de recto) de los que 3 se intervinieron mediante cirugía secuencial clásica CCR/MH y 2 a través de cirugía secuencia inversa MH/CCR. 5 recibieron tratamiento con QT neoadyuvante (3 de ellos con 12 ciclos basados en 5-FU y Oxaliplatino).

Para nosotros y para otros grupos⁶⁸ de igual modo que las complicaciones mayores están íntimamente relacionadas con la mortalidad, las complicaciones menores lo están con la estancia media hospitalaria. En nuestra serie, la morbilidad postoperatoria estuvo directamente relacionada con la mortalidad postoperatoria (p=0.002), con una estancia igual o superior a 15 días (p=0.001) y

con la necesidad de transfusión intra o postoperatoria (p=0.040). Estos resultados se discutirán posteriormente.

La mejoría en los cuidados y detección de las complicaciones menores y mayores han aumentado en los últimos años, lo que consecuentemente ha resultado en un mejor tratamiento de las mismas⁴³ y para corroborar este hecho, hemos observado que las complicaciones menores no han influido sobre la mortalidad de nuestros pacientes (p=0.228). De los 81 pacientes que presentaron morbilidad a 90 días de la intervención, 18 requirieron radiología intervencionista (grado IIIa) y 8 algún tipo de reintervención quirúrgica (grado IIIb). De los pacientes que requirieron reintervención quirúrgica (8/250, 3.2%) por complicaciones en el postoperatorio inmediato (grado IIIb de la clasificación de Clavien y Dindo⁴⁷¹) 2 fallecieron (grado V de la clasificación de Clavien y Dindo⁴⁷¹) por FMO y CID (pacientes ya comentados). De los otros 6 pacientes reintervenidos que no fallecieron en el postoperatorio, 3 presentaban estadio IV de la enfermedad con MH sincrónicas (2 hemicolectomías derechas con 2 resecciones sincrónicas hepáticas mayores y una en el contexto de una cirugía secuencial inversa). De estos pacientes con MH sincrónicas, 2 pacientes se reoperaron por dehiscencia de la anastomosistis colónica y un paciente por una gangrena de Fournier como consecuencia de la abscesificación de su neoplasia de recto. De los pacientes reoperados con MH metacrónicas, en dos de ellos la causa de la reintervención fue la hemorragia postoperatoria y en uno de ellos la evisceración.

V.2.2.- SOBRE LOS FACTORES PRONÓSTICOS

Son muchos los estudios retrospectivos que han tratado de identificar factores pronósticos y determinar su influencia a corto plazo (morbimortalidad postoperatoria) y a largo plazo (supervivencia y recurrencia) tras la resección de MHCCR^{4, 5, 10, 12, 27, 43, 50, 57, 133, 144, 159-161} para seleccionar pacientes en los que evitar una cirugía innecesaria, decidir entre el tratamiento quirúrgico y/o tratamiento con QT, predecir el riesgo de recurrencia hepática y finalmente estimar tasas de supervivencia. Nuestro trabajo confirma la importancia de algunos de ellos.

En lo que respecta a la influencia de estos factores sobre los resultados a corto plazo, la necesidad de transfusión intra o postoperatoria se ha relacionado con una mayor morbilidad global de la serie. El grado ASA preanestésico 3-4 se ha relacionado con una mayor mortalidad postoperatoria nuestra serie.

En consonancia con la mayoría de los autores^{5, 10, 12, 35, 38, 40}, en nuestro estudio los factores pronósticos más relacionados con los resultados a largo plazo (supervivencia actuarial y libre de enfermedad) son aquellos relacionados con la anatomía y las características estructurales del CCR primario (localización en el colon, invasión ganglionar N2) y de las MH (irresecabilidad inicial de las MHCCR). Además, en nuestra serie ha habido factores inherentes al propio paciente (como la edad) y factores de la propia biología tumoral (tiempo en desarrollar una recidiva, posibilidad de resecar o no la recidiva hepática y/o extrahepática) que también se han sido factores pronósticos a tener en cuenta. La edad ≥70 años, el nivel de CEA preoperatorio >200 ng/ml, la localización en colon y la invasión ganglionar N2 del tumor primario, la aparición de recurrencia irresecable intra o extrahepática (incluida la localización extrapulmonar), han sido entre otros, factores predictivos de peores cifras de supervivencia (ver "Resultados")⁵⁰. La edad ≥70 años, el nivel de CEA preoperatorio >200 ng/ml, la QT neoadyuvante han resultado, entre otros, ser factores predictivos de mayor recurrencia (ver "Resultados")^{43,50}.

La presencia de alguno de ellos en un paciente determinado es suficiente, en opinión de algunos autores, para descartar la indicación de la cirugía^{16, 50, 57}. Estos mismos estudios incluyen sólo pacientes de mediana edad, sin comorbilidad asociada, con MH metacrónicas, localizadas en un sólo hemihígado, con menos de 4 lesiones y sin EHD^{50, 453}. Consideramos que nuestros buenos resultados en cuanto a resecabilidad y supervivencia no pueden atribuirse a un efecto de selección de los mejores candidatos para resección.

Si analizamos las series publicadas, puede apreciarse que nuestra muestra presentaba pacientes con factores de mal pronóstico preoperatorios: un 33.3% de los pacientes eran de edad ≥70 años con 26.3% de pacientes con riesgo ASA 3-4, 84.4% de los pacientes presentaban enfermedad en estadios III-IV, con un 49.8% de sincronicidad, 42.8% con localización bilateral y un 13.6% de ellos con enfermedad extrahepática resecable. El porcentaje de pacientes con factores de mal pronóstico no es inferior al de otras series y, en la mayoría de los casos, se superponen a los datos publicados en la literatura^{10, 18, 53, 54}. A pesar de que estos pacientes tienen a priori peor pronóstico, hemos obtenido una tasa de resección elevada de las MHCCR (96%) con una supervivencia a 5 años del 54.1% así como una mortalidad perioperatoria por debajo del 5% (2.8%), cifra inferior series publicadas por otros autores^{5, 10, 12, 16, 28, 43, 50, 144, 453} lo cual encaja con nuestra política de indicación de resección siguiendo criterios "ampliados"⁴³.

Esta tendencia favorable en cuanto a los resultados en comparación con otras series retrospectivas, posiblemente se debe a que estas últimas se desarrollaron antes de la introducción de nuevas líneas de QT y algunas de estas series no reflejan los avances quirúrgicos perioperatorios que se han conseguido en la última década^{43, 54}. Son varios los factores que han contribuido a mejorar la seguridad de las resecciones hepáticas y, al igual que otros autores 43, 44, 51, 54, 55, 58-61, 63, 65, 66, 68, pensamos que estas cifras de supervivencia, resecabilidad y morbimortalidad están intimamente relacionadas con varios hechos, algunos de ellos difíciles de contrastar a través del diseño de nuestro estudio: mejor selección de los pacientes; mejores técnicas de imagen; nuevas líneas de QT neo y adyuvante con menor hepatotoxicidad; mejora de la técnicas radiológicas intervencionistas, quirúrgicas y anestésicas; mejor conocimiento de la anatomía quirúrgica del hígado; mayor experiencia de los equipos gracias al trasplante hepático; desarrollo de nuevos aspectos técnicos (maniobra de Pringle, exclusión vascular total, ligadura vascular extrahepática de grandes vasos y técnicas de oclusión portal); desarrollo de nuevo instrumental auxiliar (ecografía intraoperatoria, bisturí ultrasónico y coagulador monopolar), mejores cuidados perioperatorios de los pacientes (avances en anestesia, unidades de reanimación y cuidados intensivos), centralización de los pacientes, etc.

Al igual que en otras series⁵⁶, algunos factores analizados no han sido estadísticamente significativos para nosotros. Así, los CCR T3-T4 podrían tener peor pronóstico^{12, 17, 41, 56, 420, 486, 487}, aunque ni nosotros ni otros autores²² hemos encontrado diferencias significativas en cuanto a su valor pronóstico. Generalmente en las series analizadas^{5, 10, 12, 28, 44, 47, 50, 54, 57} se presentan mayor número de metástasis metacrónicas que sincrónicas, mientras que en la nuestra el porcentaje es muy similar^{16, 43, 53, 56}. Este dato, analizado desde la perspectiva de que la sincronicidad es un factor

desfavorable^{17, 53, 57} y, por lo tanto, se asocia a un mayor riesgo de recidiva, podría a priori empeorar los resultados obtenidos con nuestros pacientes^{41, 53, 420, 487}. Sin embargo, esto no se ha materializado en el estudio. La localización bilobar, también considerada como un factor de mal pronóstico por algunos autores^{5, 6, 9, 10, 56}, no es significativa en otras series, incluida la nuestra^{15, 56, 363, 486}.

En nuestro equipo multidisciplinar, los pacientes con factores de mal pronóstico serían tributarios de tratamiento con QT neoadyuvante o adyuvante a la resección, sobre todo si además, como consideran otros autores como Adam et al¹⁶⁶, la enfermedad está en progresión. Sin embargo, desde nuestro punto de vista y, en consonancia con otros grupos de trabajo 133, 159-161, consideramos que los factores pronósticos no son lo suficientemente fiables como para basar en ellos una contraindicación absoluta para la resección hepática, por diferentes motivos: en primer lugar, porque la cirugía es el tratamiento gold standard, el único capaz de conseguir cifras de supervivencia elevadas e incluso la curación del paciente, por lo que es difícil contraindicar la cirugía en los casos en que se pueda conseguir una resección R0⁵⁶. En segundo lugar, se debe de tener en cuenta que en todas las series publicadas hay pacientes que sobreviven a largo plazo en casos teóricamente de mal pronóstico, lo que indica que existen factores biológicos inherentes al propio tumor no conocidos que determinan estas diferencias en la evolución 16, 37, 43. En este sentido, el hecho de que haya grupos de pacientes de peor pronóstico que tengan en nuestra serie una supervivencia actuarial y libre de enfermedad favorables al compararlas con otras series sin aumento de la morbimortalidad, refuerza la teoría de que los factores pronósticos no deben ser motivo de exclusión^{4, 5, 10, 12, 24, 28, 50}.

V.2.2.1.- Datos de filiación y comorbilidad del paciente

Los estudios que analizan la historia natural de las MHCCR revelan que un 33-50% de los pacientes con MH son mayores de 70 años 403, 420, 488. Sin embargo, en los estudios sobre la resección de las MHCCR sólo del 8 al 20% de los pacientes^{10, 144} superan esta edad, por lo que esta diferencia puede reflejar un proceso de selección en favor del tratamiento médico paliativo para los pacientes ancianos⁴⁰³. Los pacientes de nuestra serie, al igual que los de la mayoría de centros, presentan una media de edad en torno a los 65 años (64.8±10.4 años), con una proporción nada despreciable (33.3%) de pacientes mayores de 70 años (ver "Resultados"). Este porcentaje es similar al de algunos autores^{29, 403, 489-494} y superior al de otras series internacionales como la del grupo alemán de Hannover 20.3% (Kulik et al⁴²⁰, 2011), la del registro internacional de LiverMetSurvey del Paul Brousse 26.5% (Adam et al⁴²¹, 2010) y mayor también que las de otros grupos nacionales como el de López-Andújar et al⁵³ (20%) o el de Artigas et al⁵⁴ (26.1%). Sin embargo, las diferencias en cuanto a la selección de pacientes y la definición arbitraria de pacientes ancianos en otros estudios, hacen que los resultados sean difíciles de interpretar y comparar con los de otros grupos de trabajo⁴²¹. Para llevar a cabo comparaciones con pacientes más jóvenes, la mayoría de los autores establecen el punto de corte en 70 años^{403, 420, 421, 487, 490, 491, 493, 495} y ésta es la razón por la que hemos elegido este punto de corte.

El aumento de la esperanza de vida ha incrementado el número de pacientes con CCR por encima de los 70 años de edad⁵⁴ y, por consiguiente, el número de pacientes ancianos que requieren tratamiento para las MHCCR está aumentando en nuestro medio y en el de otros grupos 403, 421. La estrategia de tratamiento que actualmente sigue nuestro equipo multidisciplinar con los pacientes mayores no es diferente a la utilizada en pacientes más jóvenes al igual que otros grupos^{420, 421} y que reciben protocolos de QT similares^{420, 421, 496} considerándose cada vez más en nuestro hospital la realización de una hepatectomía 420, 421. No obstante, la contraindicación por deterioro del estado general para una cirugía mayor, sí que constituye un claro criterio de exclusión para el tratamiento quirúrgico de las MHCCR en nuestro grupo multidisciplinar y, aunque no fue el caso de ningún paciente, plantearíamos opciones menos agresivas, como la aplicación de RF percutánea en pacientes de alto riesgo quirúrgico tal y como realizan otros grupos⁵⁴. Sin embargo, la comorbilidad de los pacientes no siempre está reflejada en las publicaciones, pero a mayor edad el riesgo de presentar patología asociada es mayor (sobre todo enfermedades cardiovasculares y pulmonares^{7, 53, 81, 420, 421, 497}) y lógicamente esto supone un riesgo añadido al que ya conlleva la cirugía por sí misma^{53, 420}. Este hecho se ha materializado en nuestra serie, ya que los pacientes con edad igual o superior a 70 años se relacionaron significativamente con un mayor riesgo ASA 3-4

(p=0.001) por lo que al igual que otros grupos^{421, 498}, otorgamos gran importancia a la valoración preoperatoria de los pacientes de edad avanzada para minimizar los riesgos perioperatorios. Esto precisa de una estrecha colaboración entre cirujanos y anestesiólogos, con el objetivo de minimizar la morbimortalidad perioperatoria⁴²¹. Tal y como sucede en otras series^{420, 421}, la falta de información de la comorbilidad individual es una limitación para este estudio y la influencia de la edad y la comorbilidad sobre la supervivencia podría ser más relevante de lo que puede reflejar la clasificación ASA⁴⁶⁸ utilizada por nuestro grupo y otros^{320, 330}. En este sentido, una limitación importante del estudio del grupo del Paul Brousse⁴²¹ es que la base de datos LiverMetSurvey[®] carece de datos de comorbilidad.

Nuestro estudio muestra un detrimento de la supervivencia a largo plazo con un aumento de la edad media de los pacientes^{30, 420, 421}. En todos los casos, la resección de las MHCCR se llevó a cabo con intención potencialmente curativa, al igual que otras series^{5, 10, 54, 56, 499} y la supervivencia global a los 3 y 5 años tras la resección en los pacientes de edad avanzada fue menor que en los pacientes más jóvenes (53.8% vs 65.6% v 45% vs 58.7%, respectivamente; p=0.047). Estas diferencias también se confirmaron al analizar las cifras de recurrencia (28 vs 46.9% y 17.4 vs 35.4%; p=0.003). Del mismo modo, la edad igual o superior a 70 años ha sido un factor de mal pronóstico independiente en el análisis multivariante tanto sobre la supervivencia actuarial (HR=1.469; p=0.047), como sobre la supervivencia libre de enfermedad (HR=1.913; p=0.001). Otros estudios, sin embargo, no han mostrado influencia de la edad avanzada sobre la supervivencia global^{10, 12, 15, 29, 30, 420, 421, 495, 500} ni sobre la recurrencia de la enfermedad⁴²¹. La diferencia en cuanto a supervivencia entre pacientes de edad avanzada con respecto a pacientes más jóvenes podría en parte explicarse por la esperanza de vida más limitada en la población anciana, lo que también se refleja en la mayor prevalencia de comorbilidad⁴²¹. No obstante, ni para nosotros ni para otros autores^{5, 10, 54, 56, 499} la edad avanzada supone por sí misma una contraindicación formal para plantear la resección de las MHCCR, dado que no se debe perder la perspectiva de que las cifras de supervivencia, aunque están por debajo de las de pacientes más jóvenes, son indudablemente mejores que las de los pacientes ancianos que reciben tratamiento con QT paliativa (supervivencia media de 9-21 meses tras el diagnóstico) 403, 420, 495, 501-504 o sólo cuidados paliativos (supervivencia media de 4.5-6.5 meses tras el diagnóstico) 403, 420, 421, 495, 501.

Tras la hepatectomía por MHCCR, las cifras de mortalidad postoperatoria, según la literatura publicada, son del 0 al 8%, y las tasas de morbilidad entre el 28 y el 42% ^{403, 421, 490, 491, 493-495}. El presente estudio demuestra que la resección hepática por MHCCR ofrece a los pacientes con edad ≥70 años una tasa de supervivencia a los 5 años tras la resección de un 45% (superior al

31.2% de Kulik et al⁴²⁰ e inferior al 57.1% de Adam et al⁴²¹) con una tasa de mortalidad postoperatoria aceptable, en torno al 2.4% (2/81 pacientes mayores de 70 años, en ambos casos mujeres) (p=0.599). Uno de los casos que fallecieron en el postoperatorio fue una paciente de 74 años ASA 3 que se intervino de una MHCCR metacrónica tras recibir 4 ciclos de QT neoadyuvante y falleció por un FMO al quinto día de la intervención derivado de una insuficiencia renal aguda no filiada que requirió hemodiálisis durante su estancia en UCI. Las pruebas de imagen no evidenciaron complicación intrabdominal. El otro caso fue una paciente mujer de 82 años también ASA 3, que falleció por una broncoaspiración que tuvo lugar al cuarto día postoperatorio que la mantuvo en la UCI durante 33 días. Esta paciente presentaba un estadio IV de la enfermedad con MHCCR sincrónicas y se intervino en primer lugar de su neoplasia de sigma, recibiendo posterioremente 12 ciclos de QT neoadyuvante a la hepatectomía. Esta cifra de mortalidad, aunque es inferior al 5% reflejado en la literatura (3.8% de Adam et al⁴²¹), es superior a la de otras series como al 1.08% de Kulik et al⁴²⁰. De acuerdo con Adam et al⁴²¹, la mortalidad postoperatoria a los 60 días de la hepatectomía era algo superior en los pacientes de edad avanzada con respecto a los pacientes más jóvenes (si bien hay que tener en cuenta que este grupo analiza la mortalidad a 60 días y no a 90 días como nosotros).

Tal y como sucede en otras series, como las del Paul Brousse (de Haas et al⁶⁸, 2011), los pacientes tratados en los últimos años, como ya se ha expuesto, son con más frecuencia mayores de 70 años, con mayor prevalencia de comorbilidad, y con enfermedad hepática más avanzada, por lo que son subsidiarios de un tratamiento más agresivo (mayor frecuencia de QT perioperatoria, de embolización portal y de hepatectomías en dos tiempos). A pesar de esto, las cifras de mortalidad perioperatoria no difieren en exceso de las de la globalidad de la serie durante el periodo del estudio. Este estudio aporta más evidencia de que la resección de MHCCR en pacientes de edad avanzada puede llevarse a cabo con cifras aceptables de morbilidad postoperatoria (34.6% de complicaciones en este subgrupo de edad; datos no mostrados) y de acuerdo con otros grupos 403, 421, 490, 491, 493-495 la edad avanzada en nuestra serie no se relacionó con la aparición de complicaciones postoperatorias (p=0.823). A causa de una hemorragia, sólo 1 paciente (hombre de 76 años) de los 8 que se tuvieron que reintervenirse en el postoperatorio inmediato tenía más de 70 años y además no coincidió con ninguno de los 2 fallecimientos expuestos anteriormente (datos no mostrados).

A diferencia de otros grupos, la posible influencia del tratamiento QT, la enfermedad extrahepática^{403, 421} así como la realización de rehepatectomías^{403, 414, 415, 420, 421} sobre la supervivencia no se analizan con profundidad en nuestro estudio⁴²⁰.

En nuestra serie, todos los pacientes presentaron algún tipo de comorbilidad asociada en base al **riesgo anestésico ASA** (ASA 2 en 181 pacientes, 72.4% y ASA 3 en 69 pacientes, 27.6%) (ver "Resultados") definido por Keats⁴⁶⁸ y empleado por otros grupos como el de Capussotti et al^{320, 330, 505-513}.

La clasificación ASA conlleva cierto grado de subjetividad⁵⁰⁵⁻⁵⁰⁸ en la interpretación del riesgo de cada paciente. En nuestro caso, no ha habido ningún paciente considerado ASA 1 porque la definición del mismo como "paciente sano"⁴⁶⁸, desde nuestro punto de vista, no debe aplicarse a un paciente con una neoplasia diseminada. Independientemente de que exista alguna patología sistémica asociada o no con mayor o menor limitación funcional, la propia patología tumoral con afectación a distancia, en nuestra opinión, ya es criterio suficiente como para considerar al paciente ASA 2. Para otras series⁵³ sin embargo, sólo la mitad de los pacientes tenía algún factor de comorbilidad asociado⁵³, pero estos autores no han estratificado a los pacientes en función de la clasificación ASA, sino teniendo en cuenta factores de comorbilidad aislados en cada paciente (HTA, diabetes, EPOC, etc.), por lo que resulta más difícil valorar globalmente la muestra de pacientes en función de la comorbilidad.

El grado ASA⁴⁶⁸ de los pacientes no se relacionó con una mayor morbilidad postoperatoria de la serie (p=0.160) pero sí con una mayor mortalidad postoperatoria, dado que el 71.4% de las muertes acontecieron en pacientes con riesgo ASA elevado 3-4 (p=0.009). Estos datos están en consonancia con otros autores, como Reddy et al⁵¹¹, que en su serie de pacientes observaron un aumento en las cifras de mortalidad en relación al aumento de la clasificación ASA de los pacientes, tanto en el análisis univariante como en el multivariante y tomando como referencia de mortalidad postoperatoria la cifra de 90 días, al igual que nosotros. Si bien, los pacientes de esta serie se sometieron a resección hepática por distintas patologías, aunque la más frecuente fueron las MHCCR. Este mismo grupo tampoco encontró diferencias en cuanto a morbilidad.

Otros autores, como Belghiti et al⁵¹², obtienen resultados en consonancia con los nuestros en cuanto a mortalidad, pero no en relación a la morbilidad, ya que en su estudio de pacientes sometidos a resección hepática por distintas patologías (siendo las MHCCR la segunda en frecuencia), concluyen que la gradación ASA se relaciona con la mortalidad, así como con la morbilidad postoperatoria. No obstante, cabe destacar que este grupo de trabajo ha estratificado los pacientes como ASA 1/ASA>1, a diferencia de nosotros (ASA1-2/ASA 3-4), con lo que el hecho de incluir en uno de los grupos sólo pacientes sanos (ASA 1) puede explicar las diferencias encontradas respecto a nuestra serie.

Otros grupos, como el de Lordan et al⁵¹³ no encuentran diferencias ni en cuanto a mortalidad ni en cuanto a mortalidad postoperatorias en función del grado ASA de pacientes con MHCCR, aunque estos autores presentan también pacientes ASA 1 , a diferencia de nosotros. Desde nuestro punto de vista, este hecho puede haber tenido relación con que los pacientes con una edad igual o superior a 70 años se relacionaron significativamente con un mayor riesgo quirúrgico ASA 3-4 (p=0.001) por lo que recalcamos la idea de que la correcta valoración preoperatoria de los pacientes de edad avanzada^{421, 498} es fundamental para minimizar la mortalidad postperatoria. En cambio, un grado ASA 3-4 no fue un factor de mal pronóstico estadísticamente significativo sobre la supervivencia actuarial (p=0.221) ni sobre la supervivencia libre de enfermedad de los pacientes (recurrencia hepática o/y extrahepática) (p=0.546).

En casi todas las series de resección hepática presentes en la literatura, la influencia de la edad y el **sexo** sobre la supervivencia y el riesgo de recurrencia se analizan de forma rutinaria. De igual modo, estas variables se han analizado en estudios que abordan la calidad de vida de los pacientes intervenidos por MHCCR y que nuestro grupo ha publicado recientemente[§]. Algunos autores^{29, 320, 514, 515} han obtenido cifras de mejor pronóstico tras la hepatectomía por MHCCR en pacientes mujeres (38.4% de nuestra serie), pero este hallazgo nunca se ha explicado con claridad. A diferencia de estos grupos, en nuestra serie ha habido una clara tendencia hacia mayores cifras de supervivencia global a 3 y 5 años en hombres en comparación con las mujeres (65.8 vs 55.1% y 59.2% vs 46.3%) aunque dichas diferencias no fueron estadísticamente significativas (p=0.064) ni se confirmaron en cuanto a un mayor índice de recurrencia (p=0.358). Somos incapaces de explicar este hecho, ya que en la cohorte de pacientes mujeres no hay características diferentes que sean estadísticamente significativas con respecto al grupo de hombres (datos no mostrados). De acuerdo con las series anteriormente citadas³²⁰, una influencia hormonal podría ser la causa, pero hacen falta más estudios para poder clarificar estos datos. No obstante, el sexo no influyó significativamente ni sobre la morbilidad (p=0.716) ni sobre la mortalidad de nuestra serie (p=0.806).

.

[§] Borrego-Estella VM, Montero J, Molinos I, Ramia JM, Esarte JM, Serrablo A. Impact on Quality of Life of Patients with Surgical Treatment for Liver Metastases of Colorectal Cancer. Journal of GHR. 2012; 1: 248-255.

V.2.2.2.- Datos del CCR inicial

Las características del tumor primario, tales como el tamaño, la afectación ganglionar, la localización (colon/recto) y el estadio (Dukes o UICC) se correlacionan con cifras menores de supervivencia en algunas series^{4, 5, 10, 13, 15, 29, 154, 320}. De éstas, sólo la afectación ganglionar (N2), (p=0.024) y la localización en el colon del tumor primario (p=0.011) fueron factores pronósticos sobre la supervivencia en nuestro análisis univariante.

Para autores como Adam et al²² y Figueras et al²⁸, a pesar de que el CR y el CC comparten cierto comportamiento biológico, el CR tiene peor pronóstico que el CC. Sin embargo, según lo mostrado en nuestra serie, tanto para nosotros como para otros grupos (Errasti et al 2010⁵¹⁶ y Fazio et al 2004⁵¹⁷), la **localización en colon** con respecto al recto del tumor primario se acompaña de una menor supervivencia actuarial a 1, 3 y 5 años (94.8 vs 98.1%, 55.1 vs 85.4% y 50.1 vs 68.8%, respectivamente) (p=0.011), sobre todo si tenemos en cuenta la localización en el colon derecho (datos no mostrados). Estas diferencias también han resultado significativas en el análisis multivariante (HR=2.026; p=0.033). Este peor pronóstico también está presente en otras series como en la recientemente publicada del grupo del Paul Brousse (Adam et al³⁴⁰, 2011) y en el registro internacional de LiverMetSurvey^{®349*}. Una posible explicación que puede justificar este peor pronóstico en cuanto al CC derecho, puede relacionarse con el hecho de que presenta un largo periodo sin manifestaciones clínicas (hemorragia digestiva baja, tenesmo, dolor abdominal, etc.), más características del CR, por lo que el diagnóstico del CC derecho acontece cuando el tumor está en estadios más avanzados y lógicamente de peor pronóstico.

Otra de de las posibles explicaciones que encontramos a esta discrepancia entre el pronóstico de tener el CCR primario situado en el colon o en el recto, es el papel que tiene sobre la supervivencia de los pacientes con CR localmente avanzados, el desarrollo e implantación progresiva de la RT-QT neoadyuvante y la RT adyuvante, no indicada para el tratamiento del CC⁷³, 518. Dentro nuestro equipo multidisciplinar, todos los pacientes con tumores rectales localmente avanzados T3-T4 con independencia de la afectación ganglionar, reciben RT preoperatoria con el objeto de disminuir el tamaño del tumor, evitar la afectación de márgenes circunferenciales y aumentar las opciones de obtener una resección R0, minimizando así el riesgo de recidiva local⁷³, 519-523. No obstante, nuestro estudio tiene la limitación de que no ha sido diseñado para confirmar este hecho, por lo que es necesaria la realización de más estudios.

Tratamiento quirúrgico de pacientes con metástasis hepáticas de cáncer colorrectal en un hospital de tercer nivel. Estudio de los factores pronósticos sobre la supervivencia

^{*}LiverMetsurvey® international registry of liver metastases of colorectal cancer. https://www.livermetsurvey.org/

En el análisis univariante, la afectación ganglionar N2 en el CCR primario (metástasis en 4 ó más ganglios linfáticos regionales), factor de mal pronóstico para nosotros (p=0.024) y para algunos autores^{5, 10, 13, 363}, no se repite en otras series^{3, 15, 17, 56, 499}. Para Nordlinger et al⁵, la afectación ganglionar fue factor de mal pronóstico, al igual que para Fong et al¹⁰ y Rees et al⁴⁰. Este hecho se ha confirmado en el análisis multivariante (HR=1.508; p=0.040), por lo que en nuestra serie, la afectación ganglionar N2 ha sido un factor de mal pronóstico independiente sobre la supervivencia. El comportamiento tumoral agresivo se considera un factor pronóstico negativo y se caracteriza por la infiltración de estructuras adyacentes o afectación de los ganglios linfáticos por el tumor primario o por las MH4, 5, 10, 320. Nuestro grupo publicó recientemente (Borrego-Estella et al⁷³, 2011) que de los múltiples factores que determinan el pronóstico de los pacientes con CCR, la afección ganglionar es, después de las metástasis a distancia, el factor que se ha relacionado de forma más directa tanto con la supervivencia como con el intervalo libre de enfermedad. Por otro lado, puede considerarse que en el CCR, el análisis de los ganglios linfáticos regionales es el factor más importante para la toma de decisiones terapéuticas, al haberse demostrado en diversas ocasiones el beneficio significativo de la QT sobre los pacientes con ganglios positivos⁷³. En este contexto, donde la afección ganglionar tiene implicaciones pronósticas y terapéuticas, la mayoría de las sociedades científicas recomiendan el análisis de, al menos, 12 ganglios linfáticos para poder asegurar que un paciente con ganglios negativos se encuentra realmente libre de enfermedad⁷³. Por tanto, los resultados del presente estudio refuerzan la idea de que la afectación ganglionar N2, debería considerarse una indicación protocolizada para la adyuvancia tras la colectomía y para la neoadyuvancia previa a la hepatectomía, ayudándonos adicionalmente a seleccionar los mejores candidatos para la resección hepática, excluyendo a aquellos pacientes con neoplasias rápidamente progresivas³²⁰.

Desde 2004 hemos empleado la clasificación TNM según la 6ª edición de la AJCC de 2002; sin embargo, desde 2010 seguimos la 7ª edición edición de la AJCC de 2010 (ver "Anexo III"). En ambas ediciones la presencia o no de invasión ganglionar (N0, N1 y N2) no ha variado, por lo que en este aspecto no ha existido sesgo en nuestro estudio.

En nuestra serie, un 84.4% de los pacientes se intervinieron de CCR primario en estadio localmente avanzado III-IV (83.7% T3-T4, 43% N1 y 28.1% N2), porcentaje superior al de otras series⁵⁴, lo que a priori también podría empeorar el pronóstico^{30, 320}, sin embargo, al igual que la sincronicidad, la bilateralidad de las MH o la presencia de enfermedad extrahepática resecable, el estadio localmente avanzado del CCR no constituyó un criterio de valor pronóstico en nuestra serie ni sobre la supervivencia (p=0.761) ni sobre la recurrencia (p=0.686). Estos mismos

resultados ya han sido aportados por otros grupos⁵⁶. Sin embargo, no observamos diferencias entre la localización del CCR y el número de ganglios (p=0.439) por lo que esta asociación no puede explicar por sí misma las diferencias encontradas en nuestra serie respecto a una menor supervivencia en pacientes con localización del tumor primario en colon y ganglios afectados N2.

En nuestra serie, este alto porcentaje de tumores primarios diagnosticados en estadios avanzados (incluyendo el alto porcentaje de sincronicidad 49.8% y bilateralidad hepática 42.8%) nos hace pensar que posiblemente diagnosticamos en muchos casos el CCR relativamente tarde a pesar del screening poblacional que se lleva a cabo en nuestro medio. El CCR es una enfermedad que, por sus características biológicas y el impacto socioeconómico que conlleva, cumple las condiciones para ser objeto de cribado⁷³. La elevada prevalencia de este tipo de tumor y la existencia de su precursor, el adenoma, cuyo diagnóstico y tratamiento (polipectomía endoscópica) puede alterar la historia natural de la enfermedad y mejorar su pronóstico⁷³. Desde que el prestigioso National Polyp Study Group (Winawer et al⁵²⁴, 1993) estimó que, después de un programa de cribado y de un control endoscópico adecuado, podrían llegar a evitarse hasta el 90% de los casos de CCR, en nuestro país y en nuestra comunidad hemos intentado generalizar este screening en la población por encima de los 50 años^{73, 525, 526}. A pesar de que se han puesto de manifiesto otros beneficios tras la implantación de programas de cribado de CCR73, 525, 526 que incluyen no sólo el diagnóstico precoz del mismo (prevención secundaria) sino también la disminución de la incidencia de la enfermedad (prevención primaria) según nuestras cifras, todavía queda mucho camino por recorrer en cuanto la concienciación de la población de nuestro país y de nuestra comunidad autónoma.

En cuanto al uso de QT adyuvante a la cirugía del CCR, esta comúnmente aceptado en pacientes con afectación ganglionar tras la resección del CCR (estadios III-IV) mientras que su uso es más controvertido en pacientes sin afectación de ganglios linfáticos⁴⁴² (estadios I-II). En nuestra serie se ha administrado QT adyuvante al CCR en 108/250 pacientes (43.2%). La elevada frecuencia de CCR en nuestro medio hace que continuamente se revisen los diferentes protocolos terapéuticos⁴⁴²⁻⁴⁴⁶, en particular en las fases avanzadas de la enfermedad. Aunque nuestro estudio no tiene como objetivo ni está diseñado para analizar el tratamiento adyuvante administrado sobre el CCR primario, el uso de QT adyuvante tras la cirugía sobre el tumor primario (107/243 pacientes, 44.3%), no ha sido un factor de mal pronóstico estadísticamente significativo en nuestra serie, y no hemos podido demostrar su influencia ni sobre la supervivencia (p=0.400), ni sobre la supervivencia libre de enfermedad (recurrencia hepática o/y extrahepática) (p=0.659), tal y como ocurre en numerosas series⁵²⁷.

V.2.2.3.- Datos de las MHCCR

Un intervalo de tiempo corto entre la cirugía del tumor primario y la aparición de las MH, sincrónicas^{9, 12, 15, 18, 56, 528}, de menos de 12 meses^{5, 12, 15, 17, 18, 56}, de menos de 24 meses^{12, 56} o, como en nuestra serie, inferior a 30 meses^{9, 56}, se considera factor de mal pronóstico.

La concentración de **CEA preoperatorio** >5, >50, >100 ó >200 ng/ml fue un factor de mal pronóstico en numerosas series, incluida la nuestra, sobre todo cuando la cifra es superior a 200 ng/ml^{5, 9, 10, 15, 18, 53}. Sin embargo, otros autores⁵⁶ no encuentran diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia de los pacientes con CEA preoperatorio elevado vs CEA normal.

En el estudio del grupo del Hospital Clínico de Barcelona (Martí et al⁴³, 2009), un valor de CEA preoperatorio por encima de 200 ng/ml y la afectación extrahepática se asociaron significativamente con un aumento de la recurrencia⁴³. Para nosotros, un CEA preoperatorio ≥200 ng/ml ha sido factor de mal pronóstico tanto en la supervivencia global (p=0.015) como en cuanto a la recurrencia (p=0.001). A 5 años, la supervivencia actuarial (0% vs 55.5%) y la supervivencia libre de enfermedad en estos enfermos (0% vs 30.8%) fueron nulas. Además, en el análisis multivariante, un nivel preoperatorio de CEA ≥200 ng/ml ha sido un factor de mal pronóstico independiente sobre la supervivencia libre de enfermedad (HR=4.551; p=0.001).

Muchos estudios han demostrado que el nivel de CEA preoperatorio tiene valor pronóstico. Sin embargo, se conoce muy poco sobre la función biológica del CEA, que podría actuar como molécula de adhesión cuando se expresa en la superficie celular o secretado como inmunomodulador ^{155, 529}. La función exacta del CEA no está clara y un nivel elevado de CEA podría reflejar una mayor naturaleza agresiva del tumor, favoreciendo la diseminación peritoneal y la recurrencia extrahepática ¹⁵⁵. De acuerdo con otros autores ^{155, 242}, pensamos que el nivel del **CEA tanto al diagnóstico** de las MHCCR como preoperatorio a la hepatectomía, en algunos pacientes se comporta como un indicador indirecto tanto de agresividad biológica del tumor como de su respuesta a la QT. No obstante, el que sólo 9 pacientes presentaran un CEA al diagnóstico ≥200 ng/ml hace que el valor estadístico de este hallazgo pierda cierta consistencia.

Al igual que otros grupos²⁹ pensamos que los pacientes con alto riesgo de recurrencia precoz (niveles elevados de CEA al diagnóstico y preoperatorio, supervivencia libre de enfermedad por debajo de 30 meses) o pacientes con factores que determinan menor tasa de supervivencia (CEA preoperatorio y al diagnóstico elevado, afectación ganglionar, localización del tumor primario en colon) deberían recibir tratamiento con QT neoadyuvante.

Dado que la resección hepática es la única opción terapéutica con intención potencialmente curativa, el objetivo primordial del tratamiento es rescatar y convertir en resecables las lesiones de los pacientes que inicialmente son irresecables o no óptimamente resecables ^{28, 43, 49, 50-55, 57-59, 64, 66, 94, 95}. Sin tratamiento quirúrgico, la supervivencia media es inferior a 2 años ^{58, 59, 61, 94, 95, 16, 44} por lo que diferentes grupos de trabajo (entre los que nos encontramos) nos hemos implicado en el desarrollo de la cirugía de rescate tras la **QT neoadyuvante** (downsizing-downstaging quimiotherapy), que se administra con el objetivo de lograr una reducción de la masa tumoral que haga posible una cirugía radical ^{28, 43, 49, 50-55, 57-59, 64, 66, 94, 95}.

A la espera de estudios aleatorizados, consideramos que las lesiones metacrónicas resecables son indicación de resección. Al igual que para muchos autores 53, 58, 59, 61, 94, 95, 185-210, la QT neoadyuvante se aplica en nuestro centro en los casos en los que la enfermedad hepática se consideró irresecable por imposibilidad de obtener un margen de tejido sano con suficiente parénquima hepático residual o en aquellos casos no óptimamente resecables en los que concurrían varios factores de mal pronóstico (incluyendo MH sincrónicas) 28, 43, 49, 50-55, 57-59, 64, 66, 94. Además, según una revisión reciente (Lehmann et al 95, 2012) en los pacientes con lesiones resecables pero con factores de mal pronóstico (lesiones múltiples, bilobares, sincrónicas, etc.), la neoadyuvancia puede ayudar a identificar pacientes buenos respondedores con biología tumoral favorable y que pueden obtener un beneficio claro de supervivencia.

En nuestra serie, el 46.5% de los pacientes (114/243 pacientes) recibieron QT neoadyuvante a la resección de las MH. Ésta es una cifra elevada en comparación con otras series ^{22, 29, 53}, pero se explica por el alto porcentaje de metástasis sincrónicas, localización bilateral y otros factores de mal pronóstico presentes en nuestra serie ya expuestos con anterioridad. No obstante, otros grupos de trabajo han obtenido cifras similares a las nuestras en este aspecto ^{188, 197}. Para diferentes grupos ²⁸, la resección hepática tras la respuesta tumoral a la QT puede permitir cifras de supervivencia similares a las de los pacientes con resección inicial de sus MH o con factores de mejor pronóstico. En nuestro estudio, la supervivencia actuarial a 1, 3 y 5 años del grupo de 114 pacientes que recibieron QT neoadyuvante a la resección hepática no es distinta de la de los 122 pacientes en los que se indicó cirugía de forma inmediata, a pesar de que los enfermos del grupo de la neoadyuvancia presentaban lesiones consideradas irresecables o con diversos factores de mal pronóstico (91.9 vs 96.4%, 54.1 vs 67.9% y 50.4 vs 57.4%, respectivamente), si bien la diferencia no alcanzó la significación estadística (p=0.104). Adam et al²¹⁹ y Reddy et al²¹⁵ obtuvieron resultados similares, aunque el primer autor estudió pacientes con MHCCR solitarias inicialmente resecables <5 cm. y el segundo con pacientes con MHCCR sincrónicas inicialmente

resecables. No obstante, nuestros resultados superan las cifras de supervivencia del 30% a 5 años que exponen otros grupos de trabajo^{22, 54} e indudablemente son muy superiores a las obtenidas con la administración únicamente de QT^{16, 44, 58, 59, 61, 94, 95, 530}.

Para otros grupos^{16, 57}, la QT neoadyuvante disminuye además el riesgo de recidiva²⁹ tras la resección. El estudio EORTC-40983²¹⁵ demostró un aumento de la supervivencia libre de enfermedad en pacientes en los que se administró QT neoadyuvante. Sin embargo, este estudio presenta un gran sesgo de selección porque el aumento de la supervivencia podría estar en relación con el hecho de que los pacientes que presentaban recurrencia precoz de la enfermedad durante la administración de la neoadyuvancia salieron del ensayo⁴⁴.

Para nosotros y para otros autores¹⁹⁷ la QT neoadyuvante ha sido un factor de mal pronóstico en la recurrencia a 1, 3 y 5 años (82.2 vs 88.6%, 32.5% vs 47.5% y 25.3 vs 33.3%, respectivamente) (p=0.049), confirmándose en el análisis multivariante (HR=1.472; p=0.033). Pensamos que este aumento en la recurrencia no se debe tanto al hecho de recibir QT neoadyuvante, sino a las características que tiene la enfermedad de los pacientes que la reciben. No obstante, se deben hacer unas consideraciones importantes antes de tener en cuenta este dato como un mal resultado. Aunque nuestro estudio no es randomizado, no debemos olvidar que la supervivencia media de los pacientes con MH que no se operan es inferior a 2 años ^{16, 44, 58, 59, 61, 94, 95, 530}, por lo que a pesar de que se haya relacionado con un aumento en las cifras de recurrencia, el uso de QT neoadyuvante puede ser beneficioso para el rescate quirúrgico de los pacientes con factores de mal pronóstico (sincronicidad, localización bilateral, presencia de EHD, etc.), alcanzando estos pacientes cifras de supervivencia a 60 meses del 50.4% aunque sea a expensas de un mayor índice de recurrencia y de una menor supervivencia libre de enfermedad.

El hecho de que la supervivencia actuarial no sea diferente de la de los pacientes sin neoadyuvancia mientras que presentan cifras superiores de recurrencia, nos lleva a pensar que en los pacientes que reciben QT neoadyuvante y que sufren recurrencia de su enfermedad tienen la posibilidad de someterse a una nueva resección hepática^{57, 58, 349, 383-415} o a la aplicación de RF^{57-66, 243, 422-426} si la recurrencia es hepática o de plantear una resección de la EHD^{15, 28, 29, 40, 349-366} si la recurrencia es extrahepática, de forma que la supervivencia tiende a igualarse a la de los pacientes que no reciben QT neoadyuvante. Otras técnicas aplicadas en conjunción con la QT neoadyuvante como las TOP o como las hepatectomías en dos tiempos, y que no hemos analizado en profundidad en este trabajo, pueden haber influido también en nuestros resultados. Un mayor número de pacientes con un seguimiento más prolongado del que hemos realizado en nuestra

serie, junto con futuros estudios aleatorizados^{56, 57} pueden llegar a demostrar el verdadero beneficio de la QT neoadyuvante en cuanto a la disminución del riesgo de recidiva⁵³ tras la resección.

De los 114 pacientes en los que se administró QT neoadyuvante, 90 (78.9%) presentaban criterios ampliados de resección, por lo que la QT neoadyuvante disminuyó el tamaño de las lesiones o consiguió estabilizar las MHCCR. Este porcentaje de pacientes a priori no resecables (90/243 pacientes, 37.1%) rescatados para la cirugía es similar al de otros grupos^{28, 54, 197}. En este subgrupo de pacientes con peor pronóstico, la supervivencia a 1, 3 y 5 años ha sido inferior que la del resto de la población (90.6 vs 98%, 50.9 vs 67.3% y 45.9 vs 58.3%, respectivamente) (p=0.022). En el análisis multivariante, la irresecabilidad inicial de las MH ha sido factor pronóstico independiente de menor supervivencia (HR=1.782; p=0.012). En cuanto a la recurrencia de la enfermedad a 5 años, en este subgrupo ha sido también superior (31.6% vs 25.5%), si bien estos datos no han sido estadísticamente significativos (p=0.075). Esta tendencia se repite en otras series (Capussotti et al¹⁹⁷, 2006). Sin embargo, la comparación con otros grupos no es tan sencilla. De hecho, el criterio de irresecabilidad varía significativamente según los estudios y los centros⁵³, lo que nos ha llevado a la inclusión de pacientes con enfermedad no óptimamente resecable^{94, 95}. De acuerdo con la revisión del grupo de Lehmann et al⁹⁵ en 2012, en espera de estudios aleatorizados, consideramos que si un paciente presenta lesiones irresecables, debería valorarse siempre la indicación de QT neoadyuvante^{22, 47}, dado que nuestro dato de que el 25.5% de los pacientes que se rescatan para cirugía están libres de enfermedad a los 5 años, es muy superior al obtenido por otros grupos 198 o con la administración de tratamientos paliativos 16, 44, 58, 59, 61, 94, 95, 530.

Tanto nuestros resultados como los de otros grupos²⁹ sugieren que los pacientes pueden tratarse con cifras bajas de morbimortalidad tras la neoadyuvancia²⁹. A diferencia de otros autores⁶⁸, la administración de ésta en los pacientes de nuestra serie no se asoció con una mayor mortalidad (p=0.200) ni con un mayor índice de complicaciones postoperatorias (p=0.141) a pesar de que ambos datos se han relacionado en otras series^{29, 68} con un aumento importante de la administración de QT preoperatoria en los pacientes operados (118, 47.2%). Desde nuestro punto de vista y el de otros autores^{28-32, 43, 47, 49-68, 73, 79, 81, 86}, las técnicas de disección modernas y la mejora de los cuidados perioperatorios han contribuido a esta baja tasa de morbimortalidad. El hecho de si las anomalías en el parénquima hepático no tumoral provocadas por la QT neoadyuvante influyen de forma negativa sobre morbimortalidad tras la resección, para algunos grupos como el del Paul Brousse⁶⁸ o el de la MD Anderson Cancer Center²²⁶ continúa siendo controvertido^{68, 211} y en un futuro tendremos que estudiar con una muestra más amplia de pacientes si la QT basada en oxaliplatino (108/118 pacientes, 91.5%) relacionada para algunos autores con alteraciones

sinusoidales^{68, 230, 531}, la QT basada en irinotecan (34/118 pacientes, 28.8%) relacionada con esteatohepatitis^{29, 68, 226, 531}, así como el uso creciente de terapias diana con fármacos antiangiogénicos^{184, 235} (61/118, 51.7%) pueden tener estar relacionadas con la morbimortalidad.

Sin embargo, hay varios estudios en la literatura actual en los que la seguridad de la cirugía podría estar en relación con la administración de QT neoadyuvante^{29,226,483}. El estudio de Karoui et al⁴⁸³ analiza un subgrupo de 67 pacientes sometidos a resección hepática mayor (≥3 segmentos) tras recibir tratamiento con QT neoadyuvante. Los pacientes sobre los que se administró este tratamiento eran más susceptibles de desarrollar complicaciones postoperatorias, lo que se relacionó con el número de ciclos de QT recibidos (19% si se administraban menos de 6 vs 61.5% con más de 11 ciclos). A diferencia de la serie de Karoui et al⁴⁸³, en nuestro estudio, al igual que en el de Tamandl et al²⁹, no ha habido relación entre la administración de QT preoperatoria y el desarrollo de complicaciones a pesar de que los pacientes sometidos a resecciones mayores y hepatectomías ampliadas recibieron más frecuentemente QT neoadyuvante (p=0.001 y p=0.061, respectivamente). Aunque en nuestro centro el número total de ciclos administrados en comparación con el grupo de Karoui et al⁴⁸³ es similar (mediana 5 vs 6 ciclos) y que la administración de neoadyuvancia conllevó que los pacientes recibieran más de 6 ciclos (p=0.001), esta discrepancia puede explicarse porque en su serie la mayoría de las resecciones mayores se llevaron a cabo mediante técnicas de exclusión vascular total.

En muchas series, las **MH sincrónicas**^{22, 49, 51, 58-66, 74, 95, 104, 197, 310-314} **y las MH bilobares**^{5, 6, 9, 10, 56, 95} conllevan peor pronóstico. Es necesario un abordaje multidisciplinar ^{16, 28, 50, 51, 53, 54, 57, 60, 69} de este tipo de pacientes, pero no hay ninguna guía clínica basada en la evidencia ni los expertos han llegado a una estrategia de consenso. La mayor parte de los estudios como el nuestro son retrospectivos, poseen un número limitado de pacientes, los datos están recogidos en diferentes intervalos de tiempo y la definición de sincronicidad no está unificada en la literatura, lo que dificulta su comparación ³³⁸. Nosotros y otros grupos ^{320, 327, 330} hemos considerado como sincrónicas las MH diagnosticadas preoperatoriamente o en el momento de realización de la laparotomía, si bien otros autores la definen como aquellas MH que aparecen respecto al diagnóstico del CCR en un tiempo ≤12 meses ^{326, 333}.

La resección hepática es el único tratamiento potencialmente curativo de las MHCCR incluso en los pacientes con lesiones sincrónicas y también bilaterales, ya que la supervivencia a 5 años tras la cirugía oscila entre 30% y el 40% ^{22, 49, 51, 58-66, 74, 104, 197, 310-314} siendo muy superior a la que se obtiene sin tratamiento o con la administración de QT paliativa ^{28, 49, 50, 53, 57, 58, 64, 66, 94, 95}. A pesar de que nuestra serie presenta una cifra de sincronicidad elevada (125/150 pacientes, 50%) respecto a

la de algunas series de la literatura revisada (23-51%)^{327, 532}, la supervivencia a 5 años de los pacientes con lesiones sincrónicas ha sido del 55.1%, cifra que no difiere de la de los pacientes con lesiones metacrónicas (p=0.995). De igual modo, la supervivencia de los pacientes con lesiones bilobares a 5 años comparada con la de los pacientes con MH unilobares no ha mostrado diferencias significativas (52 vs 55.7%, p=0.453). Aunque la presentación sincrónica^{5, 10, 28, 47} y la localización bilobar^{15, 28, 47, 56, 363, 486} se asociaron con cifras de supervivencia similares hay que tener en cuenta que ambos factores también tuvieron mayor índice de recurrencia a 5 años (25.6 vs 32.2% para la sincronicidad y 28.7 vs 30.5%para la bilobaridad), si bien las cifras de supervivencia libre de enfermedad no mostraron diferencias (p=0.223 y p=0.178, respectivamente).

Ni la sincronicidad ni la localización bilateral de las lesiones se asociaron con una mayor morbilidad (p=0.224 y p= 0.716, respectivamente) ni una mayor mortalidad en nuestra serie (p=0.701 y p=0.998, respectivamente), a pesar de que estos pacientes recibieron más frecuentemente tratamiento neoadyuvante (77.3 vs 22.7%, p=0.001 y 51.3 vs 48.7%, p=0.010) y se sometieron a más resecciones mayores (62.6 vs 37.4%, p=0.001 y 59 vs 41%, p=0.001). Además, no tuvieron ni mayor estancia media (p=0.879 y p=0.868, respectivamente) ni mayor índice de transfusión (p=0.999 y p=0.928, respectivamente). En los pacientes con enfermedad sincrónica no obtuvimos diferencias respecto al número de resecciones R0/R1 al compararlos con la metacronicidad (p=0.109). Todos estos datos al contrastarlos con los de la literatura 265, 294-307, 311-339, parecen corroborar que las decisiones tomadas por nuestro equipo multidisciplinar a la hora de ampliar la indicación quirúrgica en estos pacientes eran correctas. No obstante, la bilobaridad sí que se relacionó significativamente con un mayor número de resecciones R1 (p=0.001). Habrá que estudiar en el futuro si esta relación esta causada por el hecho de que este tipo de pacientes sean la expresión de una enfermedad hepática diseminada con mayor irresecabilidad inicial, con mayor rescate tras neoadyuvancia y con estrategias de abordaje más complejas (TOP, hepatectomías en 2 tiempos, etc.). No obstante, ni la bilobaridad (como hemos visto) ni las resecciones R1 (como veremos más adelante), fueron factores de mal pronóstico sobre la supervivencia en nuestra serie.

En los casos con MHCCR sincrónicas irresecables, la QT es el tratamiento ideal^{28, 49, 50, 53, 57, 58, 64, 66, 94, 95}, ya que mejora la calidad de vida, aumenta la supervivencia y puede disminuir el tamaño tumoral, convirtiendo la enfermedad en resecable^{74, 104, 310-314}. El manejo óptimo de los pacientes con MHCCR sincrónicas resecables es más controvertido^{58-66, 74, 104, 310-314, 320-324, 336, 339}, sobre todo en lo que respecta a la elección del tiempo de resección de las MH y el CCR, pudiéndose realizar cirugía simultánea-sincrónica o one stage resection-OSR^{58, 104, 310-314, 325, 326} (26/243 pacientes, 10.7%) o cirugía diferida o two stage resection-TSR^{104, 310-314, 325} (85/243 pacientes, 35%).

Como otros grupos ³²⁰⁻³³⁹, hemos comparado diferentes características de los grupos y los resultados a corto y largo plazo entre ambas estrategias pero, a diferencia de ellos no hemos realizado un estudio univariante por factores pronósticos de cada una de ellas (resección hepática mayor o menor^{5, 320, 333, 329, 331, 336, 312, 330, 338, 326, 327}, cirugía de colon o recto^{327, 328, 330, 339}, edad de los pacientes ^{323, 333, 335}, etc.), porque pensamos que excede los límites de los objetivos de este trabajo. De igual modo, hemos dejado fuera de nuestra discusión la cirugía secuencial inversa porque este subgrupo de pacientes es poco representativo en nuestra muestra (11/125 pacientes).

En nuestro estudio, el 20.8% (26/125 pacientes) de los pacientes con MH sincrónicas han sido candidatos a la cirugía combinada de las MH y del CCR, cifra muy similar al 22.5% de Artigas et al⁵⁴. Ambos grupos estamos de acuerdo con Adam et al³¹⁰ respecto a que menos del 50% de los pacientes con MHCCR sincrónicas son candidatos a la resección en un solo tiempo. Como han mostrado Weber et al³²⁸ ha habido una evolución quirúrgica en relación al manejo de los pacientes con MHCCR sincrónicas: en los primeros años de su experiencia, las resecciones sincrónicas se reservaban para los tumores de colon derecho con MHCCR sincrónicas resecables mediante de hepatectomías menores^{329, 331, 338, 339}. Actualmente, las indicaciones para esta cirugía se han ampliado e incluyen procedimientos más complejos. Nosotros y otros grupos de trabajo^{312, 333, 337, 338} hemos experimentado la misma evolución: durante la primera parte de nuestras series, los tumores de colon izquierdo y recto se consideraban una contraindicación para la resección sincrónica pero al igual que en otros centros, este criterio se ha modificado³³⁰. Dados los resultados desalentadores de algunos grupos^{5, 320, 333} reservamos las hepatectomías mayores^{50, 326, 330, 336} para casos muy excepcionales y cuidadosamente seleccionados en el comité multidisciplinar (pacientes jóvenes o de mediana edad, sin comorbilidad, buenos respondedores a la QT neoadyuvante con biología tumoral favorable y sin localización rectal^{50, 330}). La mayoría de los grupos^{50, 330, 311, 320, 323, 326, 327, 336} estamos de acuerdo en mantener ciertos criterios de exclusión para realizar una resección combinada, tales como: complicación del CCR primario no controlable con QT o RT o stents, comorbilidad grave del paciente, imposibilidad de resección radical R0, hígado residual insuficiente, cirugía en centros que no sean de referencia y equipos quirúrgicos con poca experiencia y sin evaluación multidisciplinar del paciente^{20, 326, 327, 330-332, 338, 339, 404, 500}

Ambos grupos de pacientes han sido homogéneos en cuanto al sexo $(p=0.475)^{320, 320, 320, 333, 333}$, edad avanzada \geq 70 años $(p=0.906)^{320, 329, 330, 333, 339}$, localización del CCR $(p=0.440)^{320, 329, 330, 333, 339}$ y distribución uni o bilobar de las MH $(p=0.401)^{320, 329, 330, 333, 339}$. Otras características que para algunos autores los han diferenciado de forma significativa como el número^{329, 339} y el tamaño de las MH^{320, 330}, no se han analizado en el presente estudio.

El hecho de llevar a cabo cirugía simultánea no conllevó una disminución de la supervivencia actuarial a 5 años, ni en comparación con la muestra global (52.1 vs 54.1%, p=0.917)^{4, 50, 57, 321, 323} ni con el resto de pacientes con MH sincrónicas en los que se decidió una estrategia diferida (52.1 vs 52.6%, p=0.769)^{3, 134, 321-323, 333}. Hay distintos estudios que han comparado la supervivencia a 5 años de pacientes con MH sincrónicas en función de la estrategia quirúrgica simultánea o diferida^{320, 323, 328, 329, 333, 336, 339, 532} y sólo en un estudio se han obtenido mejores cifras de supervivencia tras la cirugía diferida³³⁹.

Respecto a la supervivencia libre de enfermedad a 5 años, hemos observado una mayor recurrencia en la resección sincrónica respecto a la muestra global³²³ (22 vs 30.1%, p=0.605) así como respecto al grupo de cirugía diferida^{323, 327, 339} (22 vs 24.2% p=0.974), aunque esta diferencia no alcanzó significación estadística. En nuestra serie no obtuvimos diferencias en cuanto a la radicalidad de la cirugía o número de resecciones R0/R1 al comparar ambas estrategias (p=0.939), lo que puede explicar, en cierta forma, la ausencia de significación estadística en cuanto a la recurrencia. Otros autores^{28, 329, 336} como de Haas et al³³⁹, en su análisis de la base de datos multicéntrica de LiverMetSurvey® también muestran mayor recurrencia (en su caso la diferencia sí es estadísticamente significativa) en el grupo de pacientes sometidos a cirugía sincrónica. Nuestros resultados pueden estar sesgados por dos hechos que en cierta forma se compensan en ambos grupos: por un lado, el gupo de cirugía simultánea posee mayor número de pacientes con menor número de segmentos afectados (13.9 vs 86.1%, p=0.039)^{328, 331, 338} y, por otro lado, los pacientes perdidos en el grupo de cirugía diferida con progresión de la enfermedad intrahepática y/o extrahepática tras la resección del tumor primario pueden haber seleccionado un grupo residual con pronóstico más favorable y que no tenemos en cuenta los autores (datos no mostrados). A pesar de esto, pensamos como otros grupos^{326, 333} que las resecciones menores se realizan con la misma seguridad que las resecciones simultáneas o diferidas.

Hay estudios iniciales^{5, 104} que comparaban la resección simultánea con la cirugía diferida y describieron un aumento de la morbimortalidad en la cirugía simultánea. Estos datos no se han confirmado ni por nosotros ni por otros estudios recientes^{321, 323, 326-330, 338}, ya que obtenemos cifras de morbimortalidad similares en los dos grupos. En nuestra serie, no hemos encontrado diferencias ni en cuanto a la morbilidad (p=0.538) ni en cuanto a la mortalidad postoperatoria (p=0.483) al comparar las dos estrategias, a pesar de la asociación de un procedimiento quirúrgico limpio con uno contaminado³³⁰. En este sentido, en tres estudios randomizados³³⁷⁻³³⁹ se prioriza la cirugía hepática sobre la del CCR durante el procedimiento quirúrgico sin embargo, otros grupos^{320, 323} como el nuestro plantean la estrategia contraria.

No obstante, en relación a la morbilidad, sí que hemos obtenido diferencias en cuanto a una mayor tasa de transfusión intra y postoperatoria de los pacientes intervenidos mediante cirugía diferida (73.3 vs 26.7%, p=0.034), en consonancia con los resultados de otros grupos ^{326, 329, 333}. Esta diferencia en las cifras de transfusión se podría explicar por un aumento del número de resecciones mayores en los pacientes intervenidos mediante cirugía diferida tanto en nuestra serie (86.1 vs 13.9%, p=0.039) como en las de otros autores ^{320, 329, 330, 333}. Además, este aumento también podría estar relacionado con una mayor frecuencia y duración de la oclusión vascular en este grupo, lo que sugiere que las resecciones con más exigencia técnica se llevan a cabo como cirugía diferida ^{326, 333}, aunque estas hipótesis no se han estudiado en nuestro trabajo. En el futuro tendremos que investigar si la necesidad de emplear técnicas de exclusión vascular, el tipo de exclusión, su duración o incluso la incidencia de anomalías en el parénquima hepático no tumoral pueden explicar este incremento en las necesidades de transfusión ^{339, 533} porque el empleo de QT neoadyuvante no difirió en los 2 grupos (p=0.139) a diferencia de lo aportado por otros autores ³³⁹ y no puede explicar por sí mismo este aumento de transfusión en el grupo de cirugía diferida.

A pesar de la reducción de gastos por la reducción de la estancia hospitalaria, hay pocos estudios que se hayan centrado en el estudio de las resecciones simultáneas^{324, 329, 338}. Martin et al³³¹ y otros autores^{322-324, 326, 328-330, 338}, teniendo en cuenta la suma de los dos ingresos hospitalarios distintos en la cirugía diferida, observaron una menor estancia hospitalaria en los pacientes sometidos a resección simultánea. En el mismo sentido, los resultados obtenidos en nuestra serie muestran una estancia media ≥15 días, significativamente mayor en el grupo de la cirugía diferida (63.6 vs 36.4%, p=0.025)^{50, 57}. Sin embargo, hay que hacer una consideración respecto a la naturaleza retrospectiva de nuestro estudio y es que tiene la limitación de que no hemos tenido en cuenta los días de ingreso de la cirugía del CCR en el grupo de pacientes con cirugía diferida porque muchos de los pacientes habían sido intervenidos del CCR en otros centros. Aún así, la estancia fue menor en las resecciones simultáneas, lo que influye sobre el sesgo de selección que cometemos todos los autores al no valorar la influencia del tipo de resección que se lleva en ambos grupos. Para algunos autores³²¹ el impacto de la especialización de la cirugía colorrectal y hepática queda demostrado en la mejoría de los resultados postoperatorios y a largo plazo, lo que se traduce en un descenso del coste hospitalario global. Otros autores 163, 327, 512 obtienen resultados opuestos en sus estudios y describen mayor estancia media en el grupo de la cirugía simultánea.

Los principales hallazgos de nuestro estudio se basan en que en pacientes seleccionados con peor pronóstico a priori (CCR en estadio IV) la supervivencia global y la supervivencia libre de enfermedad, así como la morbimortalidad postoperatoria no varían en función de si la cirugía es sincrónica o diferida y el abordaje en un tiempo quirúrgico es comparable a la cirugía diferida ^{328, 329, 331, 338, 339}. La realización de un único procedimiento quirúrgico con un mayor confort para el paciente ^{58, 104, 310-314, 325, 326}, la mejoría de la respuesta del sistema inmune evitando una nueva inmunodepresión postoperatoria con la cirugía hepática ^{58, 104, 310-314, 325, 326}, la prevención del crecimiento del CCR y de las MH con una instauración rápida de QT adyuvante ²⁸ son otros factores que también valora el equipo multidisciplinar para la indicación de la cirugía sincrónica.

No obstante, nuestro estudio, al igual que los de otros autores³¹¹⁻³³⁹, tiene varias limitaciones. Este estudio es una revisión retrospectiva de nuestra base de datos prospectiva, y se observan ciertos sesgos de selección 326, 327, 329, 336. Primero, como en la mayoría de las series 311-339, las resecciones simultáneas se realizan en la mayoría de las ocasiones en pacientes muy seleccionados con menor extensión de la enfermedad y, consecuentemente, conllevan mayor número de hepatectomías menores, introduciendo una importante desventaja medotológica a la hora de comparar resultados³³⁹. Segundo, los factores pronósticos favorables en el grupo de resección diferida pueden deberse en parte a que no hemos cuantificado el número de pacientes cuyas MH progresan tras la cirugía del CCR y como ya hemos comentado, se genera un grupo residual con pronóstico más favorable en base a la propia biología del tumor. Tercero, la centralización de esta patología en centros de referencia de cirugía hepática como el nuestro, tiene que cobrar cada vez más importancia porque muchos pacientes con lesiones múltiples, bilobares o poco diferenciadas no se derivan a los centros de referencia y se orientan hacia una QT paliativa³²⁹. Cuarto, nuestro estudio impide la identificación de factores clínicos y patológicos en pacientes que podrían beneficiarse de tratamiento con QT para evitar que la enfermedad hepática progrese rápidamente tras la cirugía^{336, 339} y estos criterios de selección no pueden determinarse de forma retrospectiva³²⁹. Quinto, nuestros datos sugieren un ahorro en el gasto con la cirugía simultánea si tenemos en cuenta las dos intervenciones por separado de la cirugía diferida pero no hemos abordado los aspectos económicos implicados dado que muchos de los pacientes del grupo de cirugía diferida no se intervinieron de su CCR en nuestro centro. Sexto, no hemos abordado en este trabajo la repercusión de otras modalidades de tratamiento para las MH sincrónicas como la ablación por RF^{329} .

V.2.2.4.- Datos de la resección hepática

El desarrollo de nuevas técnicas nos ha permitido aumentar la seguridad en la realización de cirugías limitadas conservadoras de parénquima con una mortalidad postoperatoria casi nula y una tasa de morbilidad baja²⁹. Nosotros, de acuerdo con la mayoría de los autores^{3, 6, 29, 55, 56, 93, 110, 534}, consideramos que las lesiones no palpables, profundas o próximas a los grandes vasos deberían tratarse con mayor radicalidad mediante resección segmentaria o hepatectomía reglada y, en el caso de lesiones superficiales múltiples o cuando haya dudas de la reserva hepática, son aconsejables las resecciones limitadas o conservadoras, en las que la prioridad es el margen de resección, por encima de la técnica elegida.

Aunque no podemos olvidar que con la ECOI se puede modificar la actitud quirúrgica diseñada en el preoperatorio, en un 10-40% de los casos según diferentes series publicadas 43, 53, 57 la mayor seguridad técnica ha conseguido que aumente el número de resecciones parciales de menos de 3 segmentos (segmentectomías y resecciones limitadas) (111 pacientes en nuestra serie, 44.4%) y descienda el número de resecciones ampliadas con 5 ó más segmentos (28 pacientes en nuestra serie, 11.2%). En la serie del Memorial Sloan-Kettering Cancer Center⁵³⁵, el porcentaje de segmentectomías aumentó y el número de resecciones ampliadas disminuyó con el fin de aumentar el parénquima hepático remanente, factor trascendental para evitar la insuficiencia hepática postoperatoria, sobre todo en intervenciones sobre pacientes con un hígado cirrótico, que han recibido QT neoadyuvante o que se han sometido a alguna hepatectomía previa. En el estudio publicado por la MD Anderson Cancer Center (Vauthey et al²²⁶) la tasa de resecciones ampliadas fue del 67.7%, aunque las características de los tumores hepáticos probablemente habrían permitido realizar cirugía más limitada (lesiones únicas 50.7%, tamaño medio de 3.5 cm. y número medio de lesiones de 2). Este concepto ya se investigó en la era prequimioterapia por Kokudo et al⁵³⁴, que no encontraron diferencias en cuanto a la supervivencia ni en la recurrencia de las MH cuando clasificaban a los pacientes en función del tipo de resección. Además, encontraron que en más del 80% de los casos una hepatectomía mayor era innecesaria y que una resección limitada habría sido técnicamente posible. Teniendo en cuenta estos datos, algunos grupos^{29, 55, 93, 110} consideran que con el uso de QT neoadyuvante, habrá un aumento de las resecciones limitadas sobre la realización de hepatectomías mayores, sin embargo, en el futuro habrá que comprobar si el hecho de que cada vez más se intervengan pacientes con más MH sincrónicas (125/250 pacientes, 50%), más MH bilaterales (107/250 pacientes, 42.8%) y con más frecuencia de administración de QT neoadyuvante (118/250 pacientes, 47.2%), se mantendrá esta tendencia. En

nuestra serie, la QT neoadyuvante y la sincronicidad conllevaron en un 58.3% y un 62.6% de los casos una resección mayor de 3 ó más segmentos (p=0.001).

En cuanto a los resultados a largo plazo, las resecciones mayores no implicaron ningún detrimento ni en las cifras de supervivencia (p=0.700) ni en las de recurrencia (p=0.800) de los pacientes de nuestra serie. Estas características (sincronicidad, tratamiento neoadyuvante, bilateralidad, resecciones mayores, etc.) son características de la expresión de una enfermedad avanzada y todas ellas están relacionadas con la mayor extensión de la resección hepática y la ampliación de criterios de resecabilidad⁶⁸. Sin embargo, como hemos podido comprobar, la supervivencia de los pacientes que presentaron estos factores, a priori de peor pronóstico, no fue distinta de la del resto de la serie, por lo que se justifica el planteamiento multidisciplinar agresivo que seguimos con este tipo de pacientes en nuestro centro.

No obstante, si fuese necesaria la realización tanto de una resección mayor como de una hepatectomía ampliada, éstas, según distintos autores⁵⁵, se pueden realizar sin que haya un aumento significativo en la morbimortalidad de los pacientes. En este sentido, aunque nuestros resultados parecen mostrar una tendencia hacia un aumento de complicaciones postoperatorias al llevar a cabo resecciones mayores o resecciones ampliadas, están en consonancia con los de las series citadas previamente y no han influido significativamente en los resultados a corto plazo de morbilidad (p=0.058 y p=0.092, respectivamente) ni de mortalidad en nuestra serie (p=0.934 y p=0.139, respectivamente). En el futuro, un aumento en el tamaño muestral ayudará a determinar la verdadera asociación entre estas variables.

Desde el punto de vista quirúrgico, las técnicas de destrucción o necrosis del parénquima hepático mediante la aplicación de frío o calor han aumentado las posibilidades terapéuticas para estos pacientes 57-66, 243, 422-426. La que más se ha difundido en nuestro medio es la **destrucción por RF** 57-66, 243, 422-426 y sus indicaciones más aceptadas son los tumores inferiores a 3 cm. y en número limitado (hasta 3 nódulos) 57-66, 243, 422-426. En nuestra serie, hemos administrado RF a 36 pacientes, obteniendo una supervivencia del 49.2% a los 60 meses, lo que resulta alentador en comparación con otras series 422, 425, sobre todo teniendo en cuenta que se trataba de pacientes con MH bilaterales multinodulares 57-58, 296-308, 434 en las que la resección quirúrgica es la que elimina la mayor parte del volumen tumoral y los depósitos residuales irresecables de menor tamaño se tratan con RF 58, 296-308, 434. También hemos utilizado la RF en conjunción con PVE/PVL o con los métodos de bipartición hepática 58, 296-308, 434 dentro del contexto de una hepatectomía en dos tiempos, en combinación o no con la cirugía del CCR, para aumentar el índice de resecabilidad en pacientes

con lesiones bilaterales o en aquellos en los que una pequeña MH profunda pueda requerir una gran resección hepática^{58, 296-308, 434}.

A diferencia de otros autores⁵³, en nuestro grupo hemos tenido una tasa de **transfusión** elevada (53.6%). Sin embargo, como hemos expuesto anteriormente, con técnicas minuciosas de sección del parénquima hepático y con la ayuda de los medios instrumentales actuales, se pueden realizar hepatectomías mayores sin clampaje vascular ni transfusión, como ya han demostrado otros autores⁵³ y comprobamos también en nuestra serie. Para poder encontrar una explicación a la elevada tasa de transfusión debemos observar la magnitud de las resecciones que hemos realizado. En nuestra serie hay un alto índice de resecciones mayores (55.6%) y ampliadas (11.2%). A diferencia de otros grupos⁴⁷, tanto las resecciones mayores (p=0.015) como las ampliadas (p=0.001), se han relacionado con la tasa de transfusión intra y postoperatoria. En nuestro trabajo, el 60.4% de los pacientes transfundidos se sometieron a una resección mayor y el 82.1% a una resección ampliada. Otra posible explicación a la alta tasa de transfusión es el programa de autotransfusión 92, 93 que se siguió en nuestra unidad durante los primeros 5 años de este estudio cuyo protocolo ya publicó nuestro grupo[¶]. Este programa dejó de aplicarse al no mostrar un claro beneficio para el paciente, ya que en algunos casos se producía la anemización del mismo ante la extracción de sangre los días previos a la cirugía, dando lugar después a una mayor tasa de transfusión durante la intervención quirúrgica.

Otros factores que no guardaron relación con la transfusión fueron la comorbilidad de los pacientes (ASA 3-4) (p=0.773) ni la sincronicidad de la serie (p=0.999), por lo que éstos no han justificado en nuestos pacientes la tasa de transfusión. Algunos grupos han comparado la transfusión con la duración de la intervención⁴²⁰ porque plantean que puede ser un indicador indirecto de la magnitud de la cirugía hepática realizada, pero este aspecto y la posible relación con la PVC intraoperatoria^{51, 55, 56, 81, 92, 86, 115, 116}, han quedado pendientes de valorar en nuestro estudio.

En cuanto a los resultados a largo plazo, la transfusión intra o postoperatoria no ha sido un factor de mal pronóstico estadísticamente significativo y no hemos podido demostrar su influencia ni sobre la supervivencia (p=0.214), ni sobre la supervivencia libre de enfermedad (p=0.634) en consonancia con algunos grupos⁶ y a diferencia de otros^{7, 28, 68, 145, 536}. No obstante parece haber un consenso en que los resultados a largo plazo pueden mejorarse si la necesidad de transfusión intraoperatoria queda reducida al mínimo.

Tratamiento quirúrgico de pacientes con metástasis hepáticas de cáncer colorrectal en un hospital de tercer nivel. Estudio de los factores pronósticos sobre la supervivencia

[¶] Serrablo A, García-Erce JA, Rasal S, Muñoz Gómez M. Integrated blood conservation programme to minimise blood loss and transfusion requirements in hepatic resection. HPB (Oxford). 2002; 4: 199-200.

La hemorragia intraoperatoria y, por consiguiente, la necesidad de transfusión, se asocian a mayor morbimortalidad en las resecciones hepáticas^{53, 57, 535}. Distintos autores han descrito una mayor necesidad de transfusión intraoperatoria y un aumento de la morbilidad en los pacientes sobre los que se ha administrado un tratamiento quimioterápico prolongado^{68, 232, 234, 483, 533}. En el estudio actual, aunque la neoadyuvancia no se ha relacionado con las complicaciones postoperatorias (p=0.141), sí se ha relacionado con una mayor tasa de transfusión (p=0.009) y la necesidad de transfusión sanguínea perioperatoria ha sido un buen predictor en el desarrollo de complicaciones (p=0.040), marcando una tendencia importante hacia una mayor mortalidad postoperatoria en nuestra serie (p=0.084). La transfusion sanguínea intraoperatoria se ha relacionado con el desarrollo de complicaciones postoperatorias probablemente causadas por la complejidad y la magnitud del procedimiento quirúrgico, por la neoadyuvancia o por ambas, tal y como ya han demostrado otros grupos como el del Paul Brousse (de Haas et al⁶⁸). En consonancia con de Haas et al⁶⁸, pensamos que la identificación en nuestra serie de estos factores predictores en cuanto al desarrollo de complicaciones no es inesperado porque todos ellos están relacionados con la extensión de la cirugía y la ampliación de criterios de resecabilidad.

La mediana de estancia postoperatoria en nuestra serie ha sido de 9 días, cifra en consonancia con el grupo austriaco de Tamandl et al²⁹. Sin embargo, fue superior a la serie del Hospital la Fe⁵³ y a la del Memorial Sloan-Kettering Cancer Center¹⁰, con más de 1000 resecciones por MH, pues consiguen una mediana en los últimos años de 8 días. No obstante, estas cifras contrastan con las medianas de 19 días para primeras resecciones y de 22 días para segundas resecciones en series orientales⁴⁴. Tras la intervención, la mayoría de nuestros pacientes se trasladan a la unidad de Reanimación o de Cuidados Intensivos, donde permanecen 24-48 horas y en la planta de hospitalización se inicia la tolerancia oral y la deambulación, lo que influye de forma favorable en el alta precoz⁵³. Al igual que para Tamandl et al²⁹, la estancia hospitalaria superior a 15 días se relacionó de forma significativa con la morbilidad postoperatoria (p=0.001), posiblemente debido al número de complicaciones menores que ha habido en nuestra serie y que del mismo modo, también han influido sobre la estancia de nuestros pacientes (p=0.001). En este sentido, debemos tener en cuenta que pueden existir otras razones médicas para una estancia postoperatoria prolongada además de la propia hepatectomía²⁹ como el reinicio de tratamiento anticoagulante, la polineuropatía postquimioterapia, etc. No obstante ni la administración de QT neoadyuvante ni la comorbilidad del paciente en base a la clasificación ASA se relacionaron con un aumento de la estancia media postoperatoria de los pacientes de nuestra serie (p=0.802 y p=0.100, respectivamente).

Algunos datos obtenidos en el postoperatorio, entre los que se encuentra el estudio histológico de la pieza de resección, nos pueden orientar hacia el pronóstico y la eficacia de la cirugía realizada y, en este sentido, hemos considerado, como otros grupos de trabajo 53, 56, el número de **resecciones R0** como un índice adicional de calidad, ya que la presencia de un margen de resección afecto es un factor que empeora la supervivencia de los pacientes sometidos a resección 3, 8, 10, 12, 50, 53, 57, 404. Durante muchos años se ha considerado como gold estándar un margen de resección >1 cm. 9, 58-66, 133, 136-142, 537. No obstante, con el aumento del número de resecciones hepáticas cada vez más complejas especialmente tras conseguir la disminución del tamaño de las lesiones con la administración de QT neoadyuvante (como se ha observado en nuestro estudio), ha aumentado la necesidad de obtener márgenes negativos aunque sean mínimos. El problema consiste en definir desde un punto de vista oncológico cuál es el mínimo margen requerido 56, 60, 133, 136-141

Son muchos los estudios que hoy en día han obtenido resultados a largo plazo comparables a los de los pacientes con margen mayor a 1 cm. tomando como referencia una distancia menor, sin modificación significativa en las cifras de supervivencia global ni en las de recurrencia^{60, 142, 143}. Elias et al⁵³⁸ determinaron como márgenes positivos aquellos con afectación tumoral a menos de 2 mm. del borde de resección y con una distancia superior 3 mm. obtuvieron mejor cifra de supervivencia y menor riesgo de recidiva. Konopke et al⁵³⁹ también consideraron una distancia de 3 mm. Kokudo et al⁵⁴⁰ relacionaron el riesgo recidiva con la misma distancia (<2 mm.) y obtuvieron una recurrencia del 13% cuando el borde fue <2 mm, del 2.8% con 2-4 mm y del 0% cuando fue >5 mm. Sin embargo, Pawlik et al²⁵ en 2005 mostraron que con margen de resección negativo mínimo de 1 mm, a distancias de 1-4 mm, 5-9 mm. o más de 1 cm. se obtenían cifras de supervivencia y recurrencia similares. Posteriormente otros autores (Martí et al⁴³, 2010; Vandeweyer et al¹³⁸, 2009; Bodingbauer et al⁵⁴¹, 2007; Welsh et al¹³⁹, 2008), también han determinado como margen negativo la distancia mínima de 1 mm, por lo que nosotros hemos tomado también como referencia esta cifra. En nuestra serie, la resección R1 ocurrió en el 14.8% de los casos (36/243 pacientes) y esta cifra es superponible a la descrita por otros autores^{43, 56, 140}, inferior a otras series (24% de de Haas et al⁵⁴², 25.6% de Vandeweyer et al¹³⁸, 24.4% de Bodingbauer et al⁵⁴¹) y superior a la aportada por otros centros (8.1% de Pawlik et al²⁵, 8.7% de Konopke et al 539 , 8.8% de Welsh et al 139).

De forma similar el grupo del Paul Brousse (de Haas et al⁵⁴², 2009), considerando como margen positivo la presencia de tumor a menos de 1 mm. del borde de resección, ha publicado resultados que indican que, a pesar de una mayor tasa de recurrencia de las resecciones R1, la

supervivencia es similar a la de la resección R0 siempre que se administre QT adyuvante a la hepatectomía. En nuestra serie hemos obtenido resultados muy similares, ya que los pacientes con resección R1 han presentado cifras de supervivencia a 3 y 5 años similares a las de los pacientes con resección R0 (57.3 vs 62.3 y 50.2 vs 54.6%, respectivamente; p=0.806) y las aportadas en otras series (Pawlik et al²⁵, de Haas et al⁵⁴²). Nosotros, al igual que el grupo del Paul Brousse hemos tenido tendencias muy llamativas en lo que respecta hacia un supervivencia libre de enfermedad a 3 y 5 años en los pacientes con resección R1 muy cercanas a la significación estadística (26.6 vs 43% y 22.2 vs 30.5%, respectivamente; p=0.051). No obstante, este hecho se ha confirmado en el análisis multivariante (HR=1.498; p=0.044), por lo que, en nuestra serie, la resección R1 ha sido un factor de mal pronóstico independiente sobre la supervivencia libre de enfermedad. En el trabajo del grupo francés (de Haas et al⁵⁴²) el porcentaje de pacientes libres de enfermedad a los 5 años (11%) es inferior al nuestro aunque nuestros resultados están en consonancia con los de otros grupos como el australiano de Vandeweyer et al¹³⁸ (22.4%). Cuando hemos llevado a cabo otro análisis comparativo de 6 series con más de 400 resecciones hepáticas, hemos observado que sólo el margen positivo tuvo influencia sobre la supervivencia en todos los estudios^{40, 47}. Este hecho difiere de nuestros datos, en los que los pacientes con margen de resección positivo presentaron una supervivencia similar a la de aquellos con margen negativo. No obstante, estas series definen como positivos los situados a menos de 1 cm. del borde de resección. Salvo excepciones, nuestro centro tiene la misma política que el grupo francés y se administra QT adyuvante a los pacientes con resección R1. Aunque en nuestra serie no hay ningún paciente con resección R2, no hemos excluido de nuestro estudio a los pacientes con tratamiento local adicional y presencia de enfermedad extrahepática potencialmente resecable como sí ha hecho el grupo del hospital Paul Brousse, lo que hace que nuestros resultados tengan un mayor valor. Incluso con la existencia de tratamiento quimioterápico efectivo^{46, 385}, la obtención de un margen de resección negativo R0 sigue siendo el objetivo primordial de todos los grupos incluido el nuestro.

Nuestra serie presentó un 56.7% de recurrencia en los pacientes con resección R1 (21/37 pacientes; datos no mostrados) cifra más elevada que el 40.4% de Pawlik et al²⁵ pero menor que el 68.8% de Muratore et al¹⁴⁰ y el 74% de de Haas et al⁵⁴². El grupo de Figueras et al¹³⁷ en 2007 no obtuvo mayores cifras en su serie, también a diferencia de nuestros resultados, tal y como se ha expuesto con anterioridad, pero plantean de igual modo como positivos márgenes inferiores a 1 cm. Tanto de Haas et al⁵⁴² como Bodingbauer et al⁵⁴¹ observaron que un margen de resección positivo se asoció con un mayor riesgo de recurrencia intrahepática pero no en el margen quirúrgico de resección. Este resultado está en consonancia con nosotros, pero nuestro estudio presenta la limitación de que no hemos analizado el porcentaje de recurrencia en el propio borde

de resección: el 24.3% fue recurrencia intrahepática (9/37 pacientes; datos no mostrados), el 18.9% fue recurrencia extrahepática (7/37 pacientes; datos no mostrados) y el 13.5% fue recurrencia intra y extrahepática (5/37 pacientes; datos no mostrados).

Otro aspecto de carácter técnico analizado por diferentes autores^{47, 141, 539, 541, 542} es el de que la resección hepática se lleva a cabo utilizando un elemento de disección (bisturí ultrasónico-Cavitron[®] CUSA ExcelTM, disector Helix Hydro-Jet[®] ERBE, bisturí armónico-Ultracision[®], etc.) y/o un sistema de coagulación (coagulador monopolar-Tissuelink Disecting[®] Sealer Simply Medical[®]) que volatiliza y coagula el tejido hepático adyacente a las MH durante la transección²⁹ y brinda un margen complementario sobre la superficie de sección de 1-2 mm. según algunos grupos (de Haas et al⁵⁴²) y de 5 mm. según otros autores (Bodingbauer et al⁵⁴¹).

Dado que la presencia de factores pronósticos desfavorables no excluye la posibilidad de supervivencia a largo plazo ni de curación en los pacientes con MHCCR estamos de acuerdo con otros autores^{37, 47} en la necesidad de hallar marcadores biológicos que complementen a los clínicopatológicos (incluido el margen de resección) y que permitan dar una orientación respecto a la agresividad bilógica tumoral (Muratore et al¹⁴⁰, 2010). En este aspecto, los biomarcadores tumorales moleculares, todavía en fase de investigación, han demostrado utilidad y se han descrito dos grupos: los indicadores de agresividad y proliferación tumoral (p53^{72, 79, 173-175}, Ki-67^{72, 176}, GLUT1⁴⁷, p27⁴⁷, hTERT¹³³, marcadores antigénicos de superficie de stem cells^{72, 159-161, 177-181} e inestabilidad de satélites^{72, 182}) y los que indican respuesta a la terapia sistémica (mutaciones en el gen K-ras, N-RAS, B-RAF, PIK3CA y PTEN^{94-96, 159, 183, 184}, timidilato sintetasa^{47, 143} y EGFR^{183, 184}). También la proteína C reactiva y el índice neutrófilos/linfocitos, ambos indicadores de respuesta inflamatoria tumoral, serían determinantes del pronóstico según un reciente estudio^{35, 47}. Otros autores^{147, 515, 543} utilizan la determinación de CEA en el postoperatorio inmediato para valorar la eficacia del tratamiento quirúrgico, relacionándolo con la recidiva y la supervivencia⁵⁶.

V.2.2.5.- Datos de la enfermedad extrahepática (EHD)

Los datos de diferentes estudios sobre pacientes con MHCCR y enfermedad extrahepática establecían clásicamente que este grupo de pacientes tenía mal pronóstico y tradicionalmente se ha considerado una contraindicación para la resección hepática^{10, 43, 57, 76, 148, 349, 350, 544}. Estudios más recientes, como resultado de los avances en la técnica quirúrgica, mejores pruebas de imagen y mayor efectividad de los tratamientos con QT, han demostrado que la resección de la EHD se relaciona con mayor supervivencia a largo plazo y puede ser potencialmente curativa^{349, 350, 357, 363, 364,} ^{367, 369, 378}. La EHD resecable detectada preoperatoriamente, que en la serie de Fong et al¹⁰ era una contraindicación para la resección hepática para nosotros y otros autores^{56, 349, 367, 545} no contraindica la cirugía siempre que, tanto la enfermedad hepática como la extrahepática, sean subsidiarias de resección R0. Es interesante el hecho de que en nuestro estudio la resección R1 no fue un factor pronóstico significativo en cuanto a la disminución de la supervivencia global (p=0.806) mientras que la presencia de EHD sí que lo fue²⁹. En los pacientes con EHD, en nuestro centro se sigue una política multidisciplinar agresiva muy similar a la desarrollada en otros hospitales de referencia como el Paul Brousse³⁴⁹. Esta política incluye el planteamiento de la cirugía en pacientes con recurrencia hepática y/o extrahepática asociada a QT perioperatoria. En nuestra serie la supervivencia a 1, 3 y 5 años de los enfermos con EHD (89/243 pacientes, 36.6%) comparada con el resto de la serie (154/243 pacientes, 63.4%) fue de 94.3 vs 95.5%, 37.5 vs 84.4% y 26.8 vs 76.3% (p=0.001). Este porcentaje cercano al 75% en pacientes sin EHD, aunque es llamativo, hay que entenderlo en un contexto en el que los pacientes considerados no presentan una de las causas fundamentelas de recurrencia y muerte, la recurrencia extrahepática y está en consonancia con algunas series^{242, 546}. Además, su aparición en menos de 30 meses tras la hepatectomía ha sido un indicador de menos supervivencia (p=0.009).

No obstante, estos datos engloban tanto la enfermedad extrahepática irresecable como la resecable por lo que es interesante desglosar los resultados obtenidos en los dos grupos. En la presente serie, 34 de 243 pacientes (13.9%) presentaban enfermedad extrahepática considerada como resecable preoperatoriamente, datos superponibles a otras series 43,57,349,368,369 (Ramia et al 4 y Chua et al 4,2012), aunque algunas publicaciones alcanzan el 25% 349, 368, 369. En 34 de los 89 pacientes con EHD (38.2%) se practicó la **resección de la EHD** y su presencia no influyó negativamente en la supervivencia acumulada a 5 años al compararla con la de los 154 pacientes que no presentaron enfermedad extrahepática en su seguimiento (p=0.114). Estos datos sin embargo, no son solapables a los de otras series 57. Al comparar los 34 pacientes con EHD resecada con los 55 que han presentado EHD no resecada, la diferencia en cuanto a supervivencia

a 3 y 5 años fue evidente (71.6 vs 22.2% y 59 vs 10.2% respectivamente; p=0.001), por lo que estamos en consonancia con Elias et al^{364, 367} y Carpizo et al³⁵⁴ en que la EHD limitada y resecable ya no debe considerarse una contraindicación para la reseción^{368, 454}. Aunque nuestras cifras de supervivencia son solapables al grupo de Mineo et al³⁶⁵, una posible explicación para nuestros buenos resultados de supervivencia a 5 años respecto a los de otros autores (0-28%)^{15, 28, 29, 40, 349-364}, ³⁶⁶, es que nuestro estudio no ha presentado pacientes con afectación ganglionar diagnosticada pre o intraoperatoriamente³⁷⁷ a diferencia de otras series (6-28%), ^{17, 40, 343, 344, 347, 349-351, 354, 357, 363, 374-376, 378, 379} localización de especial mal pronóstico según la literatura revisada (supervivencia a 5 años del 0-27%)^{17, 40, 343, 344, 347-351, 354, 357, 363, 374-376, 378, 379, 544}. En este sentido, unos grupos no son partidarios de la cirugía en presencia de afectación ganglionar en el área 1 ó proximal (ligamento hepatoduodenoal y retroduodenopancreático)⁵⁰, otros en el área 2 ó distal (arteria hepática común y tronco celiaco)⁵⁷ o directamente para otros no constituye una contraindicación ³⁵¹. En el futuro, con el aumento del número de pacientes sobre los que se realiza resección de la EHD entenderemos mejor estas diferencias de supervivencia respecto a otros grupos.

Hay estudios⁷⁶ que consideraban a los pacientes con **EHD** simultánea como de peor pronóstico y por este motivo la presencia de EHD suponía una contraindicación para la resección. Aunque la cifra de EHD concomitante con las MH (16/243 pacientes, 6.6%) es inferior a la de las series de Caripizo et al³⁵⁴ y Adam et al³⁴⁹, en nuestra serie, la resección de la EHD diagnosticada sincrónicamente (16/34 pacientes, 47%) respecto a la presentación metacrónica (18 de 34 pacientes, 53%) no ha influido negativamente sobre la supervivencia (p=0.446) a diferencia de otras series³⁵⁴, ³⁶⁹. Sin embargo, estos resultados son similares a los del grupo del Paul Brousse (Adam et al³⁴⁹, 2011). Las diferencias de supervivencia con respecto a la EHD metacrónica (24.4 vs 47.2%), aunque no alcanzaron la significación estadística, posiblemente se deban en parte, a que prácticamente la mitad de estos pacientes presentaron recurrencia extrahepática metacrónica en los primeros 30 meses, lo que sí fue un factor de mal pronóstico en nuestra serie (p=0.009).

La cifra de supervivencia a 5 años de los pacientes con EHD sincrónica de un 42.7% es superior a la aportada por otros autores^{348, 349, 351, 358, 364, 544}, sin embargo, estas diferencias pueden explicarse por varios hechos. Primero, creemos que esta elevada supervivencia posiblemente refleja el exigente proceso de selección que lleva a cabo el equipo multidisciplinar derivando para la cirugía a pacientes casi exclusivamente con enfermedad pulmonar y recurrencia colorrectal que han sido en nuestra serie localizaciones con mejor pronóstico a largo plazo que otras localizaciones como la peritoneal (estas diferencias se analizarán posteriormente) y con una sola localización de EHD^{349-351, 354, 357, 368} (datos no analizados). Segundo, a diferencia de otros autores^{349, 364} nosotros no

practicamos de forma rutinaria la resección de las MHCCR y de la EHD en el mismo acto quirúrgico por lo que este hecho favorece el sesgo de selección de aquellos pacientes con buen pronóstico que no experimentan progresión entre ambas intervenciones (selección de candidatos con favorable biología tumoral). Tercero, el hecho de que la mayoría de autores, incluido nuestro grupo, realice estudios retrospectivos, también genera un sesgo de selección de aquellos candidatos con especial buen pronóstico por su biología tumoral con resección R0. A pesar de estas limitaciones, nuestros resultados avalan que la resección de MH y de la EHD sincrónica o metacrónica en pacientes seleccionados se relaciona con resultados alentadores en cuanto a supervivencia a 5 años^{350, 368, 369} (41.7% y 59% respectivamente). En el caso de EHD sincrónica, estaríamos de acuerdo con otros autores 166, 348 en realizar una cirugía secuencial (hepatectomíaresección de la EHD) con administración de QT entre ambas cirugías, que permitiría seleccionar a los candidatos que verdaderamente se beneficiarían de un abordaje quirúrgico agresivo (excluyendo a los que presentan progresión de la enfermedad). La mayoría de nuestros enfermos recibieron neoadyuvancia y en los pacientes que la recibieron, se indicó cirugía tras QT si hubo estabilización de la EHD o respuesta al tratamiento, si se produjo progresión de la enfermedad no se realizó cirugía^{349, 353, 368, 378, 544} (datos no mostrados). La aplicabilidad del score para la presencia de EHD propuesto por Poston et al⁵⁴⁷ y el de Adam et al³⁴⁹ que plantea cifras de supervivencia a 5 años de entre el 64% (0 factores) y el 0% (>3 factores) ha quedado pendiente de evaluar en nuestro estudio y podría explicar las diferencias encontradas en cuanto a supervivencia al estudiar la sincronicidad-metacronicidad y las diferentes localizaciones de la EHD.

Otro aspecto que es necesario puntualizar es el diferente significado pronóstico de las distintas localizaciones de la EHD. Dentro de los 34 pacientes intervenidos por EHD sincrónica o metacrónica a las MH, los 4 casos de recurrencia del CCR (11.7%) y los 28 pacientes con metástasis pulmonares (82.4%) presentaron una evolución mejor que los 2 casos (5.9%) con localización peritoneal (incluido 1 caso de localización ovárica) cifras concordantes con otras series 346, 348, 353, 364, 368, 369, 544, incluyendo la publicada recientemente por el grupo del Paul Brousse (Adam et al 349, 2011). Tomando de nuevo como referencia la fecha de la primera hepatectomía las cifras de supervivencia a 1, 3 y 5 años para la localización pulmonar, recurrencia CCR y peritoneo fueron 95.8 vs 80 vs 92%, 82.5 vs 80% vs 8.7% y 67% vs 60% vs 0%, respectivamente (p=0.001). En otras dos series distintas de pacientes sometidos a resección simultánea de las MH y EHD, Elias et al 364, 367 clasificaron sus pacientes en función de la localización de la EHD sin encontrar diferencias significativas en cuanto a la supervivencia 354. El mismo grupo francés, en 2005 368, confirmó en su serie que el factor pronóstico más importante era el número total de metástasis extrahepáticas, más que su localización. Sin embargo, nuestros resultados y los de Adam et al 349 no

están en consonancia los de Elias et al³⁶⁸. En lo que respecta a la localización peritoneal de la EHD, a pesar de que las cifras de supervivencia a 1 año son buenas, disminuyen drásticamente a los 3 años hasta hacerse nulas a los 5 años, en consonancia con algunos autores^{349, 353, 357}. Es importante considerar como línea de investigación futura el hecho de que Adam et al³⁴⁹ no obtuvieron supervivientes a 5 años entre los pacientes que presentaron más de una localización de EHD. El manejo adicional de estos enfermos con administración de QT hipertérmica intraoperatoria³⁶⁸ en centros con experiencia puede presentar algunas ventajas según algunos autores⁵⁴⁸⁻⁵⁵³. Ante estos resultados, distintos grupos^{57, 368} están en consonancia con nosotros y piensan que el diagnóstico preoperatorio de enfermedad extrahepática en ciertas localizaciones como el peritoneo, afectación ganglionar del área 2 ó distal y, especialmente cuando los estudios preoperatorios hacen prever que la resección no será completa, puede suponer una contraindicación para la hepatectomía^{368, 544} a pesar de que la supervivencia a 1 año apenas se deteriora. En el caso de otras localizaciones como pueden ser el pulmón o la recurrencia colorrectal, está indicada una actitud quirúrgica agresiva, ya que puede obtenerse una excelente supervivencia tras la resección de las metástasis pulmonares en pacientes seleccionados^{29, 57, 350, 354,} 361, 364, 368, 554. No obstante, el escaso número de pacientes con localización peritoneal disminuye la potencia estadística de nuestros resultados en este aspecto.

Sin embargo, los datos obtenidos en nuestro estudio y en los de estos autores deben interpretarse con precaución. En concreto, la definición de EHD es un concepto variable en función de los estudios revisados y muchos de ellos incluyen muy pocos pacientes afectos de EHD para poder llevar a cabo un análisis estadístico adecuado^{76, 350}. Además, la mayoría se han realizado antes de la introducción de los nuevos agentes quimioterápicos^{350, 354, 357, 364, 368}. Otra limitación al comparar nuestros resultados con los de otros autores, es que Elias et al^{364, 367, 368} sólo incluyen en su serie pacientes con resección R0, mientras las series de Carpizo³⁵⁴ o Adam³⁴⁹ al igual que la nuestra, incluyen también resecciones R1. No obstante, el pronóstico de las resecciones R1 respecto de la EHD ha quedado pendiente de estudiar en este trabajo.

Para Pulitano et al³⁵⁰ y Carpizo et al³⁵⁴, tanto el número como la localización de la EHD son marcadores indirectos de la biología tumoral. Nosotros estamos de acuerdo con este concepto, ya que la mayoría de los pacientes sometidos a resección presentaba una única localización de EHD con un pequeño número de tumores (datos no mostrados), similar a otros autores³⁵⁴. No obstante, consideramos que este análisis sobrepasa los objetivos marcados en este trabajo y en el futuro tendremos que analizar con detalle este aspecto aumentando la muestra de pacientes y su seguimiento.

V.2.2.6.- Datos del seguimiento

A pesar de que no existe evidencia firme sobre el uso de **QT** adyuvante a la hepatectomía, la justificación para su uso se basa en que un 60-70% de los pacientes sometidos a una resección hepática de MHCCR sufren una recidiva debido probablemente a la presencia de enfermedad residual microscópica en el momento de la resección, con independencia de que el estadio del CCR inicial sea III ó IV^{16, 28, 442}. Nosotros derivamos a todos los pacientes tras el alta hospitalaria al servicio de Oncología para valoración de tratamiento adyuvante. En nuestra serie se decidió finalmente su administración en 208/233 pacientes (86.7%), cifras algo superiores a las aportadas por otros grupos²⁸. Salvo excepciones, los regímenes administrados en adyuvancia, estuvieron basados en 5-FU^{442, 443, 445-447} (206/208 pacientes, 99%) y Oxaliplatino⁴⁴⁴⁻⁴⁴⁶ (170/208 pacientes, 81.7%): FOLFOX o XELOX.

Son pocos los estudios randomizados que tienen como objetivo la valoración del impacto de la QT sistémica adyuvante sobre la supervivencia y recurrencia de los pacientes con MHCCR y también son pocos los que comparan la administración del tratamiento con la mera observación durante el seguimiento ambulatorio de estos pacientes^{442, 445, 447, 449}. Aunque nuestro estudio no es randomizado, ni para nosotros ni para otros autores^{5, 12, 17, 56, 363} la QT adyuvante ha sido un factor pronóstico sobre la supervivencia (p=0.071) ni sobre la recurrencia (p=0.204). En cambio, Figueras et al¹⁶ concluyeron que la QT adyuvante es un factor de buen pronóstico sobre la supervivencia con un régimen de QT basado en 5-FU y AF aunque, al igual que nuestro estudio, su ensayo no está aletorizado y carece de grupo control sin administración de QT que le permita estimar el verdadero valor pronóstico de este tratamiento⁵⁶. De igual modo, tanto en un estudio retrospectivo biinstitucional (Parks et al⁴⁴⁷, 2007) como en el estudio ENG (Langer et al⁴⁴⁹, 2002), se encontraron diferencias significativas en cuanto al beneficio sobre la supervivencia de los pacientes que recibieron QT adyuvante. Nuestro estudio, aunque no alcanza la significación estadística en este aspecto (p=0.071), también muestra tendencias muy llamativas en cuanto a un aumento en las cifras supervivencia a 1, 3 y 5 años sobre los pacientes que no recibieron tratamiento quimioterápico adyuvante a la hepatectomía (97 vs 84%, 63.1% vs 52.4% y 54.9 vs 47.6%, respectivamente). En dos estudios multicéntricos en fase III, el estudio FFCD (Portier et al⁴⁴⁵, 2006) y otro de Ychoul et al⁴⁵⁰ en 2009, se observaron tendencias muy llamativas hacia un aumento de la supervivencia libre de enfermedad a 5 años en los pacientes que recibieron QT adyuvante. Sin embargo, aunque nuestro estudio demuestra una supervivencia libre de enfermedad superior a los 5 años (29.5% con adyuvancia vs 27.7% sin adyuvancia), está lejos de la significación estadística (p=0.204). Al igual que ha sucedido con la neoadyuvancia recibida por nuestros

pacientes, el tratamiento adyuvante de las MHCCR ha sido más frecuente durante los últimos años, hecho relacionado con la presencia de factores a priori de peor pronóstico como sincronicidad, localización bilateral, resección R1 de las MH y lesiones inicialmente irresecables o no óptimamente resecables en el momento de diagnóstico (esta última situación como se ha expuesto anteriormente, ha limitado la supervivencia y ha aumentado la recurrencia en los pacientes de nuestra serie al igual que en las de otros autores⁴³). Por estas razones y, aunque nuestro estudio no es randomizado, teniendo en cuenta los resultados obtenidos, pensamos que la administración de QT adyuvante puede ser beneficiosa para prolongar la supervivencia tras la cirugía con intención curativa de las MH^{57, 454}. En este sentido y, de acuerdo con otros autores^{56, 57}, consideramos necesarios más estudios aleatorizados que demuestren el verdadero beneficio de la QT adyuvante sobre estos pacientes.

Para el grupo del Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (Tomlinson et al³⁷, 2007) un tercio de los pacientes libres de enfermedad a los 5 años fallecerá como consecuencia de alguna causa relacionada con el tumor y potencialmente uno de cada seis pacientes se curará de la enfermedad tras la resección de las MHCCR^{37, 46}. No obstante, el 50-70% de los pacientes intervenidos presentarán recidiva de la enfermedad en el remanente hepático o en otras localizaciones^{5, 10, 16, 50, 57, 494}. En este sentido y respecto a la supervivencia libre de enfermedadrecurrencia, tras un seguimiento medio de 27 meses y una mediana de 21 meses (cifras superiores a algunas series^{5, 16, 50, 53, 54, 151}, solapables a otras^{28, 29, 40, 57, 148} e inferiores a las de otros grupos^{10, 12, 35, 37, 38, 41, 43, 44, 46, 56, 147, 149, 153, 155, 157, 158}), 144 pacientes (59.3%) presentaron recidiva de la enfermedad (71 recidiva hepáticas, 49.3%, y 73 recidivas extrahepáticas metacrónicas intervenidas o no, 50.7%). La recidiva se localizó en el hígado en 71 pacientes (29.2%) cifra que está en consonancia con el 20%-35% según distintas series^{37, 333}. Se realizaron 34 rehepatectomías sobre 34 pacientes (13.9%). De éstos, 6 pacientes experimentaron "segundas" rehepatectomías y a 2 pacientes se les realizó una "tercera" rehepatectomía. En total, sobre 250 pacientes, se han realizado, finalmente, 292 resecciones hepáticas todas ellas con intención curativa. Estamos de acuerdo con diferentes grupos^{57, 78, 349, 383-415} en que las rehepatectomías son procedimientos quirúrgicos técnicamente más exigentes por diferentes razones: la propia regeneración hepática induce modificaciones en el tamaño, la forma y la disposición de las estructuras vasculares y biliares dentro del remanente hepático, la reexposición del pedículo hepático es más compleja por la presencia de adherencias, el remanente presenta nuevas adherencias al diafragma y otros órganos, el parénquima hepático es más frágil y friable como consecuencia de la QT neoadyuvante y la propia regeneración, etc. Por ello, insistimos en que se deben derivar estos pacientes a centros

especializados de referencia^{28, 50, 51, 55, 58, 67} en los que un equipo multidisciplinar^{16, 28, 50, 51, 53, 54, 57, 60, 69} seleccionará aquellos que se pueden beneficiar de una nueva resección hepática^{58, 349, 383-415}.

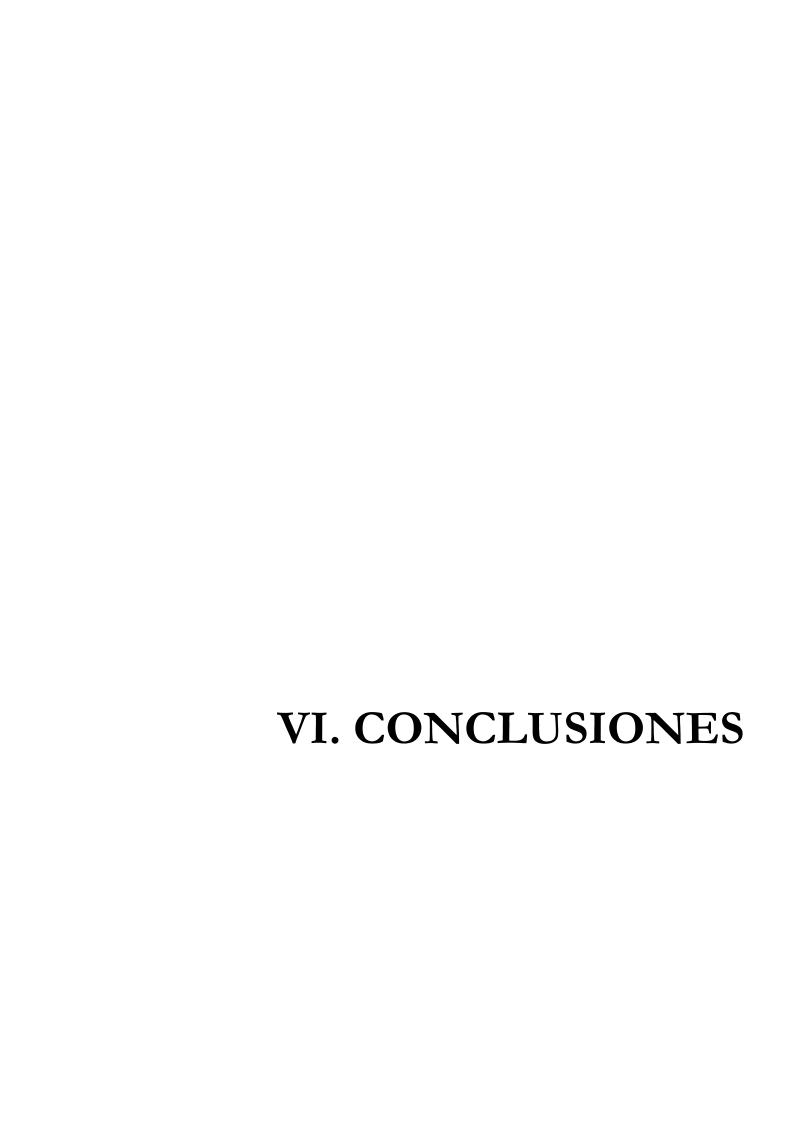
En nuestra serie, la supervivencia a 1, 3 y 5 años de los enfermos con recidiva hepática intervenida o no (71/243 pacientes, 29.2%) comparada con el resto de la serie (172/243 pacientes, 70.8%) fue de 91.5 vs 97.4%, 53.2 vs 66.2% y 40.7 vs 61.3% (p=0.004). Este porcentaje cercano al 60% en pacientes sin recurrencia hepática, aunque también es llamativo, hay que entenderlo en un contexto en el que los pacientes considerados no presentan una de las causas fundamentelas de recurrencia y muerte, la recurrencia hepática y, además, está en consonancia con algunas series (Adam et al²⁴², 2008 y Poultsides et al⁵⁴⁶, 2012). No obstante, estos datos engloban tanto la recidiva hepática irresecable como la resecable por lo que para facilitar la comparación con los distintos grupos, desglosamos a continuación los resultados obtenidos. En la presente serie, la supervivencia actuarial a 1, 3 y 5 años de los 34 pacientes a los que se realizó alguna rehepatectomía no fue distinta de la de los 172 pacientes que no tuvieron recidiva hepática en ningún momento de su evolución (p=0.672). Sin embargo, nuestro estudio posee una limitación muy importante en comparación con otros grupos^{27, 53, 54, 68, 385} y es que no hemos analizado la morbimortalidad en relación a la rehepatectomía y los resultados de supervivencia actuarial toman como referencia únicamente la primera hepatectomía. Además, el análisis retrospectivo de una base de datos prospectiva también tiene limitaciones, como el hecho de que el tratamiento como una cohorte de pacientes podría representar una selección de pacientes con biología tumoral favorable³⁸⁵. Tendremos que estudiar en el futuro si estos resultados están en consonancia con lo revisado en la literatura acerca de si las cifras de supervivencia tras la resección de la recidiva hepática son similares a las del primer tratamiento quirúrgico de las MH^{27, 54, 57, 68, 338, 385, 393, 394, 401}. No obstante, al comparar las cifras de supervivencia actuarial en nuestra serie, de los 71 pacientes con recidiva hepática, los que se sometieron a rehepatectomía (34 pacientes) en relación a los que no se reintervinieron (37 pacientes), encontramos diferencias significativas en cuanto a supervivencia (63.8 vs 19.8%, p=0.001).

Estos resultados, en consonancia con los de otros grupos^{57, 58, 349, 383-415}, refuerzan la idea de que, dada la ausencia de otras alternativas terapéuticas potencialmente curativas, la rehepatectomía es el único tratamiento que aumenta la supervivencia a largo plazo de los pacientes con recurrencia hepática tras la primera hepatectomía. Nuestro grupo multidisciplinar plantea la posibilidad de realizar una rehepatectomía en pacientes seleccionados en los que se pueda conseguir una resección globalmente curativa R0 (incluyendo enfermedad extrahepática) y quede suficiente parénquima hepático remanente. En este sentido, es llamativa la elevada supervivencia actuarial a 5

años de los 34 pacientes intervenidos de recidiva hepática (63.8%). Desde nuestro punto de vista, esto se explica por dos hechos fundamentales. Primero, estos pacientes constituyen un subgrupo poco representativo de la muestra global (34/243 pacientes, 14%), por lo que el aumento progresivo del número de pacientes intervenidos por recidiva hepática en el futuro, ayudará a aclarar esta asociación. Segundo, nos encontramos ante un subgrupo de pacientes con claros sesgos de selección, posiblemente por las características propias de la enfermedad que hacen que presente una biología tumoral más favorable (resecabilidad inicial, CEA preoperatorio inferior a 200 ng/ml, intervalo libre de enfermedad superior a 12 meses, localización rectal del CCR primario y afectación ganglionar N0-N1, buena respuesta a la QT, etc.); y por las propias características basales de estos pacientes (edad inferior a 70 años, etc.). Todos estos factores pronósticos han influido en la supervivencia de nuestra serie y, en el futuro, también será interesante investigar si han influido sobre la supervivencia de este subgrupo de pacientes. Estos mismos hechos podrían explicar también la elevada cifra de supervivencia actuarial a 5 años (59%) de los pacientes intervenidos con EHD sincrónica o metacrónica (34/243 pacientes, 14%).

En nuestro estudio, al igual que en el de Tanaka et al²⁷, a pesar de la administración de QT adyuvante a la hepatectomía, la supervivencia de estos pacientes está muy condicionada por las características del comportamiento biológico tumoral, como queda patente teniendo en cuenta el hecho de que un intervalo de tiempo entre la hepatectomía y la recidiva hepática inferior a 12 meses ha influido negativamente sobre la supervivencia actuarial de los pacientes (80.9 vs 97.4%, 38.4 vs 64.9% y 38.4 vs 46.3%, respectivamente; p=0.019). Aunque los resultados de este estudio sugieren que la supervivencia de los pacientes con MHCCR está determinada fundamentalmente por la agresividad tumoral, los beneficios terapéuticos de la rehepatectomía y la administración de QT adicional se tienen que confirmar mediante la realización de estudios aleatorizados para analizar el aumento de la supervivencia a largo plazo a pesar de la recurrencia tras la hepatectomía²⁷.

El uso de técnicas ablativas percutáneas como la RF, en combinación^{58, 296-308, 434} o no con la cirugía^{58-66, 92, 243, 422-426}, y el tratamiento adyuvante limitado al hígado, incluyendo la infusión intraarterial (QIH-HAI)⁴⁵³⁻⁴⁵⁷ y radioembolización (TARE-SIRT)⁴³⁹⁻⁴⁴¹, han aumentado el número de pacientes que pueden beneficiarse de una nueva resección curativa al actuar sobre la enfermedad oculta. Sin embargo, este aspecto también ha quedado pendiente de analizar en nuestro estudio.



Irene Molinos Arruebo CONCLUSIONES

1.- En base a los datos de morbimortalidad del postoperatorio inmediato y a cifras de supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad, en nuestra unidad de cirugía hepática se cumplen los estándares de calidad actuales en el tratamiento quirúrgico de los pacientes con MHCCR.

2.- En nuestra serie de pacientes intervenidos de MHCCR, en relación a los factores pronósticos preoperatorios, sobre los resultados a largo plazo, la edad ≥70 años, una cifra de CEA preoperatorio ≥200 ng/ml, la localización del tumor primario en colon, la afectación ganglionar N2 del CCR primario, la irresecabilidad inicial de las MH así como un intervalo de tiempo <30 meses desde la colectomía hasta el diagnóstico de las MH han sido factores de mal pronóstico significativos sobre la supervivencia global. Asimismo, la edad ≥70 años, una cifra de CEA al diagnóstico y preoperatorio ≥200 ng/ml, un intervalo de tiempo <30 meses desde la colectomía hasta el diagnóstico de las MH, así como la QT neoadyuvante a la hepatectomía han sido factores de mal pronóstico significativos sobre la supervivencia libre de enfermedad de estos pacientes. En cuanto a los resultados a corto plazo, un grado ASA 3-4 ha sido factor de mal pronóstico significativo en relación a la mortalidad de estos pacientes. Sin embargo, no hemos encontrado factores pronósticos preoperatorios significativos en relación a la morbilidad.

Irene Molinos Arruebo CONCLUSIONES

3.- En nuestra serie de pacientes intervenidos de MHCCR, en relación a los factores pronósticos dependientes de la propia resección hepática, sobre los resultados a largo plazo, la existencia de complicaciones postoperatorias mayores (III-IV) ha sido factor de mal pronóstico significativo tanto sobre la supervivencia global como sobre la supervivencia libre de enfermedad de estos pacientes. Asimismo, un margen de resección R1 ha sido un factor de mal pronóstico significativo sobre la supervivencia libre de enfermedad. En cuanto a los resultados a corto plazo, una estancia media ≥15 días así como la necesidad de transfusión intra/postoperatoria han sido factores pronósticos significativos en relación a la morbilidad. Asimismo, la presencia de morbilidad postoperataria, así como la existencia de complicaciones mayores (III-IV) y la necesidad de transfusión intra/postoperatoria han sido factores pronósticos significativos en relación a la mortalidad de estos pacientes.

4.- En nuestra serie de pacientes intervenidos de MHCCR, en relación a los factores pronósticos dependientes de la afectación extrahepática, su presencia, la ausencia de resección de la misma, así como la localización de ésta en peritoneo y un intervalo de tiempo <30 meses desde la hepatectomía hasta el diagnóstico de la enfermedad extrahepática han sido factores de mal pronóstico significativos sobre la supervivencia global. En cuanto a los factores pronósticos de la recidiva hepática de la enfermedad, su presencia así como la ausencia de resección de la misma y un intervalo de tiempo <12 meses desde la hepatectomía hasta su diagnóstico de la recidiva hepática han sido factores significativos de mal pronóstico sobre la supervivencia global.



1. Woodington GF, Waugh JM. Results of resection of metastatic tumors of the liver. Am J Surg. 1963; 105: 24.

- 2. 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 colorrectal cancer: analysis of survival after liver resection for metastatic colorrectal carcinoma. Ann Surg. 1992; 216: 493-504.
- 3. 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.
- 4. Scheele J, Stang R, Altendorf-Hofmann A, Paul M. Resection of colorectal liver metastases. World J Surg. 1995; 19: 59-71.
- 5. Nordlinger B, Guiguet M, Vaillant JC, Balladur P, Boudjema K, Bachellier P et al. Surgical resection of colorectal carcinoma metastases to the liver. A prognostic scoring system to improve case selection, based on 1568 patients. Association Française de Chirurgie. Cancer. 1996; 77: 1254-62.
- 6. 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.
- 7. Jamison R, Donohue J, Nagomey D, Rosen CH, Harmsen S, Ilsrup D. Hepatic resection for metastatic colorectal cancer results in cure for some patients. Arch Surg. 1997; 132: 505-11.
- 8. 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.
- 9. 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.
- 10. 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.
- 11. 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.
- 12. 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.
- 13. 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.
- 14. Seifert JK, Bottger TC, Weigel TF, Gonner U. Prognostic factors following liver resection for hepatic metastases from colorectal cancer. Hepatogastroenterology. 2000; 47: 239-46.
- 15. 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.

16. 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.

- 17. 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.
- 18. Choti M, Sitzmann J, Tiburi ME Sumetchotimetha W, Rangsin R et al. *Trends in long term survival following liver resection for hepatic colorectal metastases.* Ann Surg. 2002; 235: 759-66.
- 19. 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.
- 20. 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.
- 21. Abdalla EK, Vauthey JN, Ellis LM et al. Recurrence and outcomes following hepatic resection, radiofrequency ablation, and combined resection/ablation for colorectal liver metastases. Ann Surg 239: 818-825.
- 22. 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.
- 23. 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.
- 24. 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.
- 25. 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.
- 26. 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.
- 27. 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.
- 28. Figueras J, Torras J, Valls C, Lladó L, Ramos E, Marti 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.
- 29. 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.

30. Cummings LC, Payes JD, Cooper GS. Survival after hepatic resection in metastatic colorectal cancer: a population based study. Cancer. 2007; 109: 718-26.

- 31. 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.
- 32. 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.
- 33. Ahmad A, Chen SL, Bilchik AJ. Role of repeated hepatectomy in the multimodal treatment of hepatic colorectal metastases. Arch Surg. 2007; 142: 526-31.
- 34. 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.
- 35. 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.
- 36. 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.
- 37. 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.
- 38. 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.
- 39. 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.
- 40. 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.
- 41. 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.
- 42. 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: 440-448.
- 43. 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.

44. House MG, Ito H, Gönen M et al. Survival after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: Trends in outcomes for 1600 patients during two decades at a single institution. J Am Coll Surg. 2010; 210: 744-754.

- 45. 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.
- 46. 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.
- 47. Lendoire J, Raffin G,, Duek F, Barros P, Quaqrin C, Garay V, Gil L, Imventarza O. Estudio de factores pronósticos en resecciones hepáticas por metástasis de carcinoma colorectal. Análisis de dos scores. Acta Gastroenterol Latinoam. 2011; 41: 96-103.
- 48. Livermetsurvey. *International registry of liver metastases of colorectal cancer.* [Consultado en Agosto, 2012]. Disponible en: http://www.livermetsurvey.org
- 49. Figueras J. Metástasis hepáticas masivas de carcinoma colorrectal. Cir Esp. 2005; 77: 313-4.
- 50. Figueras J, Torras J, Valls C, Ramos E et al. Resección de metástasis hepáticas de carcinoma colorrectal. Indice de resecabilidad y supervivencia a largo plazo. Cir Esp. 2001; 70: 27-33.
- 51. Torras J, Figueras J. Metástasis hepáticas de carcinoma colorrectal. Cir Esp. 2003; 73: 68-73.
- 52. 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.
- 53. 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.
- 54. 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.
- 55. 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.
- 56. 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: 32-39.
- 57. 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.
- 58. Adam R, Hoti E, Bredt LC. Estrategias oncoquirúrgicas en el cáncer hepático metastático. Cir Esp. 2011; 89: 10-19.
- 59. Abdalla E. Surgical management of colorectal liver metastases. Commun Oncol. 2009; 6: 349-357.
- 60. Pawlik TM, Schulick RD, Choti MA. Expanding criteria for resectability of colorectal liver metastases. The Oncologist. 2008; 13: 51-64.

61. 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.

- 62. Fusai G, Davidson BR. Strategies to increase the resectability of liver metastases from colorectal cancer. Dig Surg. 2003; 20: 481-496.
- 63. Primrose JN. Surgery for colorrectal liver metastases. Br J Cancer. 2010; 102: 1313-18.
- 64. 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.
- 65. 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.
- 66. Adam R, Lucidi V, Bishmuth H. Hepatic colorectal metastases: Methods of improving resecability. Surg Clin N Am. 2004; 84: 659-71.
- 67. Gardner OJ, Rees M, Poston GJ, Mirza D, Saunders M, Ledermann J, Primrose JN, Parks RW. *Guidelines for resection of colorectal cancer liver matastases.* Gut. 2006; 55: 1-8.
- 68. 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.
- 69. 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.
- 70. 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
- 71. American Cancer Society. *Global cancer facts and figures*. Atlanta GA: American Cancer Society; 2011 [Consultado en Agosto 2012]. Disponible en: http://www.cancer.org
- 72. 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.
- 73. Borrego-Estella V, Serrablo A, Artigas JM. *Tratamiento quirúrgico del cáncer colorectal primario*. Rev Cancer. 2011; 25: 91-99.
- 74. Renehan AG, Egger M, Saunders MP et al. *Impact on survival of intensive follow up after curative resection for colorectal cancer: systematic review and metanalysis of randomised trials.* BMJ 2002; 324: 1-8.
- 75. Wilson SM, Adson MA. Surgical treatment of hepatic metastases from colorectal cancer. Arch Surg. 1976; 111: 330-4.

76. 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.

- 77. Casanova D, Figueras J, Pardo F. Estudio del paciente con patología hepática. En: Guía Clínica de la Asociación Española de Cirugía: Cirugía Hepática. Casanova D, Figueras J y Pardo F, editores. Madrid: Ediciones Arán; 2004. p. 43-55.
- 78. 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.
- 79. Serrablo A, Luis Tejedor L, Borrego-Estella V, Esarte J. *Colorectal liver metastasis: Current management.* En: *Liver tumors.* Tajana Jevtic, editor. Croacia: InTech-Open Access Publisher. 2011. p. 145-174.
- 80. Casanova D, Figueras J, Pardo F. Estudio del paciente con lesión hepática ocupante de espacio. En: Guía Clínica de la Asociación Española de Cirugía: Cirugía Hepática. Casanova D, Figueras J y Pardo F, editores. Madrid: Ediciones Arán; 2004. p. 57-71.
- 81. Figueras J, Valls C, Fabregat J, Serrano T, Jaurrieta E. Equipamiento, experiencia mínima y estándares en la cirugía hepatobiliopancreática. Cir Esp. 2002; 71: 201-6.
- 82. Capussotti L et al. *Diagnosis and staging*. En: *Surgical treatment of colorectal liver metastases*. Capussotti L, editor; Italia: Springer-Verlag. 2011. p. 7-26.
- 83. Ramos E, Martínez L. Gámez C, Torras J, Rafecas A et al. *Utilidad de la PET-TC en la estadificación previa a la cirugía por metástasis hepáticas de carcinoma colorrectal*. Cir Esp. 2008; 84: 71-7.
- 84. Patel S, McCall M, Ohinmaa, Bigam D, Dryen DM. Positron emission tomography/computed tomographic scans compared to computed tomographic scans for detecting colorectal liver metastases. A systematic review. Ann Surg. 2011; 256: 666-71.
- 85. Elias D, Sideris L, Pocard M et al. *Incidence of unsuspected and treatable metastatic disease associated with operable colorectal liver metastases discovered only at laparotomy (and not treated when performing percutaneous radiofrequency ablation)*. Ann Surg Oncol. 2005; 12: 298-302.
- 86. Figueras J, Planellas P, Albiol. M, López-Ben S, Soriano J. Papel de la ecografía intraoperatoria y la tomografía computarizada con multidetectores en la cirugía de las metástasis hepáticas: estudio prospectivo. Cir Esp. 2008; 83: 134-8.
- 87. Bipat S, Van Leeuwen MS, Comans EF et al. *Colorectal liver metastases: CT, MR imaging, and PET for diagnosis-meta-analysis.* Radiology. 2005; 237: 123-31.
- 88. Wiering B, Krabbe PF, Jager GJ et al. The impact of fluor-18-deoxyglucose- positron emission tomography in the management of colorectal liver metastases. Cancer. 2005; 104: 2658-70.
- 89. Malik HZ, Gómez D, Wong V, Al Mukthar A, Toogood GJ, Lodge JP, Prasad KR. *Predictors of early disease recurrence following hepatic resection for colorectal cancer metastases.* Eur J Surg Oncol. 2007; 33: 1003-9.

90. Akhurst T, Kates TJ, Mazumdar M et al. Recent chemotherapy reduces the sensitivity of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the detection of colorectal metastases. J Clin Oncol. 2005; 23: 8713-6.

- 91. Pringle JH et al. Notes of the arrest of hepatic hemorrhage due to trauma. Ann Surg 1908; 48: 541-9.
- 92. Casanova D, Figueras J, Pardo F. *Guía instrumental en cirugía hepática*. En: *Guía Clínica de la Asociación Española de Cirugía: Cirugía Hepática*. Casanova D, Figueras J y Pardo F, editores. Madrid: Ediciones Arán; 2004. p. 326-336.
- 93. Capussotti L et al. *Surgical strategy*. En: *Surgical treatment of colorectal liver metastases*. Capussotti L, editor; Italia: Springer-Verlag. 2011. p. 35-54.
- 94. Capussotti L et al. *Preoperative chemotherapy*. En: *Surgical treatment of colorectal liver metastases*. Capussotti L, editor; Italia: Springer-Verlag. 2011. p. 75-100.
- 95. 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.
- 96. 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.
- 97. Gómez-Ramírez J, Martín-Pérez E, Amat CG, Sanz IG, Bermejo E, Rodríguez A, Larrañaga E. Influencia de la quimioterapia preoperatoria en el parénquima hepático y en la evolución postquirúrgica de pacientes sometidos a hepatectomía por metástasis de carcinoma colorrectal. Cir Esp. 2010; 88: 404-12.
- 98. Choti MA, Bowman HM, Pitt HA, Sosa JA, Sitzmann JV, Cameron JL et al. *Should hepatic resections be performed at high-volume referral centers?* J Gastrointest Surg. 1998; 2: 11-20.
- 99. Fong Y, Gonen M, Rubin D, Radzyner M, Brennan MF. Longterm survival is superior after resection for cancer in highvolume centers. Ann Surg. 2005; 242: 540-7.
- 100. Chowdhury MM, Dagash H, Pierro A. A systematic review of the impact of volume of surgery and specialization on patient outcome. Br J Surg. 2007; 94: 145-61.
- 101. Casanova D, Figueras J, Pardo F. Anatomía quirúrgica hepática. Fundamentos anatómicos de las resecciones hepáticas. En: Guía Clínica de la Asociación Española de Cirugía: Cirugía Hepática. Casanova D, Figueras J y Pardo F, editores. Madrid: Ediciones Arán; 2004. p. 25-42.
- 102. IHPBA Brisbane 2000 Terminology of Liver anatomy and resections. HPB 2000; 2: 333-9.
- 103. Couniaud C. Le foie. Études anatomiques et chirurgicales. París: Masson, 1957. Citado por: McClusky III DA, Skandalakis LJ, Colborn GL, Skandalakis JE. Hepatic surgery and hepatic surgical anatomy: historical partners in progress. World J Surg 1997; 21: 330-42.
- 104. Capussotti L et al. *Synchronous colorectal liver metastases*. En: *Surgical treatment of colorectal liver metastases*. Capussotti L, editor; Italia: Springer-Verlag. 2011. p. 101-20.
- 105. Cugat-Andorra E, García-Domingo MI, Bretcja-Boix P, Rodríguez-Campos A, Marco-Molina C. *Laparoscopia y cirugía hepática*. Cir Esp. 2004; 75: 23-8.

106. Herrero E, Cugat E, García-Domingo MI, Rivero J et al. Seccionectomía lateral izquierda por laparoscopia. Presentación de nuestra técnica. Cir Esp. 2011; 89: 650-6.

- 107. Robles R, Marín C, López-Conesa A, Ramírez P, Parrilla P. Hepatectomía derecha e izquierda por laparoscopia asistida. Descripción de un abordaje original. Cir Esp. 2006; 80: 3226-30.
- 108. Robles R, Marín C, López A, Abellán B et al. La resección laparoscópica de los segmentos del lóbulo hepático izquierdo debe ser el abordaje inicial en centros con experiencia. Cir Esp. 2009; 85: 214-21.
- 109. Belghiti J, Guevara OA, Noun R, Saldinger PF, Kianmanesh R. *Liver hanging maneuver: a safe approach to right hepatectomy without liver mobilization*. J Am Coll Surg. 2001; 193: 109-11.
- 110. Gold JS, Are C, Kornprat P, Jarnagin WR, Gönen M, Fong Y, DeMatteo RP, Blumgart LH, D'Angelica M. Increased use of parenchymal-sparing surgery for bilateral liver metastases from colorectal cancer is associated with improved mortality without change in oncologic outcome: trends in treatment over time in 440 patients. Ann Surg. 2008; 247: 109-17.
- 111. Martínez-Serrano MA, Grande L, Burdío F, Berjano E, Poves I, Quesada R. *Transección hepática sin suturas mediante un nuevo instrumento asistido por radiofrecuencia. Modelado teórico, estudio experimental y ensayo clínico.* Cir Esp 2011; 89: 145-51.
- 112. Burdío F, Grande L, Berjano E, Martinez-Serrano M, Poves I, Burdío JM, Navarro A, Güemes A. *A new single-instrument technique for parenchyma division and hemostasis in liver resection: a clinical feasibility study.* Am J Surg. 2010; 200: 75-80.
- 113. 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.
- 114. Azoulay D, Lucidi V, Andreani P, Maggi U, Sebagh M et al. *Ischemic preconditioning for major liver resection under vascular exclusion of the liver preserving the caval flow: a randomized prospective study.* J Am Coll Surg. 2006; 202: 203-211.
- 115. Figueras J, Llado L, Ruiz D, Ramos E, Busquets J et al. *Complete versus selective portal triad clamping for minor liver resections. A prospective randomized trial.* Ann of Surg. 2005; 241: 582-90.
- 116. Lesurtel M, Lehmann K, de Rougemont O. Clavien PA. Clamping techniques and protecting strategies in liver surgery. HBP. 2009; 11: 290-5.
- 117. Van Gulik TM, de Graaf W, Dinant S, Busch ORC, Gouma DJ. Vascular occlusion techniques during liver resection. Dig Surg. 2007; 24: 274-81.
- 118. Chouillard EK, Gumbs AA, Cherqui D. Vascular clamping in liver surgery; physiology indications and techniques. Ann Surg Innov Res. 2010; 4: 1-12.
- 119. Abdalla EK, Noun R, Belghiti J. Hepatic vascular occlusion: which technique? Surg Clin N Am. 2004; 84: 563-85.
- 120. Makuuchi M, Mori T, Gunvén P, Yamazaki S, Hasegawa H. Safety of hemihepatic vascular occlusion during resection of the liver. Surg Gynecol Obstet. 1987; 164: 155-158.

121. Bismuth H, Castaing D, Garden OJ. Major hepatic resection under total vascular exclusion. Ann Surg. 1989; 210: 13-19.

- 122. Launois B, Jamieson GG et al. The importance of Glisson's capsule ans its sheaths in the intrahepatic approach to resection of the liver. Surg Gynecol Obstet. 1992; 174: 7-10.
- 123. Lortat Jacob JL, Robert HG. Hepatectomie droite reglé. Presse Med 1952; 60: 549-50. Citado por: Casanova D, Figueras J, Pardo F. Anatomía quirúrgica hepática. Fundamentos anatómicos de las resecciones hepáticas. En: Guía Clínica de la Asociación Española de Cirugía: Cirugía Hepática. Casanova D, Figueras J y Pardo F, editores. Madrid: Ediciones Arán; 2004. p. 25-42.
- 124. Ton-That-Tung and Nguyen-Duong-Quang. Segmentary hepatectomy by transparenchymatous vascular ligation. Presse Med. 1965; 73: 3015-7.
- 125. Heaney JP, Stanton WK, Halbert DS et al. An improved technique for vascular isolation of the liver: experimental study and case reports. Ann Surg. 1966; 163: 237-41.
- 126. Huguet C, Nordlinger B, Galopin J et al. Normothermic hepatic vascular exclusion for extensive hepatectomy. Surg Gynecol Obstet. 1978; 147: 689-693.
- 127. Azoulay D, Exhkenazy R, Andreani P, Castaing D, Adam R et al. *In situ hypotermic perfusion of the liver versus standard total vascular exclusion for complex liver resection*. Ann Surg. 2005; 241: 277-85.
- 128. Azoulay D, Andreani P, Maggi U, Sallou C, Perdigao F et al. Combined liver resection and reconstruction of the supra-renal vena cava. Ann Surg. 2006; 244: 80-88.
- 129. Fortner JG, Shiu MH, Kinne DW et al. Major hepatic resection using vascular isolation and hypothermic perfusion. Ann Surg. 1974; 180: 644-652.
- 130. Pichlmayr R, Grosse H, Hauss J, Gubernatis G, Lamesch P, Bretschneider HJ. Technique and preliminary results of extracorporeal liver surgery (bench procedure) and of surgery on the in situ perfused liver. Br J Surg. 1990, 77: 21-6.
- 131. Hannoun L, Borie D, Delva E et al. Liver resection with normothermic ischaemia exceeding one hour. Br J Surg. 1993; 80: 1161-65.
- 132. Belghiti J, Dousset B, Sauvanet A, Lipinska E, Aschehoug J, Fékété F. *Preliminary results with* "ex situ" surgery for hepatic tumors: an alternative between palliative treatment and liver transplantation? Gastroenterol Clin Biol. 1991; 15: 449-53.
- 133. 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.
- 134. Hughes KS, Rosenstein RB, Songhorabodi S, Adson MA, Ilstrup DM, Fortner JG et al. Resection of the liver for colorectal carcinoma metastases. A multi-institutional study of long-term survivors. Colorectal Dis. 1988; 31: 1-4.
- 135. Altendorf-Hofmann A, Scheele J. A critical review of the major indicators of prognosis after resection of hepatic metastases from colorectal carcinoma. Surg Oncol Clin N Am. 2003; 12: 165-92.

136. Capussotti L et al. *Evolution of resectability criteria*. En: *Surgical treatment of colorectal liver metastases*. Capussotti L, editor; Italia: Springer-Verlag. 2011. p. 27-34.

- 137. 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.
- 138. 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.
- 139. Welsh FKS, Tekkis PP, O'Rourke T, John TG, Rees M. *Quantification of risk of a positive (R1) resection margin following hepatic resection for metastatic colorectal cancer: An aid to clinical decision-making.* Ann Surg Oncol. 2008; 17: 3-13.
- 140. Muratore A, Ribero D, ZimmittiG, Mellano A et al. Resection margin and recurrence-free survival after liver resection of colorectal metastases. Ann Surg Oncol. 2010; 17: 1324-29.
- 141. Nuzzo G, Giuliante 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.
- 142. 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.
- 143. Charnsangavej C, Clary B, Fong Y, Grothey A, Pawlik TM, Choti MA. Selection of patients for resection of hepatic colorectal metastases: expert consensus statement. Ann Surg Oncol. 2006; 13: 1261-8.
- 144. 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.
- 145. Ohlsson B, Stenram U, Tranberg KG et al. Resection of colorectal liver metastases: 25 year experience. World J Surg. 1998; 22: 268-76.
- 146. 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.
- 147. Ueno H, Mochizuki H, Hatsuse K, Hase K, Yamamoto T. *Indicators for treatment strategies of colorectal liver metastases*. Ann Surg. 2000; 231: 59-66.
- 148. 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.
- 149. 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.
- 150. 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.

151. Schindl M, Wigmore SJ, Currie U et al. *Prognostic scoring in colorectal cancer liver metastases*. Development and validation. Arch Surg. 2005; 140: 183-89.

- 152. 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.
- 153. 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.
- 154. 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.
- 155. 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.
- 156. 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.
- 157. 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.
- 158. 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.
- 159. Mezhir JJ, D'Ángelica ML. Prognostic markers and staging systems for patients with colorectal liver metastases. J Gastrointest Surg. 2011; 15: 406-409.
- 160. Spelt L, Andersson B, Nilsson J, Andersson R. Prognosis models for outcome following liver resection for colorectal cancer metastases: A systematic review. EJSO. 2011; 38: 16-24.
- 161. 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*. EJSO. 2010; 36: 568-574.
- 162. Mala T, Bohler G, Mathisen O, Bergan A, Soreide O. Hepatic resection for colorectal metastases: Can preoperative scoring predict patient outcome? World J Surg. 2002; 26: 1348-53.
- 163. 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.
- 164. Mann CD, Metcalfe MS, Leopardi LN, Maddern GJ. Emerging as a reliable preoperative prognostic index in hepatectomy for colorectal metastases. Arch Surg. 2004; 139: 1168-72.

165. Andres A, Majno PE, Morel P, Rubbia-Brandt L, Giostra E, Gervaz P, Terraz S, Allal AS, Roth AD, Mentha G. *Improved long-term outcome of surgery for advanced colorectal liver metastases:* Reasons and implications for management on the basis of a severity score. Ann Surg Oncol. 2007; 15: 134-43.

- 166. 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.
- 167. 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.
- 168. 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.
- 169. 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.
- 170. 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.
- 171. 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.
- 172. Kishi Y, Kopetz S, Chun YS et al. Blood neutrophil-lo-lymphocyte ratio predicts survival in patients with colorectal liver metastases treated with systemic chemotherapy. Ann Surg Oncol. 2009; 16: 514-622.
- 173. Rosty C, Chazal M, Etienne MC, Letoublon C, Bourgeon A, Delpero JR, Pezet D, Beaune P, Laurent-Puig P, Milano G. Determination of microsatellite inestability, 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.
- 174. Lyall MS, Dundas SR, Curran S, Murray GI. *Profiling markers of prognosis in colorectal cancer*. Clin Cancer Res. 2006; 12: 1184-91.
- 175. 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.

176. 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.

- 177. O'Brien CA, Pollett A, Gallinger S, Dick JE. Chemotherapy and Cancer Stem Cells. Nature. 2007; 445: 106-110.
- 178. Brittan M, Wright NA. Stem cell in gastrointestinal structure and neoplastic development. Gut. 2004; 53: 899-910.
- 179. 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.
- 180. 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.
- 181. 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.
- 182. 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.
- 183. 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.
- 184. 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.
- 185. Goldberg RM, Sargent DJ, Morton RF, Fuchs CS, Ramanathan RK, Williamson SK, Findlay BP, Pitot HC, Alberts SR. A randomized controlled trial of fluorouracil plus leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin combinations in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol. 2004; 22: 23-30.
- 186. Bismuth H, Adam R, Lévi F, Farabos C, Waechter F, Castaing D, Majno P, Engerran L. Resection of nonresectable liver metastases from colorectal cancer after neoadjuvant chemotherapy. Ann Surg. 1996; 224: 509-20.
- 187. Köhne CH, van Cutsem E, Wils J, Bokemeyer C, El-Serafi M, Lutz MP, Lorenz M, Reichardt P, Rückle-Lanz H, Frickhofen N, Fuchs R, Mergenthaler HG, Langenbuch T, Vanhoefer U, Rougier P, Voigtmann R, Müller L, Genicot B, Anak O, Nordlinger B; European Organisation for Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Group. Phase III study of weekly high-dose infusional fluorouracil plus folinic acid with or without irinotecan in patients with metastatic colorectal cancer: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Group Study 40986. J Clin Oncol. 2005; 23: 4856-65.

188. Giacchetti S, Perpoint B, Zidani R, Le Bail N, Faggiuolo R, Focan C, Chollet P, Llory JF, Letourneau Y, Coudert B, Bertheaut-Cvitkovic F, Larregain-Fournier D, Le Rol A, Walter S, Adam R, Misset JL, Lévi F. *Phase III multicenter randomized trial of oxaliplatin added to chronomodulated fluorouracil-leucovorin as first-line treatment of metastatic colorectal cancer.* J Clin Oncol. 2000; 18: 136-47.

- 189. Tournigand C, André T, Achille E, Lledo G, Flesh M, Mery-Mignard D, Quinaux E, Couteau C, Buyse M, Ganem G, Colin P, Louvet C, de Gramont A. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. J Clin Oncol. 2004; 22: 229-37.
- 190. Grothey A, Sargent D, Goldberg RM, Schmoll HJ. Survival of patients with advanced colorectal cancer improves with the availability of fluorouracil-leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin in the course of treatment. J Clin Oncol. 2004; 22: 1209-14.
- 191. Falcone A, Ricci S, Brunetti I, Pfanner E, Allegrini G, Barbara C, Crinò L, Benedetti G, Evangelista W, Fanchini L, Cortesi E, Picone V, Vitello S, Chiara S, Granetto C, Porcile G, Fioretto L, Orlandini C, Andreuccetti M, Masi G. Phase III trial of infusional fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) compared with infusional fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the Gruppo Oncologico Nord Ovest. J Clin Oncol. 2007; 25: 1670-6.
- 192. Arkenau HT, Arnold D, Cassidy J, Diaz-Rubio E, Douillard JY, Hochster H, Martoni A, Grothey A, Hinke A, Schmiegel W, Schmoll HJ, Porschen R. Efficacy of oxaliplatin plus capecitabine or infusional fluorouracil/leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer: a pooled analysis of randomized trials. J Clin Oncol. 2008; 26: 5910-7.
- 193. Folprecht G, Grothey A, Alberts S, Raab HR, Köhne CH. Neoadjuvant treatment of unresectable colorectal liver metastases: correlation between tumour response and resection rates. Ann Oncol. 2005; 16: 1311-9.
- 194. Barone C, Nuzzo G, Cassano A, Basso M, Schinzari G, Giuliante F, D'Argento E, Trigila N, Astone A, Pozzo C. Final analysis of colorectal cancer patients treated with irinotecan and 5-fluorouracil plus folinic acid neoadjuvant chemotherapy for unresectable liver metastases. Br J Cancer. 2007; 97: 1035-9.
- 195. Alberts SR, Horvath WL, Sternfeld WC, Goldberg RM, Mahoney MR, Dakhil SR, Levitt R, Rowland K, Nair S, Sargent DJ, Donohue JH. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin for patients with unresectable liver-only metastases from colorectal cancer: a North Central Cancer Treatment Group phase II study. J Clin Oncol. 2005; 23: 1-7.
- 196. Perez-Staub N, Lledo G, Paye F et al. Surgery of colorectal metastasis in the Optimox 1 study. A GERCOR study. J Clin Oncol. 2006; 24: 3522.
- 197. Capussotti L, Muratore A, Mulas MM, Massucco P, Aglietta M. Neoadjuvant chemotherapy and resection for initially irresectable colorectal liver metastases. Br J Surg. 2006; 93: 1001-6.
- 198. Adam R, Wicherts DA, de Haas RJ, Ciacio O, Lévi F, Paule B, Ducreux M, Azoulay D, Bismuth H, Castaing D. *Patients with initially unresectable colorectal liver metastases: is there a possibility of cure?* J Clin Oncol. 2009; 27: 1829-35.

199. Van Cutsem E, Köhne CH, Hitre E, Zaluski J, Chang Chien CR, Makhson A, D'Haens G, Pintér T, Lim R, Bodoky G, Roh JK, Folprecht G, Ruff P, Stroh C, Tejpar S, Schlichting M, Nippgen J, Rougier P. *Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer.* N Engl J Med. 2009; 360: 1408-17.

- 200. Bokemeyer C, Bondarenko I, Makhson A, Hartmann JT, Aparicio J, de Braud F, Donea S, Ludwig H, Schuch G, Stroh C, Loos AH, Zubel A, Koralewski P. Fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with and without cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol. 2009; 27: 663-71.
- 201. Folprecht G, Gruenberger T, Bechstein WO, Raab HR, Lordick F, Hartmann JT, Lang H, Frilling A, Stoehlmacher J, Weitz J, Konopke R, Stroszczynski C, Liersch T, Ockert D, Herrmann T, Goekkurt E, Parisi F, Köhne CH. *Tumour response and secondary resectability of colorectal liver metastases following neoadjuvant chemotherapy with cetuximah: the CELIM randomised phase 2 trial.* Lancet Oncol. 2010; 11: 38-47.
- 202. Maughan TS, Adams R, Smith CG, Seymour MT, Wilson RH, Meade AM, Fisher D, Madi A, Cheadle J, Kaplan RS and MRC COIN Trial Investigators. *Identification of potentially responsive subsets when cetuximab is added to oxaliplatin-fluoropyrimidine chemotherapy (CT) in first-line advanced colorectal cancer (aCRC): Mature results of the MRC COIN trial.* J Clin Oncol. 2010; 28: 3502.
- 203. Douillard JY, Siena S, Cassidy J, Tabernero J, Burkes R, Barugel M, Humblet Y, Bodoky G, Cunningham D, Jassem J, Rivera F, Kocákova I, Ruff P, Blasińska-Morawiec M, Šmakal M, Canon JL, Rother M, Oliner KS, Wolf M, Gansert J. Randomized phase III trial of panitumumab with infusional fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (FOLFOX4) versus FOLFOX4 alone as first-line treatment in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: the PRIME study. J Clin Oncol. 2010; 28: 4697-705.
- 204. Hecht JR, Mitchell E, Chidiac T et al. A randomized phase IIIB trial of chemotherapy, bevacizumab and panitumumab compared with chemotherapy and bevacizumab alone for metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol. 2009; 27: 672-80.
- 205. Tol J, Koopman M, Cats A, Rodenburg CJ, Creemers GJ, Schrama JG, Erdkamp FL, Vos AH, van Groeningen CJ, Sinnige HA, Richel DJ, Voest EE, Dijkstra JR, Vink-Börger ME, Antonini NF, Mol L, van Krieken JH, Dalesio O, Punt CJ. *Chemotherapy, bevacizumab, and cetuximab in metastatic colorectal cancer.* N Engl J Med. 2009; 360: 563-72.
- 206. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W, Berlin J, Baron A, Griffing S, Holmgren E, Ferrara N, Fyfe G, Rogers B, Ross R, Kabbinavar F. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. N Engl J Med. 2004; 350: 2335-42.
- 207. 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.
- 208. Wong R, Saffery C, Barbachano Y, Chau I, Valle J, Tamas Hickish T et al. BOXER: A multicentre phase II trial of capecitabine and oxaliplatin plus bevacizumab as neoadjuvant treatment for patients with liver-only metastases from colorectal cancer unsuitable for upfront resection. Eur J Cancer. 2009; 7: 6076.

209. Masi G, Vasile E, Loupakis F et al. Bevacizumab in combination with FOLFOXIRI (irinotecan, oxaliplatin and infusional 5FU/LV) as first-line treatment of metastatic colorectal cancer (mCRC): a phase II study by the G.O.N.O group. Ann Oncol. 2009.

- 210. Van Cutsem E, Rivera F, Berry S, Kretzschmar A, Michael M, DiBartolomeo M, Mazier MA, Canon JL, Georgoulias V, Peeters M, Bridgewater J, Cunningham D; First BEAT investigators. Safety and efficacy of first-line bevacizumab with FOLFOX, XELOX, FOLFIRI and fluoropyrimidines in metastatic colorectal cancer: the BEAT study. Ann Oncol. 2009; 20: 1842-7.
- 211. Benoist S, Nordlinger B. The role of preoperative chemotherapy in patients with resectable colorectal liver metastases. Ann Surg Oncol. 2009; 16: 2385-90.
- 212. Chua TC, Liauw W, Saxena A, Chu F, Glenn D, Chai A, Morris DL. Systematic review of neoadjuvant transarterial chemoembolization for resectable hepatocellular carcinoma. Liver Int. 2010; 30: 166-74.
- 213. Bower M, Metzger T, Robbins K, Tomalty D, Válek V, Boudný J, Andrasina T, Tatum C, Martin RC. Surgical downstaging and neo-adjuvant therapy in metastatic colorectal carcinoma with irinotecan drug-eluting beads: a multi-institutional study. HPB. 2010; 12: 31-6.
- 214. Allen PJ, Kemeny N, Jarnagin W, DeMatteo R, Blumgart L, Fong Y. *Importance of response to neoadjuvant chemotherapy in patients undergoing resection of synchronous colorectal liver metastases.* J Gastrointest Surg. 2003; 7: 109-15.
- 215. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, Poston GJ, Schlag PM, Rougier P, Bechstein WO, Primrose JN, Walpole ET, Finch-Jones M, Jaeck D, Mirza D, Parks RW, Collette L, Praet M, Bethe U, Van Cutsem E, Scheithauer W, Gruenberger T; EORTC Gastro-Intestinal Tract Cancer Group; Cancer Research UK; Arbeitsgruppe Lebermetastasen und-tumoren in der Chirurgischen Arbeitsgemeinschaft Onkologie (ALM-CAO); Australasian Gastro-Intestinal Trials Group (AGITG); Fédération Francophone de Cancérologie Digestive (FFCD). Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): a randomised controlled trial. Lancet. 2008; 371: 1007-16.
- 216. Tanaka K, Takakura H, Takeda K, Matsuo K, Nagano Y, Endo I. *Importance of complete pathologic response to prehepatectomy chemotherapy in treating colorectal cancer metastases.* Ann Surg. 2009; 250: 935-42.
- 217. Tanaka K, Adam R, Shimada H, Azoulay D, Lévi F, Bismuth H. Role of neoadjuvant chemotherapy in the treatment of multiple colorectal metastases to the liver. Br J Surg. 2003; 90: 963-9.
- 218. Reddy SK, Zorzi D, Lum YW, Barbas AS, Pawlik TM, Ribero D, Abdalla EK, Choti MA, Kemp C, Vauthey JN, Morse MA, White RR, Clary BM. *Timing of multimodality therapy for resectable synchronous colorectal liver metastases: a retrospective multi-institutional analysis.* Ann Surg Oncol. 2009; 16: 1809-19.
- 219. Adam R, Bhangui P, Poston G, Mirza D, Nuzzo G, Barroso E, Ijzermans J, Hubert C, Ruers T, Capussotti L, Ouellet JF, Laurent C, Cugat E, Colombo PE, Milicevic M. *Is perioperative chemotherapy useful for solitary, metachronous, colorectal liver metastases?* Ann Surg. 2010; 252: 774-87.

220. Barber FD, Mavligit G, Kurzrock R. Hepatic arterial infusion chemotherapy for metastatic colorectal cancer: a concise overview. Cancer Treat Rev. 2004; 30: 425-36.

- 221. Cohen AD, Kemeny NE. An update on hepatic arterial infusion chemotherapy for colorectal cancer. Oncologist. 2003; 8: 553-66.
- 222. Goéré D, Deshaies I, de Baere T, Boige V, Malka D, Dumont F, Dromain C, Ducreux M, Elias D. Prolonged survival of initially unresectable hepatic colorectal cancer patients treated with hepatic arterial infusion of oxaliplatin followed by radical surgery of metastases. Ann Surg. 2010; 251: 686-91.
- 223. Meta-Analysis Group in Cancer. Reappraisal of hepatic arterial infusion in the treatment of nonresectable liver metastases from colorectal cancer. J Nat Cancer Inst. 1996; 88: 223-4.
- 224. Kerr DJ, McArdle CS, Ledermann J, Taylor I, Sherlock DJ, Schlag PM, Buckels J, Mayer D, Cain D, Stephens RJ; Medical Research Council's colorectal cancer study group; European Organisation for Research and Treatment of Cancer colorectal cancer study group. *Intrahepatic arterial versus intravenous fluorouracil and folinic acid for colorectal cancer liver metastases: a multicentre randomised trial.* Lancet. 2003; 361: 368-73.
- 225. Chun YS, Laurent A, Maru D, Vauthey JN. Management of chemotherapy-associated hepatotoxicity in colorectal liver metastases. Lancet Oncol. 2009; 10: 278-86.
- 226. 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.
- 227. Kooby DA, Fong Y, Suriawinata A, Gonen M, Allen PJ, Klimstra DS, DeMatteo RP, D'Angelica M, Blumgart LH, Jarnagin WR. *Impact of steatosis on perioperative outcome following hepatic resection*. J Gastrointest Surg. 2003; 7: 1034-44.
- 228. Fernandez FG, Ritter J, Goodwin JW, Linehan DC, Hawkins WG, Strasberg SM. Effect of steatohepatitis associated with irinotecan or oxaliplatin pretreatment on resectability of hepatic colorectal metastases. J Am Coll Surg. 2005; 200: 845-53.
- 229. 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.
- 230. Rubbia-Brandt L, Audard V, Sartoretti P, Roth AD, Brezault C, Le Charpentier M, Dousset B, Morel P, Soubrane O, Chaussade S, Mentha G, Terris B. Severe hepatic sinusoidal obstruction associated with oxaliplatin-based chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer. Ann Oncol. 2004; 15: 460-6.
- 231. 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.

232. Mehta NN, Ravikumar R, Coldham CA, Buckels JA, Hubscher SG, Bramhall SR, Wigmore SJ, Mayer AD, Mirza DF. *Effect of preoperative chemotherapy on liver resection for colorectal liver metastases*. Eur J Surg Oncol. 2008; 34: 782-6.

- 233. Overman MJ, Maru DM, Charnsangavej C, Loyer EM, Wang H, Pathak P, Eng C, Hoff PM, Vauthey JN, Wolff RA, Kopetz S. Oxaliplatin-mediated increase in spleen size as a biomarker for the development of hepatic sinusoidal injury. J Clin Oncol. 2010; 28: 2549-55.
- 234. Nakano H, Oussoultzoglou E, Rosso E, Casnedi S, Chenard-Neu MP, Dufour P, Bachellier P, Jaeck D. Sinusoidal injury increases morbidity after major hepatectomy in patients with colorectal liver metastases receiving preoperative chemotherapy. Ann Surg. 2008; 247: 118-24.
- 235. Scappaticci FA, Fehrenbacher L, Cartwright T, Hainsworth JD, Heim W, Berlin J, Kabbinavar F, Novotny W, Sarkar S, Hurwitz H. *Surgical wound healing complications in metastatic colorectal cancer patients treated with bevacizumab.* J Surg Oncol. 2005; 91: 173-80.
- 236. Kesmodel SB, Ellis LM, Lin E, Chang GJ, Abdalla EK, Kopetz S, Vauthey JN, Rodriguez-Bigas MA, Curley SA, Feig BW. *Preoperative bevacizumab does not significantly increase postoperative complication rates in patients undergoing hepatic surgery for colorectal cancer liver metastases.* J Clin Oncol. 2008; 26: 5254-60.
- 237. Ribero D, Wang H, Donadon M, Zorzi D, Thomas MB, Eng C, Chang DZ, Curley SA, Abdalla EK, Ellis LM, Vauthey JN. Bevacizumab improves pathologic response and protects against hepatic injury in patients treated with oxaliplatin-based chemotherapy for colorectal liver metastases. Cancer. 2007; 110: 2761-7.
- 238. Klinger M, Eipeldauer S, Hacker S, Herberger B, Tamandl D, Dorfmeister M, Koelblinger C, Gruenberger B, Gruenberger T. Bevacizumab protects against sinusoidal obstruction syndrome and does not increase response rate in neoadjuvant XELOX/FOLFOX therapy of colorectal cancer liver metastases. Eur J Surg Oncol. 2009; 35: 515-20.
- 239. 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.
- 240. Elias D, Youssef O, Sideris L, Dromain C, Baton O, Boige V, Ducreux M. Evolution of missing colorectal liver metastases following inductive chemotherapy and hepatectomy. J Surg Oncol. 2004; 86: 4-9.
- 241. Elias D, Goere D, Boige V, Kohneh-Sharhi N, Malka D, Tomasic G, Dromain C, Ducreux M. Outcome of posthepatectomy-missing colorectal liver metastases after complete response to chemotherapy: impact of adjuvant intra-arterial hepatic oxaliplatin. Ann Surg Oncol. 2007; 14: 3188-94.
- 242. 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.
- 243. Capussotti L et al. Therapeutic strategies in unresectable colorectal liver metastases. En: Surgical treatment of colorectal liver metastases. Capussotti L, editor; Italia: Springer-Verlag. 2011. p. 121-138.

244. Morales MD, Robles R, Marín C et al. Cálculo del volumen hepático mediante TC espiral: utilidad en la planificación de la resección hepática mayor en pacientes no cirróticos. Cir Esp. 2004; 76: 152-8.

- 245. Azoulay D, Castaing D, Smail A, Adam R, Cailliez V, Laurent A, Lemoine A, Bismuth H. Resection of nonresectable liver metastases from colorectal cancer after percutaneous portal vein embolization. Ann Surg. 2000; 231: 480-6.
- 246. Abdalla EK, Hicks ME, Vauthey JN. Portal vein embolization: rationale, technique and future prospects. Br J Surg. 2001; 88: 165-75.
- 247. Madoff D, Hicks M, Abdalla E, Morris J, Vauthey J. Portal vein embolization with polyvinyl alcohol particles and coils in preparation for major liver resection for hepatobiliary malignancy: safety and effectiveness study in 26 patients. Radiology. 2003; 277: 251-60.
- 248. Makuuchi M, Thai BL, Takayasu K, Takayama T, Kosugue T, Gunvent P et al. *Preoperative portal embolization to increase safety of major hepatectomy for hiliar bile duct carcinoma: a preliminary report.* Surgery. 1990; 107: 521-7.
- 249. Heymsfield SB, Fulenwider T, Nordlinger B, Barlow R, Sones P, Kutner M. *Accurate measurement of liver, kidney and spleen volume and mass by computerized axial tomography.* Ann Intern Med. 1979; 90: 185-7.
- 250. Kokudo N, Tada K, Otha M, Azekura K et al. *Proliferative activity of intrahepatic colorectal metastases after preoperative hemihepatic portal vein embolization*. Hepatology. 2001; 34: 267-72.
- 251. Vauthey JN, Chaoui A, Do KA, Bilimoria MM, Fentersmacher MJ, Charnsangavej C et al. Standardized measurement of the future liver remmant prior to extended liver resection: methodology and clinical associations. Surgery. 2000; 127: 512-9.
- 252. Urata K, Kawasaki S, Matsunami H, Hashikura Y, Ikegami T, Ishizone S, Momose Y, Komiyama A, Makuuchi M. *Calculation of child and adult standard liver volume for liver transplantation*. Hepatology. 1995; 21: 1317-21.
- 253. Kianmanesh R, Farges O, Abdalla EK, Sauvanet A et al. Right portal vein ligation: a new planned two-step all-surgical approach for complete resection of primary gatrointestinal tumors with multiple bilateral liver metastases. J Am Coll Surg. 2003; 197: 164-70.
- 254. Azoulay D, Castaing D, Krissat J, Smail A, Hargreaves GM et al. *Percutaneous portal vein embolization increases the feasibility and safety of major liver resection for hepatocelullar carcinoma in injured liver.* Ann Surg. 2000; 232: 665-72.
- 255. Truant S, Oberlin O, Sergent G, Lebuffe G, Gambiez L, Ernst O, Pruvot FR. Remnant liver volume to body weight ratio > or = 0.5%: A new cut-off to estimate postoperative risks after extended resection in noncirrhotic liver. J Am Coll Surg. 2007; 204: 22-33.
- 256. 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.

257. Oussoultzouglou 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.

- 258. Elias D, de Baere T, Roche A, Ducreux M et al. During liver regeneration following right portal embolization the growth rate of liver metastses is more rapid than of the liver parenchyma. Br J Surg. 1999; 86: 784-8.
- 259. Nakao N, Miura K, Takahashi H et al. Hepatocellular carcinoma: combined hepatic, arterial, and portal venous embolization. Radiology. 1986; 161: 303-307.
- 260. Kinoshita H, Sakai K, Hirohashi K et al. Preoperative portal vein embolization for hepatocellular carcinoma. World J Surg. 1986; 10: 803-808.
- 261. Imamura H, Shimada R, Kubota M et al. *Preoperative portal vein embolization: an audit of 84 patients.* 1999. Hepatology; 29: 1099-1105.
- 262. Ferrero A. Vigano L, Polastri R et al. Postoperative liver dysfunction and future remanent liver: where is the limit? Results of a prospective study. World J Surg. 2007; 31: 1643-51.
- 263. Abulkhir A, Limongelli P, Healey AJ et al. Preoperative portal vein embolization for major liver resection. A meta-analysis. Ann Surg. 2008; 247: 49-57.
- 264. Goere D, Farges O, Leporrier J et al. Chemotherappy does not impair hypertrophy of the left liver after right portal vein obstruction. J Gastointest Surg. 2006; 10: 365-70.
- 265. Homayounfar K, Liersch T, Schuetze G, Niessner M et al. Two-stage hepatectomy (R0) with portal vein ligation towards curing patients with extended bilobular colorectal liver metastases. Int J Colorectal Dis. 2009; 24: 409-18.
- 266. 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.
- 267. 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.
- 268. 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.
- 269. de Graaf W, Van den Esschert JW, Van Lienden KP et al. *Induction of tumor growth after preoperative portal vein embolization: is it a real problem?* Ann Surg Oncol. 2009; 16: 423-30.
- 270. Simoneau E, Aljiffry M, Salman A, Abualhassan N, Cabrera T, Valenti D, El Baage A, Jamal M, Kavan P, Al-Abbad S, Chaudhury P, Hassanain M, Metrakos P. *Portal vein embolization stimulates tumour growth in patients with colorectal cancer liver metastases.* HPB. 2012; 14: 461-8.

271. 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.

- 272. 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.
- 273. de Baere T, Teriitehau 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.
- 274. 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.
- 275. Yoo H, Ko GY, Gwon DI et al. Preoperative portal vein embolization using an amplatzer vascular plug. Eur Radiol. 2009; 19: 1054-61.
- 276. Yokoyama Y, Nagino M, Oda K et al. Sex dimorphism in the outcome of preoperative right portal vein embolization. Arch Surg. 2008; 143: 254-9.
- 277. Giraudo G, Greget M, Oussoultzoglou E et al. Preoperative contralateral portal vein embolization before major hepatic resection is a safe and efficient procedure: a large single institution experience. Surgery. 2008; 143: 476-2.
- 278. Ribero D, Abdalla EK, Madoff DC et al. Portal vein embolization before major hepatectomy and its effects on regeneration, resectability and outcome. Br J Surg. 2007; 94: 1386-4.
- 279. Denys A, Lacombe C, Schneider F et al. Portal vein embolization with N-butyl cyanoacrylate before partial hepatectomy in patients with hepatocellular carcinoma and underlying cirrhosis or advanced fibrosis. J Vasc Interv Radiol. 2005; 16: 1667-74.
- 280. Covey AM, Tuorto S, Brody LA et al. Safety and efficacy of preoperative portal vein embolization with polyvinyl alcohol in 58 patients with liver metastases. AJR Am J Roentgenol. 2005; 185: 1620-6.
- 281. Sugawara Y, Yamamoto J, Higashi H et al. Preoperative portal embolization in patients with hepatocellular carcinoma. World J Surg. 2002; 26: 105-10.
- 282. Wakabayashi H, Ishimura K, Okano K et al. Application of preoperative portal vein embolization before major hepatic resection in patients with normal or abnormal liver parenchyma. Surgery. 2002; 131: 26-33.
- 283. Capussotti L, Muratore A, Ferrero A, Anselmetti GC et al. Extension of right portal vein embolization to segment IV portal branches. Arch Surg. 2005; 140: 1100-3.
- 284. Hemming AW, Reed AI, Howard RJ et al. Preoperative portal vein embolization for extended hepatectomy. Ann Surg. 2003; 237: 686-91.
- 285. 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.

286. Abdalla EK, Barnett CC, Doherty D, Curley SA, Vauthey JN. Extended hepatectomy in patients with hepatobiliary malignancies with and without preoperative portal vein embolization. Arch Surg. 2002; 137: 675-81.

- 287. Broering DC, Hillert C, Krupski G et al. *Portal vein embolization vs portal vein ligation for induction of hypertrophy of the future liver remnant.* J Gastrointest Surg. 2002; 6: 905-13.
- 288. Capussotti L, Muratore A, Baracchi F, Lelong B et al. Portal vein ligation as an efficient method of increasing the future liver remmant volume in the surgical treatment of colorectal liver metastases. Arch Surg. 2008; 143: 978-82.
- 289. Baumgart J, Lang S, Lang H. A new method for induction of liver hypertrophy prior to right trisectionectomy: a report of three cases. HPB. 2011; 13: 71-2.
- 290. de Santibañes E, Álvarez FA, Ardiles V. *How to avoid postoperative liver failure: a novel method.* World J Surg. 2012; 36: 125-8.
- 291. Álvarez FA, Iniesta J, Lastiri J, Ulla M et al. *Nuevo método de regeneración hepática*. Cir Esp. 2011; 89: 645-9.
- 292. Robles R, Parrilla P, López A, Marín C et al. *Una nueva estrategia quirúrgica para metástasis hepáticas bilobares múltiples: oclusión portal derecha y torniquete en la línea de sección parenquimatosa*. Cir Esp. 2012; 90: 191-6.
- 293. Schnitzbauer AA, Lang SA, Goessmann H, Nadalin S et al. Right portal vein ligation combined with in situ splitting induces rapid left lateral liver lobe heypertrophy enabling 2-staged extended right hepatic resection in small-for-size settings. Ann Surg. 2012; 255: 405-14.
- 294. 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.
- 295. Adam R, Laurent A, Azoulay D, Castaing D, Bismuth H. Two-stage hepatectomy: a planned strategy to treat unresectable liver tumors. Ann Surg. 2000. 232: 777-85.
- 296. Wicherts DA, Miller R, de Haas R, Bitsakou G et al. Long-term results of two-stage hepatectomy for unresectable colorectal cancer liver metastases. Ann Surg. 2008; 248: 994-1005.
- 297. 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.
- 298. 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.
- 299. 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.
- 300. 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.

301. 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.

- 302. 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.
- 303. 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 metastasees: should we routinely recommend it? Ann Surg Oncol. 2012; 19: 1310-5.
- 304. 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.
- 305. 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.
- 306. 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.
- 307. 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.
- 308. 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.
- 309. Mentha G, Terraz S, Morel P, Andres A, Giostra E, Roth A, Rubbia-Brandt L, Majno P. Dangerous halo after neoadjuvant chemotherapy and two-step hepatectomy for colorectal liver metastases. Br J Surg. 2009; 96: 95-103.
- 310. Simmonds PC, Primrose JN, Colquitt JL, Graden OJ et al. Surgical resection of hepatic metastases from colorectal cancer: A systematic review of published studies. Br J Cancer. 2006; 94: 982-99.
- 311. Adam R. Colorectal cancer with synchronoys liver metastases. Br J Surg. 2007; 94: 129-31.
- 312. Moug SJ, Horgan PG. The role of synchronous procedures in the treatment of colorectal liver metastases. Surg Oncol. 2007; 16: 53-58.
- 313. Pathak S, Sarno G, Nunes QM, Poston GJ. Synchronous resection for colorectal liver metastases: The future. Eur J Surg Oncol. 2010; 36: 1044-6.
- 314. Marín-Hargreaves G, Artigas V, Marcuello E, Monill JM, Trías-Folch M. Cáncer colorrectal con metástasis hepáticas sincrónicas: ¿cuán agresivos podemos ser? Cir Esp. 2004; 76: 117-9.
- 315. Ruo L, Gougoutas C, Paty PB, Guillem JG, Cohen AM, Wong WD. Elective bowel resection for incurable stage IV colorectal cancer: prognostic variables for asymptomatic patients. J Am Coll Surg. 2003; 196: 722-8.

316. Benoist S, Pautrat K, Mitry E, Rougier P et al. Treatment strategy for patients with colorectal cancer and synchronous irresectable metastases. Br J Surg. 2005; 92: 1155-60.

- 317. Muratore A, Zorzi D, Bouzari H, Amisano M, Massucco P, Sperti E, Capussotti L. *Asymptomatic colorectal cancer with un-resectable liver metastases: immediate colorectal resection or up-front systemic chemotherapy?* Ann Surg Oncol. 2007; 14: 766-70.
- 318. Poultsides GA, Servais EL, Saltz LB, Patil S, Kemeny NE, Guillem JG, Weiser M, Temple LK, Wong WD, Paty PB. Outcome of primary tumor in patients with synchronous stage IV colorectal cancer receiving combination chemotherapy without surgery as initial treatment. J Clin Oncol. 2009; 27: 3379-84.
- 319. Karoui M, Soprani A, Charachon A, Delbaldo C, Vigano L, Luciani A, Cherqui D. *Primary chemotherapy with or without colonic stent for management of irresectable stage IV colorectal cancer*. Eur J Surg Oncol. 2010; 36: 58-64.
- 320. 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.
- 321. 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.
- 322. 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.
- 323. 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.
- 324. Fujita S, Akasu T, Moriya Y. Resection of synchronous liver metastases from colorectal cancer. Jpn J Clin Oncol. 2000; 30: 7-11.
- 325. HillingsØ JG, Jorgensen PW. Staged or simultaneous resection of synchronous liver metastases from colorectal cancer. A systematic review. Colorectal Dis. 2008; 2: 3-10.
- 326. 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.
- 327. Reddy SK, Pawlik TM, Zorzi D et al. Simoultaneous resections of colorectal cancer an synchronous liver metastases: a multi-instituional analysis. Ann Surg Oncol. 2007; 14: 3481-91.
- 328. 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.
- 329. Chua HK, Sondenaa L, Tsiotos GG et al. Conccurrent vs staged colectomy and hepatectomy for primary colorectal cancer with synchronous metastases. Dis Colon Rectum. 2004; 47: 1310-16.
- 330. Capussotti L, Ferrero A, Viganò L et al. *Major liver resections synchronous with colorectal surgery*. Ann Surg Oncol. 2007; 14: 195-201.

331. 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.

- 332. Bolton JS, Fuhrman GM. Survival after resection of multiple bilobar hepatic metastases from colorectal carcinoma. Ann Surg. 2000; 231: 743-751.
- 333. Thelen A, Jonas S. Benckert C et al. Simoultaneous versus staged liver resection of synchronous liver metastases from colorectal cancer. Int J Colorectal Dis. 2007; 2: 1269-76.
- 334. 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.
- 335. 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.
- 336. 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.
- 337. 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.
- 338. Vassiliou I, Arkadopoulos N, Theodosopoulus T, Fragulidis G, Marinis A et al. *Surgical approaches or resectable synchronous colorectal liver metastases: timing considerations.* World J Gastroenterol. 2007; 13: 1431-4.
- 339. 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.
- 340. 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.
- 341. 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.
- 342. 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.
- 343. 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.
- 344. 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.

345. Capussotti L et al. *Extrahepatic disease*. En: *Surgical treatment of colorectal liver metastases*. Capussotti L, editor; Italia: Springer-Verlag. 2011. p. 139-151.

- 346. Pulitano C, Bodingbauer M, Aldrighetti L, de Jong MC, Castillo F et al. *Liver resection for colorectal metastases in presence of extrahepatic disease: results from an international multi-institutional analysis.* Ann. Surg. Oncol. 2011; 18: 1380-88.
- 347. Carpizo DR, D'Angelica M. Liver resection for metastatic colorrectal cancer in the presence of extrahepatic disease. Ann Surg Oncol. 2009; 16: 2411-21.
- 348. Chua TC, Saxena A, Liauw W, Chu F, Morris DL. Hepatectomy and resection of concomitant extrahepatic disease for colorectal liver metastases. A systematic review. Eur J Cancer. 2012; 48: 1757-65.
- 349. 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.
- 350. Pulitano C, Bodingbauer M, Aldrighetti L et al. Liver resection for colorectal metastases in presence of extrahepatic disease: results from an international multi-institutional analysis. Ann Surg Oncol. 2011; 18: 1380-8.
- 351. Oussoultzoglou E, Romain B, Panaro F et al. Long-term survival after liver resection for colorectal liver metastases in patients with hepatic pedicle lymph nodes involvement in the era of new chemotherapy regimens. Ann Surg. 2009; 249: 879-86.
- 352. Marudanayagam R, Ramkumar K, Shanmugam V et al. Longterm outcome after sequential resections of liver and lung metastases from colorectal carcinoma. HPB. 2009; 11: 671-6.
- 353. Byam J, Reuter NP, Woodall CE et al. Should hepatic metastatic colorectal cancer patients with extrahepatic disease undergo liver resection/ablation? Ann Surg Oncol. 2009; 16: 3064-9.
- 354. Carpizo DR, Are C, Jarnagin W et al. Liver resection for metastatic colorectal cancer in patients with concurrent extrahepatic disease: results in 127 patients treated at a single center. Ann Surg Oncol. 2009; 16: 2138-46.
- 355. Viana EF, Herman P, Siqueira SC et al. Lymphadenectomy in colorectal cancer liver metastases resection: incidence of hilar lymph nodes micrometastasis. J Surg Oncol. 2009; 100: 534-7.
- 356. Barlow AD, Nakas A, Pattenden C et al. Surgical treatment of combined hepatic and pulmonary colorectal cancer metastases. Eur J Surg Oncol. 2009; 35: 307-12.
- 357. Aoki T, Umekita N, Tanaka S et al. *Prognostic value of concomitant resection of extrahepatic disease in patients with liver metastases of colorectal origin.* Surgery. 2008; 143: 706-14.
- 358. Tanaka K, Shimada H, Ueda M et al. Role of hepatectomy in treating multiple bilobar colorectal cancer metastases. Surgery. 2008; 143: 259-70.
- 359. Kianmanesh R, Scaringi S, Sabate JM et al. *Iterative cytoreductive surgery associated with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for treatment of peritoneal carcinomatosis of colorectal origin with or without liver metastases*. Ann Surg. 2007; 245: 597-603.

360. Niu R, Yan TD, Zhu JC et al. Recurrence and survival outcomes after hepatic resection with or without cryotherapy for liver metastases from colorectal carcinoma. Ann Surg Oncol. 2007; 14: 2078-87.

- 361. Shah SA, Haddad R, Al-Sukhni W et al. Surgical resection of hepatic and pulmonary metastases from colorectal carcinoma. J Am Coll Surg. 2006; 202: 468-75.
- 362. Tocchi A, Mazzoni G, Brozzetti S et al. Hepatic resection in stage IV colorectal cancer: prognostic predictors of outcome. Int J Colorectal Dis. 2004; 19: 580-5.
- 363. Laurent C, Sa Cunha A, Rullier E et al. *Impact of microscopic hepatic lymph node involvement on survival after resection of colorectal liver metastasis.* J Am Coll Surg. 2004; 198: 884-91.
- 364. Elias D, Ouellet JF, Bellon N et al. Extrahepatic disease does not contraindicate hepatectomy for colorectal liver metastases. Br J Surg. 2003; 90: 567-74.
- 365. Mineo TC, Ambrogi V, Tonini G et al. Longterm results after resection of simultaneous and sequential lung and liver metastases from colorectal carcinoma. J Am Coll Surg. 2003; 197: 386-91.
- 366. Nagakura S, Shirai Y, Yamato Y et al. Simultaneous detection of colorectal carcinoma liver and lung metastases does not warrant resection. J Am Coll Surg. 2001; 193: 153-60.
- 367. Elias D, Sideris L, Pocard M, Ouellet JF, Boige V, Ducreux M. Results of R0 resection for colorectal liver metastases associated with extrahepatic disease. Ann Surg Oncol. 2004; 11: 274-80.
- 368. Elias D, Liberale G, Vernerey D, Pocard M, Ducreux M, Boige V, Malka D, Pignon JP, Lasser P. Hepatic and extrahepatic colorectal metastases: when resectable, their localization does not matter, but their total number has a prognostic effect. Ann Surg Oncol. 2005; 12: 900-9.
- 369. Carpizo DR, Are C, Jarnaigin W, DeMatteo R, Fong Y et al. Liver resection for metastatic colorectal cancer in patients with concurrent extrahepatic disease: results in 127 patients treated at a single center. Ann Surg Oncol. 2009; 16: 2138-46.
- 370. Quan D, Gallinger S, Nhan C, Auer RA, Biagi JJ, Fletcher GG, Law CH, Moulton CA, Ruo L, Wei AC, McLeod RS; Surgical Oncology Program at Cancer Care Ontario. *The role of liver resection for colorectal cancer metastases in an era of multimodality treatment: a systematic review.* Surgery. 2012; 151: 860-70.
- 371. Miller G, Biernacki P, Kemeny NE, Gonen M, Downey R, Jarnagin WR, D'Angelica M, Fong Y, Blumgart LH, DeMatteo RP. Outcomes after resection of synchronous or metachronous hepatic and pulmonary colorectal metastases. J Am Coll Surg. 2007; 205: 231-8.
- 372. Regnard JF, Grunenwald D, Spaggiari L, Girard P, Elias D, Ducreux M, Baldeyrou P, Levasseur P. Surgical treatment of hepatic and pulmonary metastases from colorectal cancer. Ann Thorac Surg. 1998; 66: 214-8.
- 373. Pfannschmidt J, Dienemann H, Hoffmann H. Surgical resection of pulmonary metastases from colorectal cancer: a systematic review of published series. Ann Thorac Surg. 2007; 84: 324-38.
- 374. Beckurts KT, Hölscher AH, Thorban S, Bollschweiler E, Siewert JR. Significance of lymph node involvement at the hepatic hilum in the resection of colorectal liver metastases. Br J Surg. 1997; 84: 1081-4.

375. Elias D, Saric J, Jaeck D, Arnaud JP, Gayet B, Rivoire M, Lorimier G, Carles J, Lasser P. Prospective study of microscopic lymph node involvement of the hepatic pedicle during curative hepatectomy for colorectal metastases. Br J Surg. 1996; 83: 942-5.

- 376. Ercolani G, Grazi GL, Ravaioli M, Grigioni WF, Cescon M, Gardini A, Del Gaudio M, Cavallari A. The role of lymphadenectomy for liver tumors: further considerations on the appropriateness of treatment strategy. Ann Surg. 2004; 239: 202-9.
- 377. Grobmyer SR, Wang L, Gonen M, Fong Y, Klimstra D, D'Angelica M, DeMatteo RP, Schwartz L, Blumgart LH, Jarnagin WR. Perihepatic lymph node assessment in patients undergoing partial hepatectomy for malignancy. Ann Surg. 2006; 244: 260-4.
- 378. Adam R, de Haas RJ, Wicherts DA, Aloia TA, Delvart V, Azoulay D, Bismuth H, Castaing D. Is hepatic resection justified after chemotherapy in patients with colorectal liver metastases and lymph node involvement? J Clin Oncol. 2008; 26: 3672-80.
- 379. Bennett JJ, Schmidt CR, Klimstra DS, Grobmyer SR, Ishill NM, D'Angelica M, DeMatteo RP, Fong Y, Blumgart LH, Jarnagin WR. *Perihepatic lymph node micrometastases impact outcome after partial hepatectomy for colorectal metastases.* Ann Surg Oncol. 2008; 15: 1130-6.
- 380. Elias D, Benizri E, Pocard M, Ducreux M, Boige V, Lasser P. Treatment of synchronous peritoneal carcinomatosis and liver metastases from colorectal cancer. Eur J Surg Oncol. 2006; 32: 632-6.
- 381. Elias D, Gilly F, Boutitie F, Quenet F, Bereder JM, Mansvelt B, Lorimier G, Dubè P, Glehen O. Peritoneal colorectal carcinomatosis treated with surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy: retrospective analysis of 523 patients from a multicentric French study. J Clin Oncol. 2010; 28: 63-8.
- 382. de Haas RJ, Rahy Martin AC, Wicherts DA, Azoulay D, Castaing D, Adam R. Long-term outcome in patients with adrenal metastases following resection of colorectal liver metastases. Br J Surg. 2009; 96: 935-40.
- 383. Capussotti L et al. Re-resection: Indications and results. En: Surgical treatment of colorectal liver metastases. Capussotti L, editor; Italia: Springer-Verlag. 2011. p. 159-64.
- 384. 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.
- 385. 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.
- 386. Vaillant JC, Balladur P, Nordlingeer B et al. Repeat liver resection for recurrent colorectal metastases. Br J Surg. 1993; 80: 340-44.
- 387. Elias D, Lasser P, Hoang JM et al. Repeat hepatectomy for cancer. Br J Surg. 1993; 80: 977-80.
- 388. Que FG, Nagorney DM. Resection of recurrent colorectal metastases to the liver. Br J Surg. 1994; 81: 255-8.

389. Fong Y, Blumgart LA, Cohen A et al. Repeat hepatic resections for metastatic colorectal cancer. Ann Surg. 1994: 220: 657-62.

- 390. 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.
- 391. Fernández-Trigo V, Sharmsa F, Sugarbaker PH et al. Repeat liver resections from colorectal metastasis. Repeat hepatic metastases registry. Surgery. 1995; 117: 296-304.
- 392. Riesener KP, Kasperk R, Winkeltau G et al. Repeat resection of recurrent hepatic metastases. Improvement in prognosis? Eur J Surg. 1996; 162: 709-15.
- 393. Tuttle TM, Curley SA, Roh MS. Repeat hepatic resection as effective treatment for recurrent colorectal liver metastases. Ann Surg Oncol. 1997; 4: 125-30.
- 394. Adam R, Bismouth H, Castaing D et al. Repeat hepatectomy for colorectal liver metastases. Ann Surg. 1997; 225: 51-62.
- 395. Kin T, Nakajima Y, Kanehiro H et al. Repeat hepatectomy for recurrent colorectal metastases. World J Surg. 1998; 22: 1087-91.
- 396. Yamamoto J, Kosuge T, Shimada K et al. Repeat liver resection for recurrent colorectal liver metastases. Am J Surg. 1999; 178: 275-81.
- 397. 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.
- 398. Suzuki S, Sakaguchi T, Yokoi Y et al. *Impact of repeat hepatectomy on recurrent colorectal liver metastases*. Am J Surg. 1999; 4: 125-30.
- 399. Muratore A. Polastri R, Bouzari H et al. Repeat hepatectomy for colorectal liver metastases: a worthwhile operation? J Surg Oncol. 2001; 76: 127-32.
- 400. 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.
- 401. 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.
- 402. Adam R, Pascal G. Azoulay D et al. Liver resection for colorectal metastases: the third hepatectomy. Ann Surg. 2003; 238: 871-83.
- 403. 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.
- 404. 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.

405. Hamy A, Benounna J, Heymann MF et al. Repeat hepatectomy for colorectal liver metastases from colorectal cancer. Int Surg. 2005; 90: 189-97.

- 406. Sugawara G, Isogai M, Kaneoka Y et al. Repeat hepatectomy for recurrent colorectal metastases. Surg Today. 2005; 35: 282-9.
- 407. 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.
- 408. 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.
- 409. 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.
- 410. Ahmad A, Chen SL, Bilchik AJ. Role of repeated hepatectomy in the multimodal treatment of hepatic colorectal metastases. Arch. Surg. 2007; 142: 526-32.
- 411. 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.
- 412. 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.
- 413. Treska V, Skalicky T, Liska V et al. Repeated procedures for colorectal liver metastases. Hepatogastroenterology. 2007; 54: 1775-78.
- 414. 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.
- 415. 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.
- 416. Yamada H, Hiroyuki K, Kondo S et al. Repeat hepatectomy for recurrent hepatic metastases from colorectal cancer. Hepatogastroenterology. 2001; 48: 828-30.
- 417. Taschieri AM, Elli M, Vignati GA et al. Repeated liver resection for recurrent metastases from colorectal cancer. Hepatogastroenterology. 2003; 50: 472-74.
- 418. Chu QD, Vezeridis MP, Avradopoulos KA et al. Repeat hepatic resection for recurrent colorectal cancer. World J Surg. 1997; 21: 292-96.
- 419. Pessaux P, Lermite E, Brehant O et al. Repeat hepatectomy for recurrent colorectal liver metastases. J Surg Oncol. 2006; 93: 1-7.
- 420. Kulik U, Framke T, Groβhening A, Ceylan A, Bektas H, Klempnauer J, Lehner F. *Liver resection of colorectal liver metastases in elderly patients*. Wolrl J Surg. 2011; 35: 2063-72.

421. Adam R, Frillin A, Elias D, Lauren C, Ramos E, Capussotti L et al. *Liver resection of colorectal metastases in elderly patients.* Br J Surg. 2010; 97: 366-76.

- 422. Abdalla EK, Vauthey JN, Ellis LM, Ellis V, Pollock R, Broglio KR, Hess K, Curley SA. Recurrence and outcomes following hepatic resection, radiofrequency ablation, and combined resection/ablation for colorectal liver metastases. Ann Surg. 2004; 239: 818-25.
- 423. Aloia TA, Vauthey JN, Loyer EM, Ribero D, Pawlik TM, Wei SH, Curley SA, Zorzi D, Abdalla EK. *Solitary colorectal liver metastasis: resection determines outcome.* Arch Surg. 2006; 141: 460-6
- 424. Gleisner AL, Choti MA, Assumpçao L, Nathan H, Schulick RD, Pawlik TM. Colorectal liver metastases: recurrence and survival following hepatic resection, radiofrequency ablation, and combined resection-radiofrequency ablation. Arch Surg. 2008; 143: 1204-12.
- 425. Pawlik TM, Abdalla EK, Ellis LM, Vauthey JN, Curley SA. *Debunking dogma: surgery for four or more colorectal liver metastases is justified.* J Gastrointest Surg. 2006; 10: 240-8.
- 426. Brouquet A, Andreou A, Vauthey JN. *The management of solitary colorectal liver metastases*. Surgeon. 2011; 9: 265-72.
- 427. LeVeen R et al. Laser hyperthermia and radiofrecuency ablation of hepatic lesions. Sem Interven Radiology 1997; 14: 313-24.
- 428. Solbiati L, Livraghi T, Goldberg SN, Ierace T, Meloni F, Dellanoce M, Cova L, Halpern EF, Gazelle GS. *Percutaneous radio-frequency ablation of hepatic metastases from colorectal cancer: long-term results in 117 patients.* Radiology. 2001; 221: 159-66.
- 429. Poon RT, Ng KK, Lam CM, Ai V, Yuen J, Fan ST, Wong J. Learning curve for radiofrequency ablation of liver tumors: prospective analysis of initial 100 patients in a tertiary institution. Ann Surg. 2004; 239: 441-9.
- 430. Elias D, Sideris L, Pocard M, Dromain C, De Baere T. Intraductal cooling of the main bile ducts during radiofrequency ablation prevents biliary stenosis. J Am Coll Surg. 2004; 198: 717-21.
- 431. Mulier S, Ni Y, Jamart J, Ruers T, Marchal G, Michel L. Local recurrence after hepatic radiofrequency coagulation: multivariate meta-analysis and review of contributing factors. Ann Surg. 2005; 242: 158-71.
- 432. Reuter NP, Woodall CE, Scoggins CR, McMasters KM, Martin RC. Radiofrequency ablation vs. resection for hepatic colorectal metastasis: therapeutically equivalent? J Gastrointest Surg. 2009; 13: 486-91.
- 433. Otto G, Düber C, Hoppe-Lotichius M, König J, Heise M, Pitton MB. Radiofrequency ablation as first-line treatment in patients with early colorectal liver metastases amenable to surgery. Ann Surg. 2010; 251: 796-803.
- 434. Elias D, Santoro R, Ouellet JF, Osmak L, de Baere T, Roche A. Simultaneous percutaneous right portal vein embolization and left liver tumor radiofrequency ablation prior to a major right hepatic resection for bilateral colorectal metastases. Hepatogastroenterology. 2004; 51: 1788-91.

435. Xu KC, Niu LZ, He WB, Hu YZ, Zuo JS. Percutaneous cryosurgery for the treatment of hepatic colorectal metastases. World J Gastroenterol. 2008; 14: 1430-6.

- 436. Wright AS, Lee FT Jr, Mahvi DM. Hepatic microwave ablation with multiple antennae results in synergistically larger zones of coagulation necrosis. Ann Surg Oncol. 2003; 10: 275-83.
- 437. Martin RC, Scoggins CR, McMasters KM. Microwave hepatic ablation: initial experience of safety and efficacy. J Surg Oncol. 2007; 96: 481-6.
- 438. Tanaka K, Shimada H, Nagano Y, Endo I, Sekido H, Togo S. Outcome after hepatic resection versus combined resection and microwave ablation for multiple bilobar colorectal metastases to the liver. Surgery. 2006; 139: 263-73.
- 439. Mulcahy MF, Lewandowski RJ, Ibrahim SM, Sato KT, Ryu RK, Atassi B, Newman S, Talamonti M, Omary RA, Benson A 3rd, Salem R. Radioembolization of colorectal hepatic metastases using yttrium-90 microspheres. Cancer. 2009; 115: 1849-58.
- 440. Brown RE, Bower MR, Metzger TL, Scoggins CR, McMasters KM, Hahl MJ, Tatum C, Martin RC. Hepatectomy after hepatic arterial therapy with either yttrium-90 or drug-eluting head chemotherapy: is it safe? HPB (Oxford). 2011; 13: 91-5.
- 441. Kucuk ON, Soydal C, Lacin S, Ozkan E, Bilgic S. Selective intraarterial radionuclide therapy with Yttrium-90 (Y-90) microspheres for unresectable primary and metastatic liver tumors. World J Surg Oncol. 2011; 9: 86.
- 442. Capussotti L et al. Adjuvant chemotherapy and follow-up. En: Surgical treatment of colorectal liver metastases. Capussotti L, editor; Italia: Springer-Verlag. 2011. p. 153-58.
- 443. No authors listed. Efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic acid in B2 colon cancer. International Multicentre Pooled Analysis of B2 Colon Cancer Trials (IMPACT B2) Investigators. J Clin Oncol. 1999; 17: 1356-63.
- 444. André T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, Navarro M, Tabernero J, Hickish T, Topham C, Zaninelli M, Clingan P, Bridgewater J, Tabah-Fisch I, de Gramont A. Multicenter International Study of Oxaliplatin/5-Fluorouracil/Leucovorin in the Adjuvant Treatment of Colon Cancer (MOSAIC) Investigators. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. N Engl J Med. 2004; 350: 2343-51.
- 445. Wolmark N, Wieand S, Kuebler JP et al. A phase III trial comparing FULV to FULV + oxaliplatin in stage II or III carcinoma of the colon: Results of NSABP Protocol C-07. Proc Am Soc Clin Oncol. 2005; 23: 3500.
- 446. Haller D, Tabernero J, Maroun J et al. First efficacy findings from a randomized phase III trial of capecitabine + oxaliplatin vs bolus 5-FU/LV for stage III colon cancer (NO16968/XELOXA study). Eur J Cancer. 2009; 7: 4.
- 447. Parks R, Gonen M, Kemeny N, Jarnagin W, D'Angelica M, DeMatteo R, Garden OJ, Blumgart LH, Fong Y. *Adjuvant chemotherapy improves survival after resection of hepatic colorectal metastases: analysis of data from two continents.* J Am Coll Surg. 2007; 204: 753-61.

448. Portier G, Elias D, Bouche O, Rougier P, Bosset JF, Saric J, Belghiti J, Piedbois P, Guimbaud R, Nordlinger B, Bugat R, Lazorthes F, Bedenne L. Multicenter randomized trial of adjuvant fluorouracil and folinic acid compared with surgery alone after resection of colorectal liver metastases: FFCD ACHBTH AURC 9002 trial. J Clin Oncol. 2006; 24: 4976-82.

- 449. Langer B, Bleiberg H, Labianca R et al. Fluorouracil (FU) plus l-leucovorin (l-LV) versus observation after potentially curative resection of liver or lung metastases from colorectal cancer (CRC: results of the ENG (EORTC/NCIC CTG/GIVIO) randomized trial). Proc Am Soc Clin Oncol. 2002; 21: 149.
- 450. Ychou M, Hohenberger W, Thezenas S, Navarro M, Maurel J, Bokemeyer C, Shacham-Shmueli E, Rivera F, Kwok-Keung Choi C, Santoro A. A randomized phase III study comparing adjuvant 5-fluorouracil/folinic acid with FOLFIRI in patients following complete resection of liver metastases from colorectal cancer. Ann Oncol. 2009; 20: 1964-70.
- 451. Gruenberger B, Tamandl D, Schueller J, Scheithauer W, Zielinski C, Herbst F, Gruenberger T. Bevacizumah, capecitabine, and oxaliplatin as neoadjuvant therapy for patients with potentially curable metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol. 2008; 26: 1830-5.
- 452. Power DG, Kemeny NE. Role of adjuvant therapy after resection of colorectal cancer liver metastases. J Clin Oncol. 2010; 28: 2300-9.
- 453. Lorenz M, Müller HH, Schramm H, Gassel HJ, Rau HG, Ridwelski K, Hauss J, Stieger R, Jauch KW, Bechstein WO, Encke A. Randomized trial of surgery versus surgery followed by adjuvant hepatic arterial infusion with 5-fluorouracil and folinic acid for liver metastases of colorectal cancer. German Cooperative on Liver Metastases (Arbeitsgruppe Lebermetastasen). Ann Surg. 1998; 228: 756-62.
- 454. Kemeny MM, Adak S, Gray B, Macdonald JS, Smith T, Lipsitz S, Sigurdson ER, O'Dwyer PJ, Benson AB 3rd. Combined-modality treatment for resectable metastatic colorectal carcinoma to the liver: surgical resection of hepatic metastases in combination with continuous infusion of chemotherapy-an intergroup study. J Clin Oncol. 2002; 20: 1499-505.
- 455. Kemeny N, Huang Y, Cohen AM, Shi W, Conti JA, Brennan MF, Bertino JR, Turnbull AD, Sullivan D, Stockman J, Blumgart LH, Fong Y. *Hepatic arterial infusion of chemotherapy after resection of hepatic metastases from colorectal cancer.* N Engl J Med. 1999; 341: 2039-48.
- 456. Tono T, Hasuike Y, Ohzato H, Takatsuka Y, Kikkawa N. Limited but definite efficacy of prophylactic hepatic arterial infusion chemotherapy after curative resection of colorectal liver metastases: A randomized study. Cancer. 2000; 88: 1549-56.
- 457. Lygidakis NJ, Sgourakis G, Vlachos L, Raptis S, Safioleas M, Boura P, Kountouras J, Alamani M. Metastatic liver disease of colorectal origin: the value of locoregional immunochemotherapy combined with systemic chemotherapy following liver resection. Results of a prospective randomized study. Hepatogastroenterology. 2001; 48: 1685-91.
- 458. Secco GB, Fardelli R, Gianquinto D, Bonfante P, Baldi E, Ravera G, Derchi L, Ferraris R. Efficacy and cost of risk-adapted follow-up in patients after colorectal cancer surgery: a prospective, randomized and controlled trial. Eur J Surg Oncol. 2002; 28: 418-23.

459. Rodríguez-Moranta F, Saló J, Arcusa A, Boadas J, Piñol V, Bessa X, Batiste-Alentorn E, Lacy AM, Delgado S, Maurel J, Piqué JM, Castells A. *Postoperative surveillance in patients with colorectal cancer who have undergone curative resection: a prospective, multicenter, randomized, controlled trial.* J Clin Oncol. 2005; 24: 1-8.

- 460. Figueredo A, Rumble RB, Maroun J, Earle CC, Cummings B, McLeod R, Zuraw L, Zwaal C; Gastrointestinal Cancer Disease Site Group of Cancer Care Ontario's Program in Evidence-based Care. Follow-up of patients with curatively resected colorectal cancer: a practice guideline. BMC Cancer. 2003; 3: 26.
- 461. Tjandra JJ, Chan MK. Follow-up after curative resection of colorectal cancer: a meta-analysis. Dis Colon Rectum. 2007; 50: 1783-99.
- 462. Jones RP, Jackson R, Dunne DF, Malik HZ, Fenwick SW, Poston GJ, Ghaneh P. Systematic review and meta-analysis of follow-up after hepatectomy for colorectal liver metastases. Br J Surg. 2012; 99: 477-86.
- 463. Desch CE, Benson AB 3rd, Somerfield MR, Flynn PJ, Krause C, Loprinzi CL, Minsky BD, Pfister DG, Virgo KS, Petrelli NJ; American Society of Clinical Oncology. *Colorectal cancer surveillance: 2005 update of an American Society of Clinical Oncology practice guideline.* J Clin Oncol. 2005; 23: 8512-9.
- 464. Tsikitis VL, Malireddy K, Green EA, Christensen B, Whelan R, Hyder J, Marcello P, Larach S, Lauter D, Sargent DJ, Nelson H. *Postoperative surveillance recommendations for early stage colon cancer based on results from the clinical outcomes of surgical therapy trial.* J Clin Oncol. 2009; 27: 3671-6.
- 465. 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.
- 466. Therasse P, Eisenhauer EA, Verweij J. RECIST revisited: a review of validation studies on tumour assessment. Eur J Cancer. 2006; 42: 1031-9.
- 467. 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.
- 468. Keats AS. The ASA classification of physical status, a recapitulation. Anesthesiology. 1978; 49: 233-6.
- 469. 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 1059 noncirrhotic patients undergoing major hepatectomy*. J Am Coll Surg. 2007; 204: 854-62.
- 470. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of survey. Ann Surg. 2004; 240; 205-13.
- 471. Clavien PA, Barkun J, de Oliveira ML, Vauthey JN, Dindo D, Schulick RD et al. *The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience*. Ann Surg. 2009; 250: 187-96.

472. Rahbari NN, Garden J, Padbury R, Brooke-Smith M, Crawford M et al. *Posthepatectomy liver failure: A definition and grading by the International Study Group of Liver Surgery (ISGLS)*. Surgery. 2011; 149: 713-24.

- 473. Rahbari NN, Garden OJ, Padbury R, Maddern G, Koch M et al. Post-hepatectomy haemorrhage: a definition and grading by the International Study Group of Liver Surgery (ISGLS). HBP. 2011; 13: 528-35.
- 474. Koch M, Garden J, Padbury R, Rahbari NN, Adam R et al. Bile leakage after hepatobiliary and pancreatic surgery: A definition and grading of severity by the International Study Group of Liver Surgery. Surgery. 2011; 149: 680-8.
- 475. Balzan S, Belghiti J, Farges O, Oagta S, Sauvanet A, Delefosse D et al. *The "50-50 criteria" on postoperative day 5: an accurate predictor of liver failure and death after hepatectomy*. Ann Surg. 2005; 242: 511-6.
- 476. Bruce J, Krukowski ZH, Al-Khairy G, Russel EM, Park KG. Sistematic review of the definition and measurement of anastomotic leak after gastrointestinal surgery. Br J Surg. 2001; 88: 1157-68.
- 477. Colton T et al. *Estadística en Medicina*. Brown, editor; Barcelona: Ediciones Masson-Salvat. 1999.
- 478. 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.
- 479. Cox DR. Regression models and life tables (with discussion). J R Stat Soc B. 1972; 34: 187-220.
- 480. Kaplan EL, Meier P. Non parametric estimation from incomplete observations. J Am Stat Assoc. 1958; 53: 457-81.
- 481. Breslow NE. Covariance analysis of censored survival data. Biometrics. 1974; 30: 89-99.
- 482. Etreros J, Alonso C, Marco G, Cabronero M, Alfaro M. El sistema de historia clínica digital en el sistema nacional de salud. Accesibilidad y protección de la información como elementos clave. Derecho y Salud. 2009; 18: 99-110.
- 483. 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.
- 484. Khuri SF, Henderson WG, DePalma RG, Mosca C, Healey NA, Kumbhani DJ and participants in the VA National Surgical Quality Improvement Program. *Determinants of long-term survival after major surgery and the adverse effect of postoperative complications.* Ann Surg. 2005; 242: 326-41.
- 485. Rhodes A, Cecconi M, Hamilton M, Poloniecki J, Woods J, Boyd O, Bennett D, Grounds RM. *Goal-directed therapy in high-risk surgical patients: a 15-year follow-up study.* Intensive Care Med. 2010; 36: 1327-32.
- 486. Wanebo HJ, Chu QD, Vezeridis MP, Soderberg C. Patient selection for hepatic resection of colorectal metastases. Arch Surg. 1996; 131:322-9.

487. de Liguori Carino N, van Leeuwen BL, Ghaneh P, Wu A, Audisio RA, Poston GJ. *Liver resection for colorectal liver metastases in older patients*. Crit Rev Oncol Hematol. 2008; 67: 273-8.

- 488. Petrowsky H, Clavien PA. Should we deny surgery for malignant hepato-pancreatico-biliary tumors to elderly patients? World J Surg. 2005; 29: 1093-100.
- 489. Fortner JG, Lincer RM. Hepatic resection in the elderly. Ann Surg. 1990; 211: 141-5.
- 490. Zieren HU, Müller JM, Zieren J. Resection of colorectal liver metastases in old patients. Hepatogastroenterology. 1994; 4: 34-7.
- 491. Brunken C, Rogiers X, Malagó M, Hillert C, Zornig C, Busch C, Izbicki JR, Broelsch CE. *Is resection of colorectal liver metastases still justified in very elderly patients?* Chirurg. 1998; 69: 1334-9.
- 492. Brand MI, Saclarides TJ, Dobson HD, Millikan KW. Liver resection for colorectal cancer: liver metastases in the aged. Am Surg. 2000; 66: 412-5.
- 493. Fong Y, Blumgart LH, Fortner JG, Brennan MF. Pancreatic or liver resection for malignancy is safe and effective for the elderly. Ann Surg. 1995; 222: 426-34.
- 494. Fong Y, Brennan MF, Cohen AM, Heffernan N, Freiman A, Blumgart LH. *Liver resection in the elderly*. Br J Surg. 1997; 84: 1386-90.
- 495. Figueras J, Ramos E, López-Ben S, Torras J, Albiol M, Llado L, González HD, Rafecas A. Surgical treatment of liver metastases from colorectal carcinoma in elderly patients. When is it worthwhile? Clin Transl Oncol. 2007; 9: 392-400.
- 496. Goldberg RM, Tabah-Fisch I, Bleiberg H, de Gramont A, Tournigand C, Andre T, Rothenberg ML, Green E, Sargent DJ. *Pooled analysis of safety and efficacy of oxaliplatin plus fluorouracil/leucovorin administered bimonthly in elderly patients with colorectal cancer.* J Clin Oncol. 2006; 24: 4085-91.
- 497. Repetto L, Granetto C, Venturino A. Comorbidity and cancer in the aged: the oncologists point of view. Rays. 1997; 22: 17-9.
- 498. Ashkanani F, Heys SD, Eremin O. *The management of cancer in the elderly*. J R Coll Surg Edinb. 1999; 44: 2-10.
- 499. Halazun KJ, Aldoori A, Malik HZ, Al-Mukhtar A, Prasad KR, Toogood GJ, Lodge JP. Elevated preoperative neutrophil to lymphocyte ratio predicts survival following hepatic resection for colorectal liver metastases. Eur J Surg Oncol. 2008; 34: 55-60.
- 500. Jaeck D, Bachellier P, Guiguet M, Boudjema K, Vaillant JC, Balladur P, Nordlinger B. Long-term survival following resection of colorectal hepatic metastases. Association Française de Chirurgie. Br J Surg. 1997; 85: 977-80.
- 501. Cunningham D, Pyrhönen S, James RD, Punt CJ, Hickish TF, Heikkila R, Johannesen TB, Starkhammar H, Topham CA, Awad L, Jacques C, Herait P. Randomised trial of irinotecan plus supportive care versus supportive care alone after fluorouracil failure for patients with metastatic colorectal cancer. Lancet. 1998; 352: 1413-8.

502. de Gramont A, Figer A, Seymour M, Homerin M, Hmissi A, Cassidy J, Boni C, Cortes-Funes H, Cervantes A, Freyer G, Papamichael D, Le Bail N, Louvet C, Hendler D, de Braud F, Wilson C, Morvan F, Bonetti A. Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. J Clin Oncol. 2000; 18: 2938-47.

- 503. Scheithauer W, Kornek GV, Raderer M, Ulrich-Pur H, Fiebiger W, Gedlicka C, Schüll B, Brugger S, Schneeweiss B, Lang F, Lenauer A, Depisch D. Randomized multicenter phase II trial of oxaliplatin plus irinotecan versus raltitrexed as first-line treatment in advanced colorectal cancer. J Clin Oncol. 2002; 20: 165-72.
- 504. Mentha G, Huber O, Robert J, Klopfenstein C, Egeli R, Rohner A. *Elective hepatic resection in the elderly*. Br J Surg. 1992; 79: 557-9.
- 505. Daabiss M. American Society of Anaesthesiologists physical status classification. Indian J Anaesth. 2011; 55: 111-5.
- 506. Mazo V. On the utility of the ASA physical status classification. Rev Esp Anestesiol Reanim. 2007; 54: 391-3.
- 507. Castillo J, Canet J, Gomar C, Hervás C. Imprecise status allocation by users of the American Society of Anesthesiologists classification system: survey of Catalan anesthesiologists. Rev Esp Anestesiol Reanim. 2007; 54: 394-8.
- 508. Mak PH, Campbell RC, Irwin MG; American Society of Anesthesiologists. *The ASA Physical Status Classification: inter-observer consistency*. American Society of Anesthesiologists Anaesth Intensive Care. 2002; 30: 633-40.
- 509. Aloia TA, Fahy BN, Fischer CP, Jones SL, Duchini A, Galati J, Gaber AO, Ghobrial RM, Bass BL. *Predicting poor outcome following hepatectomy: analysis of 2313 hepatectomies in the NSQIP database.* HPB. 2009; 9: 510-5.
- 510. Lorenzo CSF, Limm WML, Lurie F, Wong LL. Factors affecting outcome in liver resection. HBP. 2005; 7: 226-30.
- 511. Reddy K, Barbas AS, Turley RS, Gamblin TC, MS, Geller DA, , Marsh JW, Tsung A, Clary BM, Lagoo-Deenadayalan S. *Major Liver Resection in Elderly Patients: A Multi-Institutional Analysis.* J Am Coll Surg. 2011; 212: 787-95.
- 512. Belghiti J, Hiramatsu K, Benoist S, Massault P, Sauvanet A, Farges O. Seven hundred forty-seven hepatectomies in the 1990s: an update to evaluate the actual risk of liver resection. J Am Coll Surg. 2000; 19: 38-46.
- 513. Lordan JT, Worthington TR, Quiney N, Fawcett W, Karanjia ND. Early postoperative outcomes following hepatic resection for benign liver disease in 79 consecutive patients. HPB. 2009; 11: 321–5.
- 514. Adson MA. Resection of liver metastases--when is it worthwhile? World J Surg. 1987; 11: 511-20.
- 515. Hohenberger P, Schlag PM, Gerneth T, Herfarth C. Pre- and postoperative carcinoembryonic antigen determinations in hepatic resection for colorectal metastases. Predictive value and implications for adjuvant treatment based on multivariate analysis. Ann Surg. 1994; 219: 135-43.

516. Errasti J, Cermeño E, Campo E et al. Factores de riesgo de mortalidad postoperatoria en el cáncer colorrectal: seguimiento de una cohorte en una unidad especializada. Cir Esp. 2010; 87: 101-7.

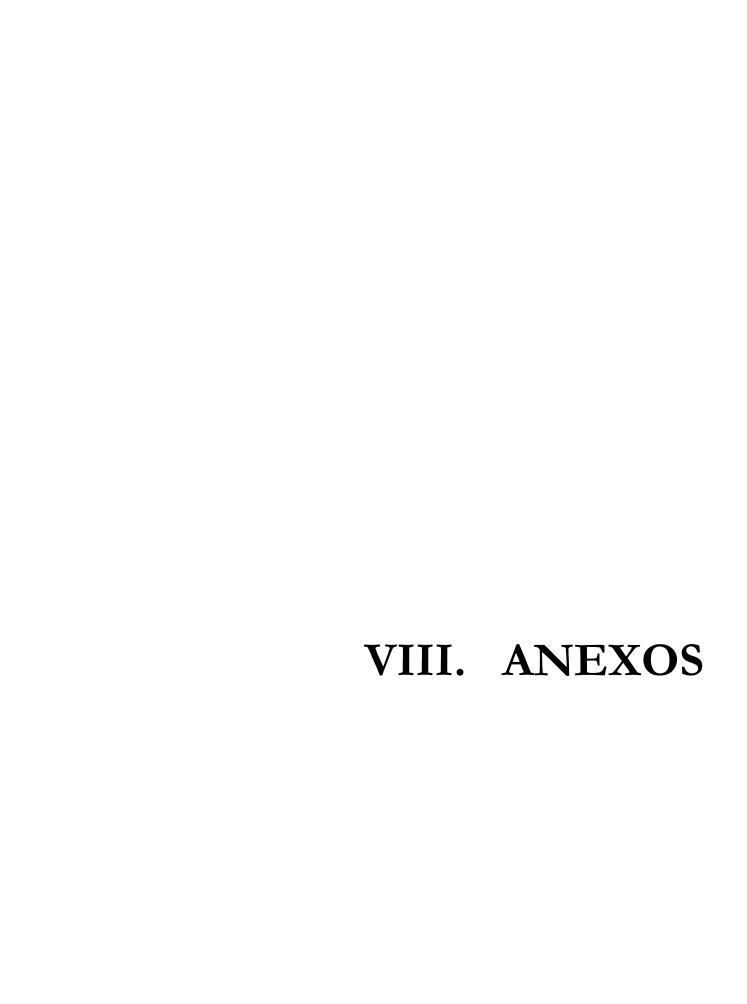
- 517. Fazio VW, Tekkis PP, Remzi F et al. Assessment of operative risk in colorectal cancer surgery: The Cleveland Clinic Foundation Colorectal Cancer Model. Dis Colon Rectum. 2004; 47: 2015-23.
- 518. Ries LAG, Eisner MP, Kosary Cl. SEER cancer statistics review, 1973-1998. Bethesda: National Health Institute. 2001: 1-22.
- 519. Wiggers T. Staging of rectal cancer. Br J Surg 2003; 90: 895-6.
- 520. Nagtegaal ID, Quirke P. What is the role for the circunferential margin in the modern treatment of rectal cancer? J Clin Oncol. 2008; 26: 303-12.
- 521. Lee SH, Hernández de Anda E, Finne ChO et al. The effect of circunferencial tumor location in clinical outcomes of rectal cancer patients treated with total mesorectal excision. Dis Colon Rectum. 2005; 48: 2249-57.
- 522. Martling AL, Hola T, Rutqvist LE et al. Effect of a surgical training programme on outcome of rectal cancer in the county of Stockholm. Lancet 2000; 356: 93-6.
- 523. Ulrich A, Schmidt J, Weitz J et al. *Total mesorectal excision: the Heildelberg results after TME*. Recent Results. Cancer Res. 2005; 165: 112-9.
- 524. Winawer SJ, Zauber AG, Ho MN, O'Brien MJ, Gottlieb LS, Sternberg SS, Waye JD, Schapiro M, Bond JH, Panish JF et al. *Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. The National Polyp Study Workgroup.* N Engl J Med. 1993; 329: 1977-81.
- 525. Viñales JJ, Ardanaz E, Arrazola A et al. *Epidemiología clínica del cáncer colorrectal: la detección precoz.* Cir Esp. 2003; 73: 2-8.
- 526. Courtier R, Casamitjana M, Macià F et al. Resultados de un estudio de cribado poblacional de neoplasia colorectal. Cir Esp. 2009; 85: 152-7.
- 527. Jonker DJ, Maroun JA, Kocha W. Survival benefit of chemotherapy in metastatic colorectal cancer: a metanalysis of randomized controlled trials. Br J Cancer. 2000; 82: 1789-94.
- 528. Chafai N, Chan CL, Bokey EL, Dent OF, Sinclair G, Chapuis PH. What factors influence survival in patients with unresected synchronous liver metastases after resection of colorectal cancer? Colorectal Dis. 2005; 7: 176-81.
- 529. Hammarstrom S. The carcinoembryonic antigen (CEA) family: structures, suggested functions and expression in normal and malignant tissues. Semin Cancer Biol. 1999; 9: 67-81.
- 530. Meyerhardt JA, Mayer RJ. Systemic therapy for colorectal cancer. N Engl J Med. 2005; 352: 476-87.
- 531. Borrego-Estella VM, Hörndler-Argarate C, Molinos-Arruebo I, Ramia-Angel JM, Esarte-Muniaín JM, Serrablo A. *Histology and inmunohistochemical analisys in pacients with liver metastases for colorectal cancer based on tissue microarrays.* Journal of GHR. 2012; 1: 294-301.

532. Minagawa M, Yamamoto J, Miwa S, Sakamoto Y, Kokudo N, Kosuge T, Miyagawa S, Makuuchi M. *Selection criteria for simultaneous resection in patients with synchronous liver metastasis.* Arch Surg. 2006; 14: 1006-12.

- 533. 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.
- 534. Kokudo N, Tada K, Seki M, Ohta H, Azekura K, Ueno M, Matsubara T, Takahashi T, Nakajima T, Muto T. *Anatomical major resection versus nonanatomical limited resection for liver metastases from colorectal carcinoma*. Am J Surg. 2001; 181: 153-9.
- 535. Jarnagin WR, Gonen M, Fong Y, DeMatteo RP, Ben-Porat L, Little S, Corvera C, Weber S, Blumgart LH. *Improvement in perioperative outcome after hepatic resection: analysis of 1,803 consecutive cases over the past decade.* Ann Surg. 2002; 236: 397-406.
- 536. Kooby DA, Stockman J, Ben-Porat L, Gonen M, Jarnagin WR, Dematteo RP, Tuorto S, Wuest D, Blumgart LH, Fong Y. *Influence of transfusions on perioperative and long-term outcome in patients following hepatic resection for colorectal metastases.* Ann Surg. 2003; 237: 860-9.
- 537. Wray CJ, Lowy AM, Matthews JB, James LE, Mammen JM, Choe KA, Hanto DW. *Intraoperative margin reresection for colorectal liver metastases.* J Surg Educ. 2007; 64: 150-7.
- 538. Elias D, Cavalcanti A, Sabourin J, Pignon I, Ducreux M. Results of 136 Curative hepatectomies with safety margin less than 10 mm for colorectal metastases. J Surg Oncol 1998; 69: 88-93.
- 539. Konopke R, Kersting S, Makowiec F, Gassmann P, Kuhlisch E, Senninger N, Hopt U, Saeger HD. Resection of colorectal liver metastases: is a resection margin of 3 mm enough?: a multicenter analysis of the GAST Study Group. World J Surg. 2008; 32: 2047-56.
- 540. Kokudo N, Miki Y, Sugai S, Yanagisawa A et al. Genetic and histological assessment of surgical margins in resected liver metastases from colorectal carcinoma: minimum surgical margins for successful resection. Arch Surg. 2002; 137: 833-40.
- 541. Bodingbauer M, Tamandl D, Schmid K, Plank C, Schima W, Gruenberger T. Size of surgical margin does not influence recurrence rates after curative liver resection for colorectal cancer liver metastases. Br J Surg. 2007; 94: 1133-38.
- 542. de Haas RJ, Wicherts DA, Flores E, Azoulay D, Castaing D, Adam R. R1 resection by necessity for colorectal liver metastases: is it still a contraindication to surgery?. Ann Surg. 2008; 248: 626-37.
- 543. Gervaz P, Blanchard A, Pampallona S, Mach JP, Fontolliet C, Gillet M. *Prognostic value of postoperative carcinoembryonic antigen concentration and extent of invasion of resection margins after hepatic resection for colorectal metastases*. Eur J Surg. 2000; 166: 557-61.
- 544. Ramia JM, Figueras J, de la Plaza R, García-Parreño J. Resection of liver metastases in patients with extrahepatic disease. Cir Esp. 2012; 90: 483-489.
- 545. Ueno H, Mochizuki H, Hashiguchi Y, Hatsuse K, Fujimoto H, Hase K. *Predictors of extrahepatic recurrence after resection of colorectal liver metastases.* Br J Surg. 2004; 91: 327-33.

546. 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.

- 547. Poston GJ, Figueras J, Giuliante F, Nuzzo G, Sobrero AF, Gigot JF, Nordlinger B, Adam R, Gruenberger T, Choti MA, Bilchik AJ, Van Cutsem EJ, Chiang JM, D'Angelica MI. *Urgent need for a new staging system in advanced colorectal cancer.* J Clin Oncol. 2008; 26: 4828-33.
- 548. Chua TC, Liauw W, Chu F, Morris DL. Viewing metastatic colorectal cancer as a curable chronic disease. Am J Clin Oncol. 2012; 35: 77-80.
- 549. Varban O, Levine EA, Stewart JH, McCoy TP, Shen P. Outcomes associated with cytoreductive surgery and intraperitoneal hyperthermic chemotherapy in colorectal cancer patients with peritoneal surface disease and hepatic metastases. Cancer. 2009; 115: 3427-36.
- 550. Shen P, Stewart JH, Levine EA. Metastases of colorectal cancer to the liver and peritoneum: comparison of surgical paradigms. Expert Rev Anticancer Ther. 2008; 8: 1797-808.
- 551. Shen P, Thai K, Stewart JH, Howerton R, Loggie BW, Russell GB, Levine EA. Peritoneal surface disease from colorectal cancer: comparison with the hepatic metastases surgical paradigm in optimally resected patients. Ann Surg Oncol. 2008; 15: 3422-32.
- 552. Elias D, Di Pietrantonio D, Boulet T, Honore C, Bonnet S, Goere D, Kohneh-Shahri N, Raynard B. "Natural history" of complete cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. Eur J Surg Oncol. 2009; 35: 434-8.
- 553. Elias D, Goere D, Blot F, Billard V, Pocard M, Kohneh-Shahri N, Raynard B. Optimization of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy with oxaliplatin plus irinotecan at 43 degrees C after compete cytoreductive surgery: mortality and morbidity in 106 consecutive patients. Ann Surg Oncol. 2007; 14:1818-24.
- 554. Mise Y, Imamura H, Hashimoto T, Seyama Y, Aoki T, Hasegawa K, Beck Y, Sugawara Y, Makuuchi M, Nakajima J, Kokudo N. Cohort study of the survival benefit of resection for recurrent hepatic and/or pulmonary metastases after primary hepatectomy for colorectal metastases. Ann Surg. 2010; 251: 902-9.



ANEXO I

NIVELES DE EVIDENCIA, FUERZA DE LAS RECOMENDACIONES Y GRADOS DE CONSENSO

NIVELES DE EVIDENCIA, FUERZA DE LAS RECOMENDACIONES Y GRADOS DE CONSENSO*

En los programas de actividades preventivas y en las guías de práctica clínica se ofrecen una serie de recomendaciones para la realización o no de determinadas intervenciones. Estas recomendaciones se basan en una valoración crítica de la literatura científica.

Existen muchos tipos diferentes de diseño de estudios: metanálisis, ensayos clínicos aleatorios, cohortes, casos- controles, series de casos sin grupo control, estudios descriptivos, etc.

No todos los diseños tienen el mismo poder para recomendar o no una determinada intervención; existe una gradación. Los diferentes tipos de estudios se pueden clasificar según la calidad de evidencia que ofrecen.

Se ofrece a continuación una clasificación de los niveles de evidencia.

,

^{*}Fuente: Oxford Centre for Medicine based Evidence Levels of Evidence and Grades of Recomemendation[©]. May 2007. Produced by Bob Phillips, Chris Ball, Dave Sackett, Doug Badenoch, Sharon Straus, Brian Haynes, Martin Dawes since November 1998[©]. Institute of Health Sciences. University of Oxford. http://www.ihs.ox.ac.uk/

1) Niveles de evidencia

- <u>I</u> Evidencia obtenida a partir de al menos un ensayo clínico randomizado y controlado bien diseñado
 - 1⁺⁺ Metanálisis de alta calidad, revisiones sistemáticas de de ensayos controlados y aleatorizados (ECA) o ECA con riesgo de sesgos muy bajo
 - 1* Metanálisis bien realizados, revisiones sistemáticas de ECA, o ECA con riesgo de sesgos bajo
 - 1 Metanálisis, revisiones sistemáticas de ECA, o ECA con riesgo de sesgos alto
- <u>II 1</u> Evidencia obtenida a partir de ensayos clínicos no randomizados y bien diseñados
 - 2⁺⁺ Revisiones sistemáticas de alta calidad de estudios de cohortes o casos-controles. Estudios de cohortes o casos-controles con riesgo de sesgos muy bajo y alta probabilidad de que la relación sea causal
- <u>II 2</u> Evidencia obtenida a partir de estudios de cohortes (2a: prospectivo y 2b: retrospectivo)
 - 2⁺ Estudios de cohortes y casos-controles bien realizados y con riesgo de sesgos bajo y probabilidad moderada de que la relación sea causal
- <u>II 3</u> Evidencia obtenida a partir de múltiples series comparadas en el tiempo, con o sin grupo control. Incluye resultados "dramáticos" producidos por experimentos no controlados (p. Ej. Penicilina en los años 40)
 - 1 Estudios de cohortes y casos-controles con riesgo de sesgos alto y riesgo significativo de que la relación no sea causal
- <u>III</u> Opiniones basadas en experiencias clínicas, estudios descriptivos o informes de comités de expertos
 - 3 Estudios no analíticos (Ej. Serie de casos)

2) Fuerza de las recomendaciones

A.- Existe adecuada evidencia científica para adoptar una práctica

I, II-1

Al menos un meta-análisis, revisión sistemática de ECA, o ECA de nivel 1⁺⁺, directamente aplicables a la población diana, o evidencia suficiente derivada de estudios de nivel 1⁺, directamente aplicable a la población diana y que demuestren consistencia global en los resultados

B.- Existe cierta evidencia para recomendar la práctica

II-1, II-2

Evidencia suficiente derivada de estudios de nivel 2⁺⁺, directamente aplicable a la población diana y que demuestren consistencia global en los resultados. Evidencia extrapolada de estudios de nivel 1⁺⁺ o 1⁺

C.- Hay insuficiente evidencia para recomendar o no recomendar la práctica

Ш

Evidencia suficiente derivada de estudios de nivel 2⁺, directamente aplicable a la población diana y que demuestren consistencia global en los resultados. Evidencia extrapolada de estudios de nivel 2⁺⁺

D.- Existe cierta evidencia para no recomendar la práctica

II-1, II-2

Evidencia de nivel 3 ó 4. Evidencia extrapolada de estudios de nivel 2⁺

E.- Existe adecuada evidencia científica para no adoptar la práctica

I, II-1

3) Grados de Consenso

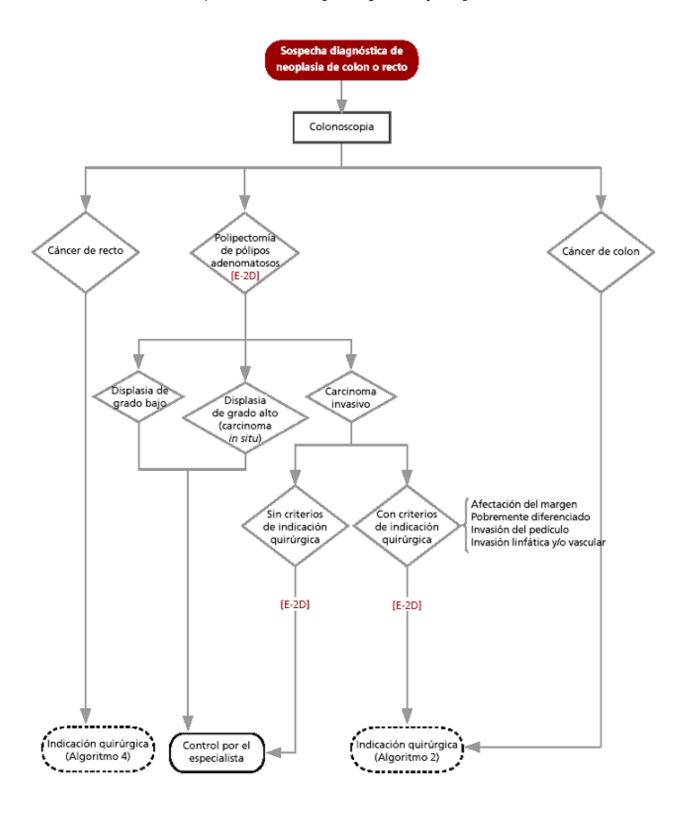
E.- Estándar. Cuando todo el grupo de trabajo está de acuerdo en considerar recomendable la intervención que se plantea en el contexto concreto del algoritmo

- OC.- Opción de consenso. Cuando la mayoría (90%) del grupo de trabajo considera recomendable la intervención que se plantea en el contexto concreto del algoritmo
- O.- Opción. Cuando hay discrepancias mayores sobre si la intervención es recomendable y no se ha llegado a un consenso por parte de la mayoría del grupo de trabajo

ANEXO II

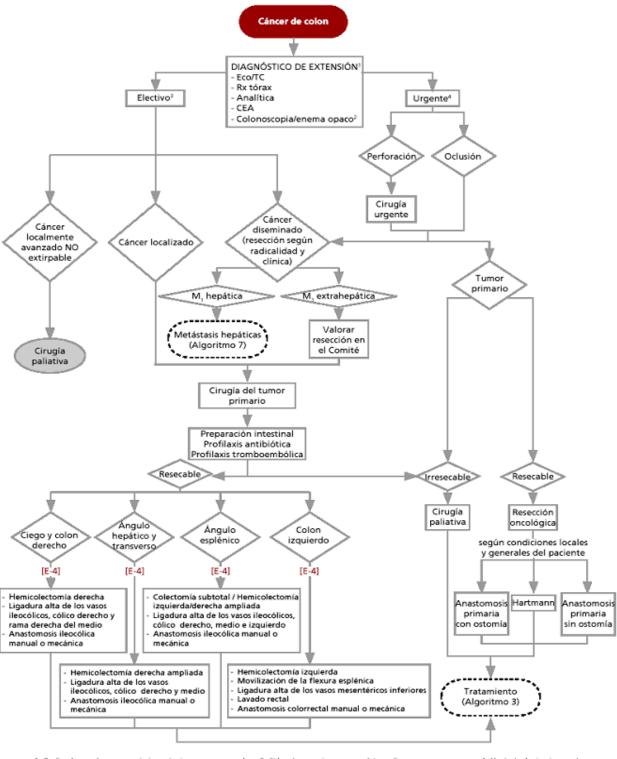
ALGORITMOS

ALGORITMO 1.- Manejo de las lesiones preneoplásicas y neoplásicas¹.



¹Fuente: Vidal Jové J, Allende Monclús H, Cervantes Ruipérez A et al. Agéncia d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Médiques. Guías de Práctica Clínica en Cáncer de Cataluña. OncoGuía de colon y recto. CatSalut. Departament de Sanitat i Seguretat Social. Generalitat de Catalunya. Barcelona. Noviembre 2003 (OG03/2003); Pág. 9.

ALGORITMO 2.- Indicación quirúrgica del cáncer de colon^{2*}.



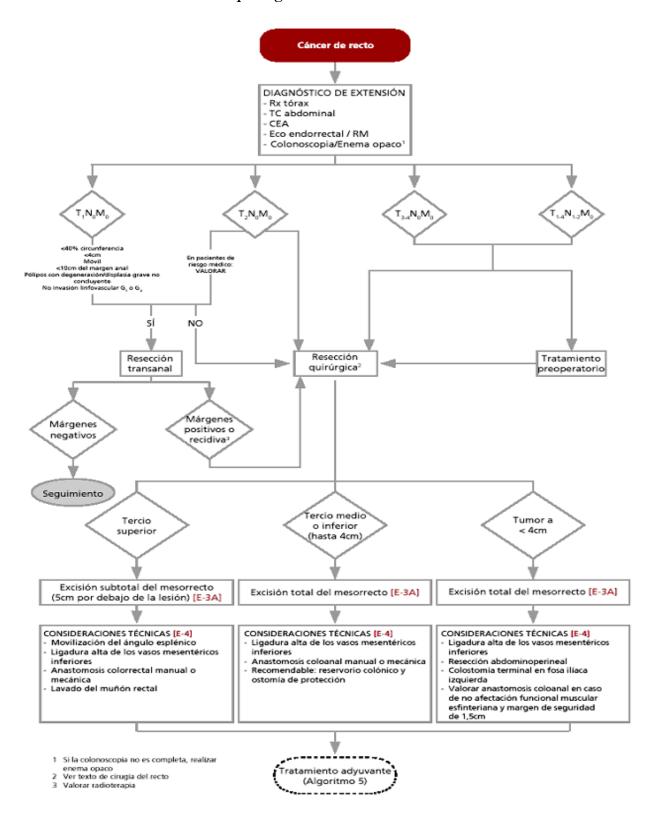
si no se puede, completarlas postoperatorian

Realizar las pruebas preoperatoriamente siempre que se pueda;
 Si la colonoscopia no es completa, realizar enema opaco Ver texto de laparoscop

⁴ Ver texto de cirugia urgente

^{2*}Fuente: Vidal Jové J, Allende Monclús H, Cervantes Ruipérez A et al. Agéncia d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Médiques. *Guías* de Práctica Clínica en Cáncer de Cataluña. OncoGuía de colon y recto. CatSalut. Departament de Sanitat i Seguretat Social. Generalitat de Catalunya. Barcelona. Noviembre 2003 (OG03/2003); Pág. 10.

ALGORITMO 3.- Indicación quirúrgica del cáncer de recto^{1,3}.



³Fuente: Vidal Jové J, Allende Monclús H, Cervantes Ruipérez A et al. Agéncia d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Médiques. *Guías de Práctica Clínica en Cáncer de Cataluña*. *OncoGuía de colon y recto*. CatSalut. Departament de Sanitat i Seguretat Social. Generalitat de Catalunya. Barcelona. Noviembre 2003 (OG03/2003); Pág. 12.

ANEXO III

FIGURAS Y TABLAS

FIGURA 1.- Proyección de las venas suprahepáticas. Planos de proyección del hígado en cuatro secciones ¹.

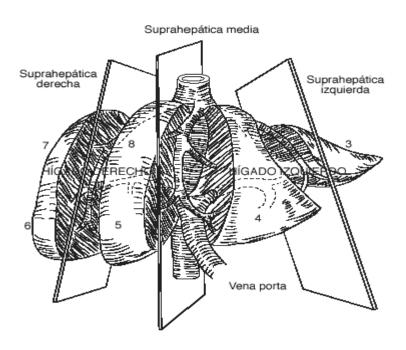
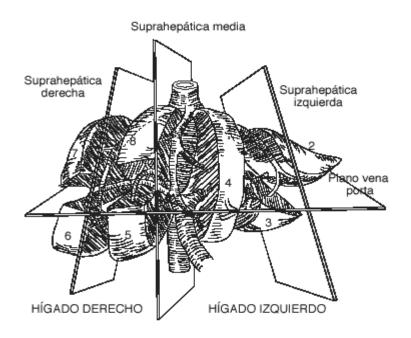


FIGURA 2.- Proyección de las venas suprahepáticas y bifurcación portal. División hepática en ocho segmentos ².



¹Fuente: Casanova D, Figueras J, Pardo F. Anatomía quirúrgica hepática. Fundamentos anatómicos de las resecciones hepáticas. En: Guía Clínica de la Asociación Española de Cirugía: Cirugía Hepática. Casanova D, Figueras J y Pardo F editores. Madrid: Ediciones Arán; 2004. p. 25-42.

²Fuente: Casanova D, Figueras J, Pardo F. *Anatomía quirúrgica hepática*. Fundamentos anatómicos de las resecciones hepáticas. En: Guía Clínica de la Asociación Española de Cirugía: Cirugía Hepática. Casanova D, Figueras J y Pardo F editores. Madrid: Ediciones Arán; 2004. p. 25-42.

TABLA 1.- Clasificación TNM del cáncer de colon (AJCC/UICC, 2010)³.

TUMOR PRIMARIO^a

TX	No se puede evaluar el tumor primario.			
T0	No hay prueba de tumor primario.			
Tis	Carcinoma in situ: intraepitelial o invasión de la lámina propia ^b .			
T 1	tumor invade la submucosa.			
T2	El tumor invade la muscularis propria.			
Т3	El tumor invade a través de la muscularis propria hacia los tejidos pericolorrectales.			
T4a	El tumor penetra la superficie del peritoneo visceral ^c .			
T4b	El tumor invade directamente o se adhiere a otros órganos o estructuras ^{c, d} .			

^{a3}Reproducido con permiso del AJCC: Colon and rectum. En: Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al., eds.: AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed. New York, NY: Springer, 2010, págs. 143-164.

GANGLIOS LINFÁTICOS REGIONALES (N)a, b

NX	No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales.			
N0	No hay metástasis en los ganglios linfáticos regionales.			
N1	Hay metástasis en 1 a 3 ganglios linfáticos regionales.			
N1a	Hay metástasis en un ganglio linfático regional.			
N1b	Hay metástasis en 2 a 3 ganglios linfáticos regionales.			
N1c	Hay depósito(s) tumoral(es) en la subserosa o en los tejidos mesentéricos o pericolónicos no peritonealizados, o en los tejidos perirrectales, sin metástasis ganglionar regional.			
N2	Hay metástasis en ≥4 ganglios linfáticos regionales.			
N2a	Hay metástasis en 4 a 6 ganglios linfáticos regionales.			
N2b	Hay metástasis en ≥7 ganglios linfáticos regionales.			

^{a3}Reproducido con permiso del AJCC: Colon and rectum. En: Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al., eds.: AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed. New York, NY: Springer, 2010, págs. 143-164.

bTis incluye células cancerosas confinadas dentro de la membrana basal glandular (intraepitelial) o la mucosa de la lamina propia (intramucosa) sin diseminación a través de la mucosa muscular hacia la submucosa.

^cLa invasión directa en T4 incluye invasión de otros órganos u otros segmentos rectocolónicos como resultado de una diseminación directa a través de la serosa, según se haya confirmado mediante examen microscópico (por ejemplo, invasión del colon sigmoideo por un carcinoma del ciego) o por cánceres en un sitio retroperitoneal o subperitoneal, invasión directa de otros órganos o estructuras a causa de una diseminación más allá de la muscularis propria (es decir, respectivamente, hasta un tumor en la pared posterior del colon descendente que invade el riñón izquierdo o la pared abdominal lateral, o cáncer rectal mediano o distal con invasión de la próstata, vesículas seminales, cuello uterino o vagina).

d'Tumor que se adhiere a otros órganos o estructuras, de forma macrocítica, se clasifica como cT4b. Sin embargo, si no hay presencia tumoral microscópica en la adhesión, la clasificación deberá ser pT1-4a dependiendo de la profundidad anatómica de la invasión de la pared. Las clasificaciones V y L se deberán usar para identificar la presencia o ausencia de invasión linfática o vascular mientras que el factor específico PN se deberá usar para la invasión perineural.

^bUn nódulo peritumoral satélite en el tejido adiposo pericolorrectal de un carcinoma primario sin prueba histológica de un ganglio linfático residual en el nódulo puede representar una diseminación no continua, invasión venosa con diseminación extravascular (V1/2) o un ganglio linfático totalmente reemplazado (N1/2). Los nódulos reemplazados se deben contar de forma separada como nódulos positivos en la categoría N, mientras que las diseminaciones no contiguas o la invasión venosa se deben clasificar y contar en la categoría de factor de sitio específico Depósitos tumorales.

METÁSTASIS A DISTANCIA (M)^a

^{a3} Reproducido con permiso del AJCC: Colon and rectum. En: Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al., eds.: AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed. New York, NY: Springer, 2010, págs. 143-164.					
M 0	No hay metástasis a distancia.				
M1	Hay metástasis a distancia.				
M1a	La metástasis está confinada a un órgano o sitio (es decir, hígado, pulmón, ovario, ganglio no regional).				
M1b	Hay metástasis en >1 órgano o sitio, o en peritoneo.				

ESTADIO ANATÓMICO/GRUPOS DE PRONÓSTICOa, b

Estadio	Т	N	M	Dukesc	MACc
0	Tis	N0	M0		
I	T1	N0	M0	A	A
	Т2	N0	M0	A	B1
IIA	Т3	N0	M0	В	B2
IIB	T4a	N0	M0	В	B2
IIC	T4b	N0	M0	В	В3
IIIA	T1-T2	N1/N1c	M0	С	C1
	T1	N2a	M0	С	C1
IIIB	T3-T4a	N1/N1c	M0	С	C2
	T2-T3	N2a	M0	С	C1/C2
	T1-T2	N2b	M0	С	C1
IIIC	T4a	N2a	M0	С	C2
	T3-T4a	N2b	M0	С	C2
	T4b	N1-N2	M0	С	C3
IVA	Cualquier T	Cualquier N	M1a		
IVB	Cualquier T	Cualquier N	M1b		

^{a3}Reproducido con permiso del AJCC: Colon and rectum. En: Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al., eds.: AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed. New York, NY: Springer, 2010, págs. 143-164.

bcTNM es la clasificación clínica y pTNM es la clasificación patológica. El prefijo "y" se usa para aquellos cánceres que se clasifican luego de un pretratamiento neoadyuvante (por ejemplo, ypTNM). Los pacientes que tienen una respuesta patológica completa (ypT0, N0,cM0) pueden ser similares al grupo en estadios 0 o 1. El prefijo "r" se deber usar en aquellos cuyos cánceres recidivaron luego de un intervalo sin enfermedad (rTNM).

^cDukes B es una combinación de los mejores (T3, N0, M0) y los peores (T4, N0, M0) grupos pronósticos, como el Dukes C (cualquier T, N1, M0 y cualquier T, N2, M0). MAC es la clasificación modificada de Astler-Coller.

TABLA 2.- Clasificación TNM del cáncer de recto (AJCC/UICC, 2010)³.

TUMOR PRIMARIO^a

TX	No se puede evaluar el tumor primario.			
T0	No hay prueba de tumor primario.			
Tis	Carcinoma in situ: intraepitelial o invasión de la lámina propia. ^b .			
T 1	umor invade la submucosa.			
T2	El tumor invade la muscularis propia.			
T3	El tumor invade los tejidos pericolorrectales a través de la muscularis propia.			
T4a	El tumor penetra la superficie del peritoneo visceral ^c .			
T4b	El tumor invade directamente o se adhiere a otros órganos o estructuras ^{c, d} .			

^{a3}Reproducido con permiso del AJCC: Colon and rectum. En: Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al., eds.: AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed. New York, NY: Springer, 2010, págs. 143-164.

GANGLIOS LINFÁTICOS REGIONALES (N)a, b

NX	No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales.			
N0	No hay metástasis en los ganglios linfáticos regionales.			
N1	Hay metástasis en 1 a 3 ganglios linfáticos regionales.			
N1a	Metástasis en un ganglio linfático regional.			
N1b	Metástasis en 2 a 3 ganglios linfáticos regionales.			
N1c	Depósito(s) tumoral(es) en los tejidos de la subserosa, mesentéricos o pericólicos no peritonealizados, o tejidos perirrectales sin metástasis en los ganglios regionales.			
N2	Metástasis en ≥4 ganglios linfáticos regionales.			
N2a	Metástasis en 4 a 6 ganglios linfáticos regionales.			
N2b	Metástasis en ≥7 ganglios linfáticos regionales.			
	1			

^{a3}Reproducido con permiso del AJCC: Colon and rectum. En: Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al., eds.: AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed. New York, NY: Springer, 2010, págs. 143-164.

bTis incluye células cancerosas confinadas dentro de la membrana basal glandular (intraepitelial) o la mucosa de la lamina propia (intramucosa) sin diseminación hacia la submucosa a través de la mucosa muscular.

cLa invasión directa en T4 incluye invasión de otros órganos u otros segmentos rectocolónicos como resultado de una diseminación directa a través de la serosa, según se haya confirmado mediante examen microscópico (es decir, invasión del colon sigmoideo por un carcinoma de recto) o, por cánceres en un sitio retroperitoneal o subperitoneal, invasión directa de otros órganos o estructuras a causa de una diseminación más allá de la muscularis propia (es decir, un tumor en la pared posterior del colon descendiente que invade el riñón izquierdo o la pared abdominal lateral, respectivamente; o cáncer de recto a una distancia media o distante con invasión de la próstata, las vesículas seminales, el cuello uterino o la vagina).

^dUn tumor que se adhiere a otros órganos o estructuras de forma macroscópica se clasifica como cT4b. Sin embargo, si no hay presencia tumoral microscópica en la adhesión, la clasificación debe ser pT1-4a según la profundidad anatómica de la invasión de la pared. Las clasificaciones V y L se deben usar para identificar la presencia o ausencia de invasión vascular o linfática, mientras que el factor específico PN se debe usar para la invasión perineural.

^bUn nódulo peritumoral satélite en el tejido adiposo pericolorrectal de un carcinoma primario sin prueba histológica de un ganglio linfático residual en el nódulo puede representar diseminación no continua, invasión venosa con diseminación extravascular (V1/2) o un ganglio linfático totalmente sustituido (N1/2). Los nódulos sustituidos se deben contar de forma separada como nódulos positivos en la categoría N, mientras que las diseminaciones no contiguas o invasiones venosas se deben clasificar y contar en la categoría de factor de sitio específico.

METÁSTASIS A DISTANCIA (M)^a

	²³ Reproducido con permiso del AJCC: Colon and rectum. En: Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al., eds.: AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed. New York, NY: Springer, 2010, págs. 143-164.				
M 0	No hay metástasis a distancia.				
M1	Hay metástasis a distancia.				
M1a	La metástasis está confinada a un órgano o sitio (es decir, hígado, pulmón, ovario, ganglio no regional).				
M1b	Hay metástasis en >1 órgano o sitio, o en peritoneo.				

ESTADIO ANATÓMICO/GRUPOS DE PRONÓSTICOa, b

Estadio	Т	N	M	Dukesc	MACc
0	Tis	N0	M0		
I	T1	N0	M0	A	A
	T2	N0	M0	A	B1
IIA	Т3	N0	M0	В	B2
IIB	T4a	N0	M0	В	B2
IIC	T4b	N0	M0	В	В3
IIIA	T1-T2	N1/N1c	M0	С	C1
	T1	N2a	M0	С	C1
IIIB	T3-T4a	N1/N1c	M0	С	C2
	T2-T3	N2a	M0	С	C1/C2
	T1-T2	N2b	M0	С	C1
IIIC	T4a	N2a	M0	С	C2
	T3-T4a	N2b	M0	С	C2
	T4b	N1-N2	M0	С	C3
IVA	Cualquier T	Cualquier N	M1a		
IVB	Cualquier T	Cualquier N	M1b		

^{a3}Reproducido con permiso del AJCC: Colon and rectum. En: Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al., eds.: AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed. New York, NY: Springer, 2010, págs. 143-164.

bcTNM es la clasificación clínica y pTNM es la clasificación patológica. El prefijo "y" se usa para aquellos cánceres que se clasifican luego de un pretratamiento neoadyuvante (es decir, ypTNM). Los pacientes que tienen una respuesta patológica completa (ypT0, N0, cM0) pueden ser similares al grupo de estadio 0 o 1. El prefijo "r" se debe usar para aquellos cánceres que recidivaron luego de un intervalo sin enfermedad (rTNM).

^cDukes B es una combinación de los mejores (T3, N0, M0) y los peores (T4, N0, M0) grupos de pronóstico como lo es el Dukes C (cualquier T, N1, M0 y cualquier T, N2, M0). MAC es la clasificación modificada de Astler-Coller.

TABLA 3 y 4.- Terminología Brisbane 2000. Anatomía y resecciones hepáticas. División de primer orden³ y de segundo orden⁴.

DIVISIÓN DE PRIMER ORDEN

Término Segmentos de anatómico Couinaud		Término quirúrgico	Esquema
Hígado derecho o 5-8 Hemihígado derecho (± segmento 1)		Hepatectomía derecha o Hemihepatectomía derecha (indicar ± segmento 1)	2 8 4 2 6 5
Hígado izquierdo o 2-4 Hemihígado izquierdo (± segmento 1)		Hepatectomía izquierda o Hemihepatectomía izquierda (indicar ± segmento 1)	7 8 4 2 3 6 5

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

DIVISIÓN DE SEGUNDO ORDEN

Término anatómico	Segmentos de Couinaud	Término quirúrgico	Esquema
Sección anterior derecha	5,8	Seccionectomía anterior derecha	7 8 4 2 3
Sección posterior derecha	6,7	Seccionectomía posterior derecha	7 8 4 2 3
Sección medial izquierda	4	Seccionectomía medial izquierda o Resección segmento 4 o Segmentectomía 4	7 8 4 2 3
Sección lateral izquierda	2,3	Seccionectomía lateral izquierda o Bisegmentectomía 2,3	7 8 4 2 3 6 5

³Fuente: Casanova D, Figueras J, Pardo F. Anatomía quirúrgica hepática. Fundamentos anatómicos de las resecciones hepáticas. En: Guía Clínica de la Asociación Española de Cirugía: Cirugía Hepática. Casanova D, Figueras J y Pardo F editores. Madrid: Ediciones Arán; 2004. p. 25-42.

⁴Fuente: Casanova D, Figueras J, Pardo F. Anatomía quirúrgica hepática. Fundamentos anatómicos de las resecciones hepáticas. En: Guía Clínica de la Asociación Española de Cirugía: Cirugía Hepática. Casanova D, Figueras J y Pardo F editores. Madrid: Ediciones Arán; 2004. p. 25-42.

TABLA 5.- Terminología Brisbane 2000. Anatomía y resecciones hepáticas. Addendum. División alternativa de segundo orden basada en la vena porta ⁵.

ADDENDUM. DIVISIÓN ALTERNATIVA DE SEGUNDO ORDEN (DIVISIÓN DE SEGUNDO ORDEN BASADA EN LA VENA PORTA)

Término anatómico	Segmentos de Couinaud	Término quirúrgico	Esquema
Sector anterior derecho o Sector paramediano derecho	5,8	Sectorectomía anterior derecha o Sectorectomía paramediana derecha	8 4 <u>2</u> 6 5
Sector posterior derecho o Sector lateral derecho	6,7	Sectorectomía posterior derecha o Sectorectomía lateral derecha	8 4 2 6 5
Sector medial izquierdo o Sector paramediano izquierdo	3,4	Sectorectomía medial izquierda o Sectorectomía paramediana izquierda o Bisectorectomía 3,4	7 8 4 2 3 6 5
Sector lateral izguierdo o Sector posterior izguierdo	3,4	Sectorectomía lateral izquierda o Sectorectomía posterior izquierda o Segmentectomía 2	7 8 4 2 3 6 5

Sector anterior derecho y sección anterior derecha son sinónimos.

Sector posterior derecho y sección posterior derecha son sinónimos.

Sector medial izquierdo y sección medial izquierda (NO son sinónimos y NO son términos intercambiables. No describen las mismas áreas anatómicas).

Sector lateral izquierdo y sección lateral izquierda (NO son tampoco sinónimos y NO son términos intercambiables)

⁵Fuente: Casanova D, Figueras J, Pardo F. *Anatomía quirúrgica hepática*. Fundamentos anatómicos de las resecciones hepáticas. En: Guía Clínica de la Asociación Española de Cirugía: Cirugía Hepática. Casanova D, Figueras J y Pardo F editores. Madrid: Ediciones Arán; 2004. p. 25-42.

Tratamiento quirúrgico de pacientes con metástasis hepáticas de cáncer colorrectal en un hospital de tercer nivel. Estudio de los factores pronósticos sobre la supervivencia

TABLA 6.- Terminología Brisbane 2000. Anatomía y resecciones hepáticas. División de tercer orden⁶.

DIVISIÓN DE TERCER ORDEN

Término anatómico	Segmentos de Couinaud	Término quirúrgico	Esquema
Segmentos 1-9	Cualquiera de 1 a 9	Segmentectomía (p.ej. segmentectomía 6)	7 8 4 2 3 5 5
2 segmentos contiguos	2 Cualesquiera en continuidad	Bisegmentectomía (p. ej. bisegmentectomía 5, 6)	7 8 4 2 3 6 5

Para mayor claridad no se muestran los segmentos 1 y 9.

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

TABLA 7.- Terminología Brisbane 2000. Anatomía y resecciones hepáticas. Otras resecciones hepáticas "seccionales" ⁷.

OTRAS RESECCIONES HEPÁTICAS "SECCIONALES"

Término anatómico	Segmentos de Couinaud	Término quirúrgico	Esquema
	4-8 (± segmento 1)	Triseccionectomía derecha o Hepatectomía derecha extendida o Hemihepatectomía derecha extendida (indicar ± segmento 1)	7 8 4 2 3
	2,3,4,5,8 (± segmento 1)	Triseccionectomía izquierda o Hepatectomía izquierda extendida o Hemihepatectomía izquierda extendida (indicar ± segmento 1)	7 8 4 2 3 6 5

⁶Fuente: Casanova D, Figueras J, Pardo F. Anatomía quirúrgica hepática. Fundamentos anatómicos de las resecciones hepáticas. En: Guía Clínica de la Asociación Española de Cirugía: Cirugía Hepática. Casanova D, Figueras J y Pardo F editores. Madrid: Ediciones Arán; 2004. p. 25-42.

⁷Fuente: Casanova D, Figueras J, Pardo F. Anatomía quirúrgica hepática. Fundamentos anatómicos de las resecciones hepáticas. En: Guía Clínica de la Asociación Española de Cirugía: Cirugía Hepática. Casanova D, Figueras J y Pardo F editores. Madrid: Ediciones Arán; 2004. p. 25-42.

TABLA 8.- Criterios clínicos establecidos por consenso para el diagnóstico de individuos con HNPCC 8.

CRITERIOS DE AMSTERDAM MODIFICADOS

- 1. Tres miembros de la familia con CCR, uno en relación de 1^{er} grado con los otros dos y que estén involucrados las dos últimas generaciones, uno o más diagnosticados antes de los 45 años.
- 2. Tres familiares con tumores relacionados con HNPCC (CCR, endometrio, uretra o pelvis renal) de los cuales uno esté relacionado en 1^{er} grado con otro.
- 3. Dos generaciones afectadas con CCR y un caso diagnosticado antes de los 50 años.

<u>CRITERIOS DE BETHESDA</u>

- 1. Personas con cáncer cuyas familias cumplan con los criterios de Amsterdam.
- 2. Persona con dos cánceres relacionados con HNPCC.
- 3. Persona con CCR que tenga un familiar en 1^{er} grado con CCR o un cáncer extracolónico relacionado con HNPCC o adenoma colorrectal, uno de los cánceres diagnosticado antes de los 45 años de edad y el adenoma diagnosticado antes de los 40 años.
- 4. Persona con CCR o cáncer de endometrio con diagnóstico antes de los 45 años.
- **5.** Persona con CCR en colon ascendente con patrón indiferenciado antes de los 45 años de edad.
- **6.** Persona con CCR de células en anillo de sello, menor de 45 años.
- 7. Persona con adenomas diagnosticados antes de los 40 años.

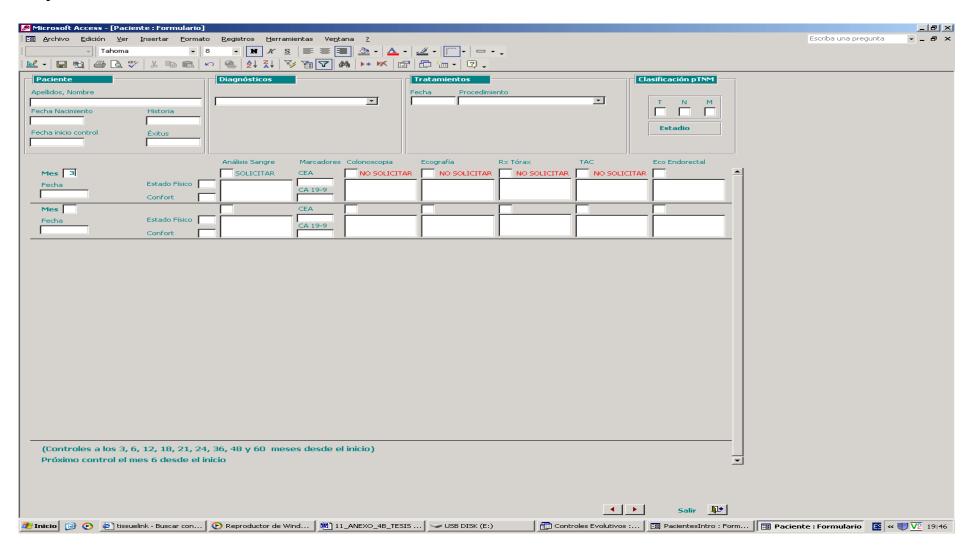
Tratamiento quirúrgico de pacientes con metástasis hepáticas de cáncer colorrectal en un hospital de tercer nivel. Estudio de los factores pronósticos sobre la supervivencia

⁸Fuente: Rodríguez-Bigas MA, Boland CR, Hamilton SR, Henson DE, Jass JR, Khan PM et al. *A National Cancer Institute Workshop on Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer Syndrome: meeting highlights and Bethesda Guidelines.* J Natl Cancer Inst. 1997; 89: 1758-62. Citado por: Montenegro M, Ramírez-Castro JL, Isaza J, Bedoya B, Muñetón-Peña CM. *Microsatellite instability among patients with colorectal cancer.* Rev Méd Chile. 2006; 134: 1223.

ANEXO IV

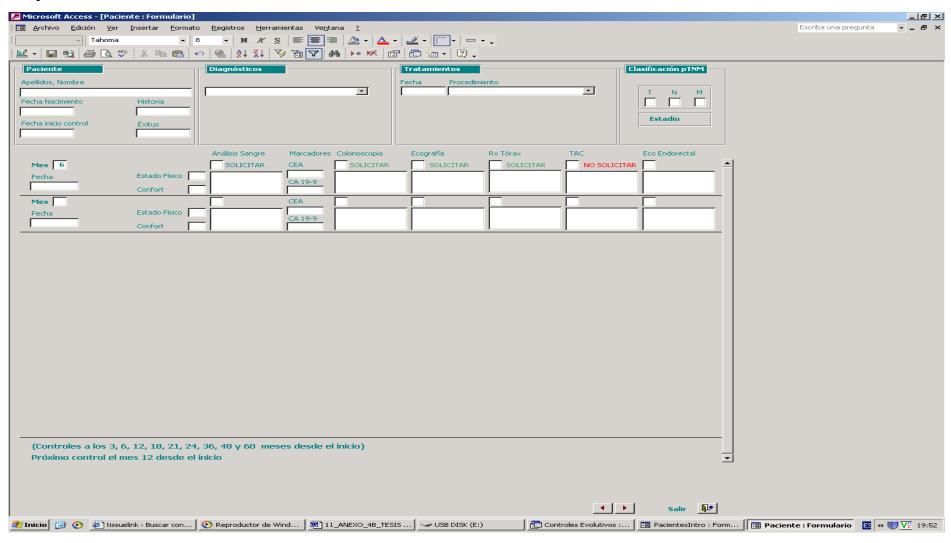
HOJAS DE SEGUIMIENTO POSTOPERATORIO CÁNCER DE COLON Y RECTO

HOJA DE SEGUIMIENTO POSTOPERATORIO CÁNCER COLON Y RECTO A LOS 3 MESES DE LA INTERVENCIÓN*



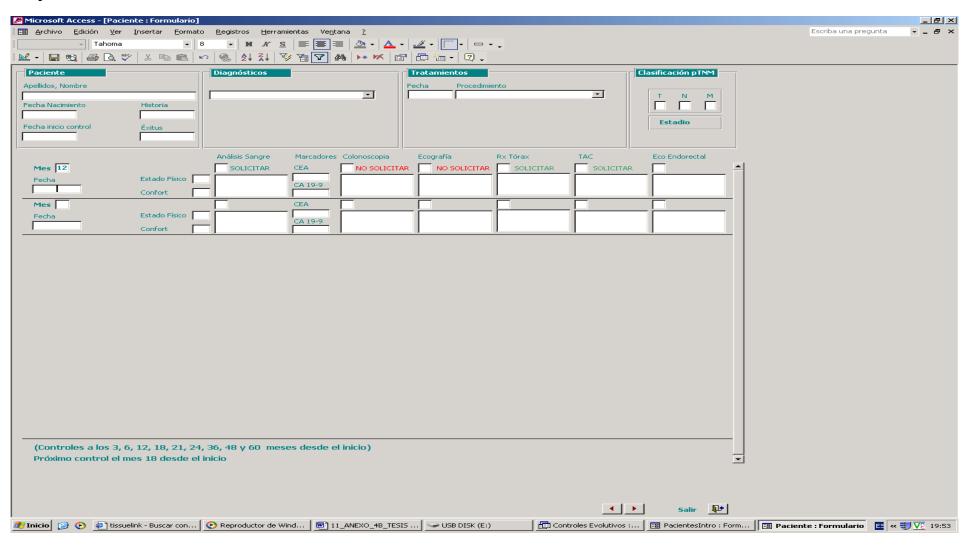
^{*}Fuente: Documento creado en Microsoft Office Access 2003® para Windows XP® con número de serie 00-059-0200-92200529 por la Unidad de Cirugía Coloproctológica. Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. España.

HOJA DE SEGUIMIENTO POSTOPERATORIO CÁNCER COLON Y RECTO A LOS 6 MESES DE LA INTERVENCIÓN*



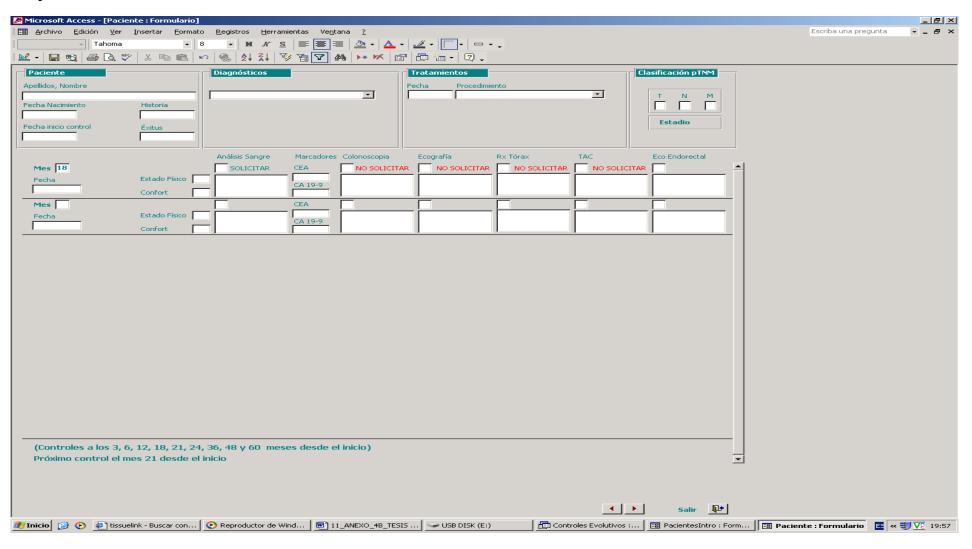
^{*}Fuente: Documento creado en Microsoft Office Access 2003® para Windows XP® con número de serie 00-059-0200-92200529 por la Unidad de Cirugía Coloproctológica. Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. España.

HOJA DE SEGUIMIENTO POSTOPERATORIO CÁNCER COLON Y RECTO A LOS 12 MESES DE LA INTERVENCIÓN*



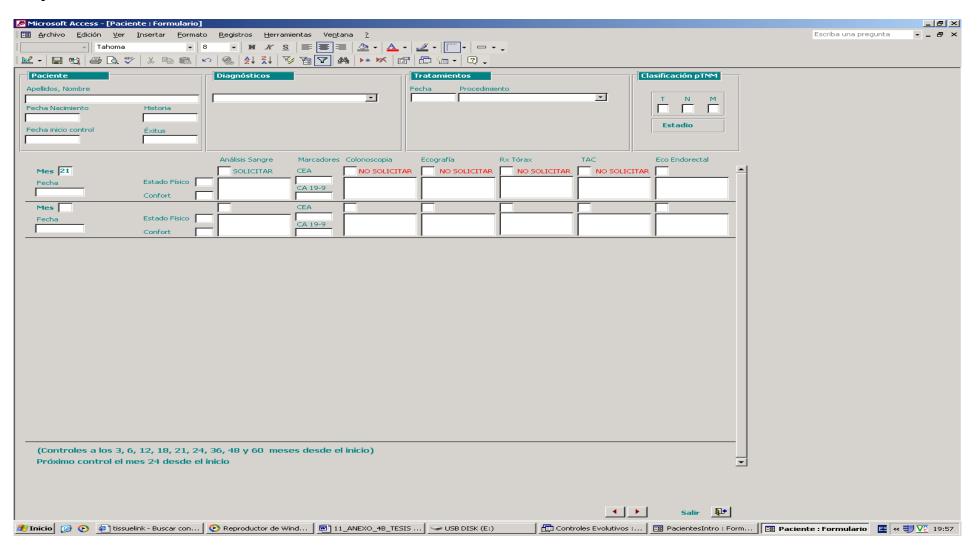
^{*}Fuente: Documento creado en Microsoft Office Access 2003® para Windows XP® con número de serie 00-059-0200-92200529 por la Unidad de Cirugía Coloproctológica. Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. España.

HOJA DE SEGUIMIENTO POSTOPERATORIO CÁNCER COLON Y RECTO A LOS 18 MESES DE LA INTERVENCIÓN*



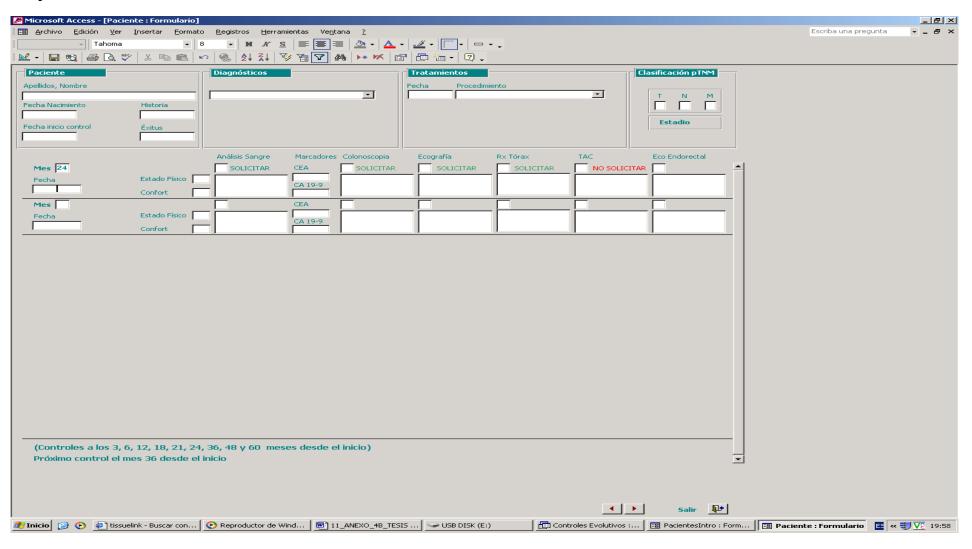
^{*}Fuente: Documento creado en Microsoft Office Access 2003® para Windows XP® con número de serie 00-059-0200-92200529 por la Unidad de Cirugía Coloproctológica. Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. España.

HOJA DE SEGUIMIENTO POSTOPERATORIO CÁNCER COLON Y RECTO A LOS 21 MESES DE LA INTERVENCIÓN*



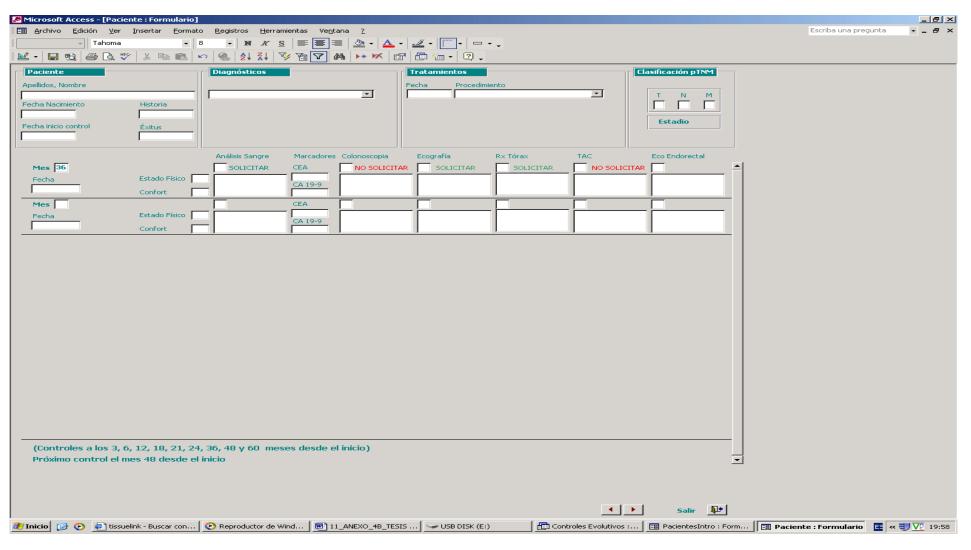
^{*}Fuente: Documento creado en Microsoft Office Access 2003® para Windows XP® con número de serie 00-059-0200-92200529 por la Unidad de Cirugía Coloproctológica. Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. España.

HOJA DE SEGUIMIENTO POSTOPERATORIO CÁNCER COLON Y RECTO A LOS 24 MESES DE LA INTERVENCIÓN*



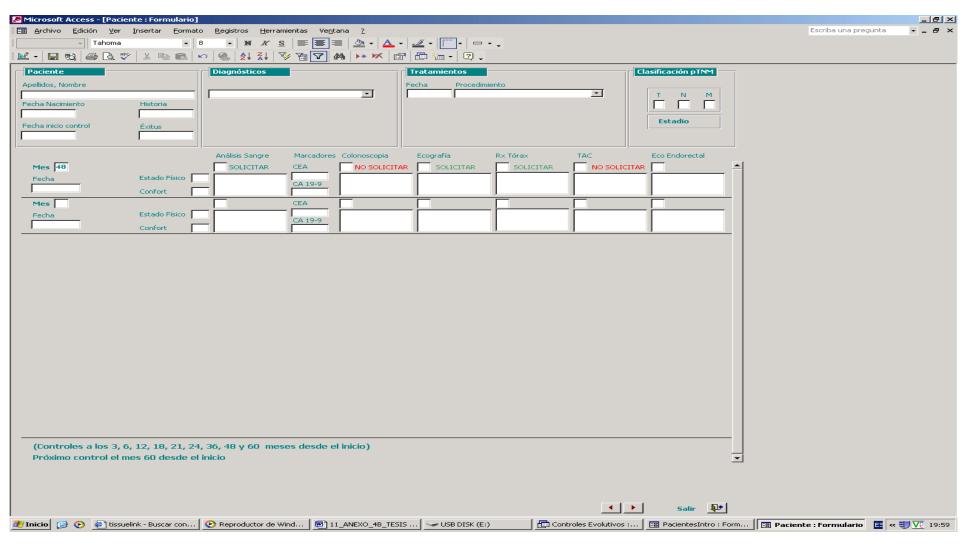
^{*}Fuente: Documento creado en Microsoft Office Access 2003® para Windows XP® con número de serie 00-059-0200-92200529 por la Unidad de Cirugía Coloproctológica. Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. España.

HOJA DE SEGUIMIENTO POSTOPERATORIO CÁNCER COLON Y RECTO A LOS 36 MESES DE LA INTERVENCIÓN*



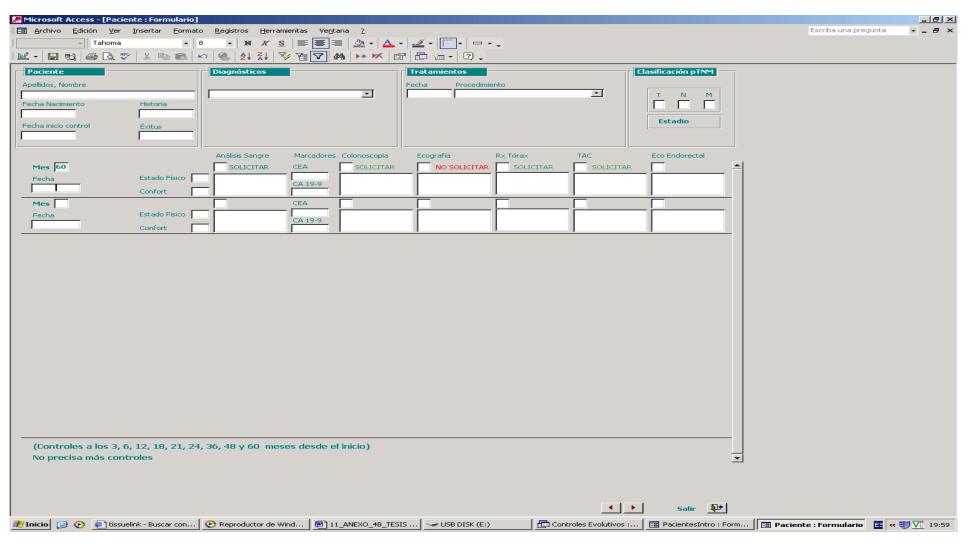
^{*}Fuente: Documento creado en Microsoft Office Access 2003® para Windows XP® con número de serie 00-059-0200-92200529 por la Unidad de Cirugía Coloproctológica. Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. España.

HOJA DE SEGUIMIENTO POSTOPERATORIO CÁNCER COLON Y RECTO A LOS 48 MESES DE LA INTERVENCIÓN*



^{*}Fuente: Documento creado en Microsoft Office Access 2003® para Windows XP® con número de serie 00-059-0200-92200529 por la Unidad de Cirugía Coloproctológica. Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. España.

HOJA DE SEGUIMIENTO POSTOPERATORIO CÁNCER COLON Y RECTO A LOS 60 MESES DE LA INTERVENCIÓN*



^{*}Fuente: Documento creado en Microsoft Office Access 2003® para Windows XP® con número de serie 00-059-0200-92200529 por la Unidad de Cirugía Coloproctológica. Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. España.

ANEXO V

CLASIFICACIÓN DE LAS COMPLICACIONES QUIRÚRGICAS Y DEL RIESGO ANESTÉSICO

TABLA 1.- Clasificación de las Complicaciones Quirúrgicas ¹.

GRADOS	DEFINICIÓN
Grado I	Cambios en el seguimiento postoperatorio normal sin la necesidad de tratamientos farmacológicos, quirúrgicos, endoscópicos e intervencionismo radiológico Este grado también incluye infecciones de heridas abiertas durante el postoperatorio
Grado II	Necesidad de tratamiento farmacológico con medicamentos semejantes a los empleados para las complicaciones de grado I
Grado III	Requieren actuaciones quirúrgicas, endoscópicas o/y radiológicas
Grado IIIa	Intervención sin anestesia general
Grado IIIb	Intervención con anestesia general
Grado IV	Complicaciones con riesgo vital (incluyendo SNC complicaciones)* y manejo en UCI
Grado IVa	Disfunción de órganos únicos (incluyendo diálisis)
Grado IVb	Disfunción multiorgánica
Grado V	Muerte del paciente
Subfijo "d"	Si el paciente sufre una complicación durante la recuperación (ver ejemplos en Tabla 2) el subfijo "d" (por disability o incapacidad), se añade al respectivo grado de complicación. Esta etiqueta indica la necesidad de un seguimiento exhaustivo para la evaluación de la complicación

^{*}Hemorragia/Isquemia cerebral, Hemorragia subaracnoidea pero se excluyen AITs

¹Fuente: Clavien PA, Barkun J, de Oliveira ML, Vauthey JN, Dindo D, Schulick RD, de Santibañes E, Pekolj J, Slankamenac K, Bassi C, Graf R, Vonlanthen R, Padbury R, Cameron JL, Makuuchi M. *The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience.* Ann Surg. 2009; 250: 187-196.

Tratamiento quirúrgico de pacientes con metástasis hepáticas de cáncer colorrectal en un hospital de tercer nivel. Estudio de los factores pronósticos sobre la supervivencia

TABLA 2.- Ejemplos clínicos de los Grados de complicación ².

GRADOS	SISTEMA	EJEMPLOS
GRADO I	Cardiaco	Fibrilación auricular revertida
	Respiratorio	Atelectasias que requieren fisioterapia
	Neurológico	AIT que no requiere tratamiento
	Gastrointestinal	Diarrea no infecciosa, Ileo postoperatorio
	Renal	Aumento transitorio de creatinina sérica
	Otro	Fiebre postoperatoria (incluida FOD), Infección de herida quirúrgica
GRADO II	Cardiaco	Taquicardia que precisa Betabloqueantes
	Respiratorio	Neumonía tratada con antibióticos
	Neurológico	AIT que requiere anticoagulantes
	Gastrointestinal	Diarrea infecciosa tratada con antibióticos
	Renal	Infección urinaria tratada con antibióticos
	Otro	Tratamiento antibiótico por cambios en esputo
GRADO IIIa	Cardiaco	Bradicardia que requiere la implantación de marcapasos con anestesia local
	Neurológico	Ver grado IV
	Gastrointestinal	Biloma o/y absceso intrabdominal que precisa drenaje percutáneo
	Renal	Estenosis de uréter tras transplante renal tratado con stent
	Otro	Cierre dehiscencias heridas no infectadas en quirófano con anestesia local
GRADO IIIb	Cardiaco	Taponamiento cardiaco tras cirugía torácica que precisa drenaje
	Respiratorio	Fístulas broncopleurales tras cirugía torácica que precisan cierre
	Neurológico	Ver grado IV
	Gastrointestinal	Fuga de anastomosis que precisa reintervención
	Renal	Estenosis de uréter tras transplante renal tratado con cirugía
	Otro	Herida infectada que produce eventración de intestino
GRADO IVa	Cardiaco	Fallo cardiaco que lleva a un síndrome de hipotensión ortostática
	Respiratorio	Fallo pulmonar que requiere intubación
	Neurológico	Accidente isquémico/hemorragia cerebral
	Gastrointestinal	Pancreatitis necrotizante
	Renal	Insuficiencia renal en diálisis
GRADO IVb	Cardiaco	Algo de IVa pero en combinación con fallo renal
	Respiratorio	Algo de IVa pero en combinación con fallo renal
	Gastrointestinal	Algo de IVa pero en combinación con inestabilidad hemodinámica
	Neurológico	Accidente isquémico/hemorragia cerebral con fallo respiratorio
	Renal	Algo de IVa pero en combinación con inestabilidad hemodinámica
Subfijo "d"	Cardiaco	Insuficiencia cardiaca tras infarto de miocardio (IVa-d)
•	Respiratorio	Disnea tras neumonectomía por sangrado tras colocación de tubo de tórax
	Neurológico	Accidente con hemisíndrome sensitivomotor (IVa-d)
	Gastrointestinal	Incontinencia fecal residual tras absceso drenado quirúrgicamente(IIIb-d)
	Renal	Insuficiencia renal residual tras sepsis con fallo multiorgánico (IVb-d)
	Otro	Disfonía tras cirugía de tiroides (I-d)

²Fuente: Clavien PA, Barkun J, de Oliveira ML, Vauthey JN, Dindo D, Schulick RD, de Santibañes E, Pekolj J, Slankamenac K, Bassi C, Graf R, Vonlanthen R, Padbury R, Cameron JL, Makuuchi M. *The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience*. Ann Surg. 2009; 250: 187-196.

TABLA 3.- Sistema de clasificación que utiliza la American Society of Anesthesiologists (ASA) para estimar el riesgo que plantea la anestesia para los distintos estados del paciente³.

CLASES	DEFINICIÓN
Clase I	Paciente saludable no sometido a cirugía electiva
Clase II	Paciente con enfermedad sistémica leve, controlada y no incapacitante. Puede o no relacionarse con la causa de la intervención.
Clase III	Paciente con enfermedad sistémica grave, pero no incapacitante. Por ejemplo: cardiopatía severa o descompensada, diabetes mellitus no compensada acompañada de alteraciones orgánicas vasculares sistémicas (micro y macroangiopatía diabética), insuficiencia respiratoria de moderada a severa, angor pectoris, infarto al miocardio antiguo, etc.
Clase IV	Paciente con enfermedad sistémica grave e incapacitante, que constituye además amenaza constante para la vida, y que no siempre se puede corregir por medio de la cirugía. Por ejemplo: insuficiencias cardiaca, respiratoria y renal severas (descompensadas), angina persistente, miocarditis activa, diabetes mellitus descompensada con complicaciones severas en otros órganos, etc.
Clase V	Se trata del enfermo terminal o moribundo, cuya expectativa de vida no se espera sea mayor de 24 horas, con o sin tratamiento quirúrgico. Por ejemplo: ruptura de aneurisma aórtico con choque hipovolémico severo, traumatismo craneoencefálico con edema cerebral severo, embolismo pulmonar masivo, etc. La mayoría de estos pacientes requieren la cirugía como médida heroica con anestesia muy superficial.

³Fuente: Keats AS. The ASA classification of physical status, a recapitulation. Anesthesiology. 1978; 49: 233-6.

Tratamiento quirúrgico de pacientes con metástasis hepáticas de cáncer colorrectal en un hospital de tercer nivel. Estudio de los factores pronósticos sobre la supervivencia

ANEXO VI

BASE DE DATOS TABULADA

NHC		I Datos de	filiación del pa	ciente:			II Datos	del cáncer c	olorrecta	al inicial:		II	I Quimioter	rapia adyuv	vante post	colectomia	1:	IV.	- Datos d	el diagn	óstico de l	las metá	stasis he	páticas:		V Qu	uimioterap	oia neoad	yuvante p	orehepateo	tomía:						VI Dato:	s de la resección	n hepática I:						
		atectomía	cimiento		SA	1. Clasif	licación TN/	N NO	os resecados	nfaticos atatizados	or colorrectal	stcolectomía	sol	oi	an		ı final	idad	ión	nóstico	d inicial	ninal	ico		-TC	ehepatectomia	ios	0	out !	an	ı final	olectomía ctal (CCR)	gnóstico páticas (MH)	valectomía	pálica	gnóstico ro seguimiento	lomía	palectomía	cłomias	omía/diagnóstico rectomía)	ctomia/diagnóstico ática	eratorio	ısión de sangre	resecados	R0/R1
	1. Ѕеха	3. Fecha de la he	3. Fecha de Na	4. Edad	5. Riesgo /	Т	N N	2. Estadio (3. N° nódulos linfátic	4. N° nódulos li resecados melas	5. Localización tumo	1. OT adyuvante po	2. N° de ciclos	3.5 ru-roi 4. Oxaliplatin	5. Irinotec	6.010s	7. Resultado	1. Sincronic	2. Localiza	3. CEA al diag	4. Resecabilidad	5. TC abdor	6. TC torác	7.RM	- 11	1. O I neoadyuvante p	2. N° de ciclos	3.5 Fu-Fol	4. Oxampia	5. Finolecan 6. Otros	7. Resultado	1. Fecha de la cole del cancer colorrect	2. Fecha del diagnóstico de las melástasis hepálicas	3. Fecha de la he	4. Recidiva he	5. Fecha del dia recidiva hepatica/ultim	6. Rehepaled	7. Fecha de la rehe	8. N° Rehepale	9. Meses desde la coleci de las MH (hepa	10. Meses desde la hepak recidiva hep	11.CEA preop	12. Unidades de transf	13. N° segmentos	14. Resección
533175	1	28/07/2004	07/09/1936		2	3	1 (3	22	1	0	1	6	1 0	0	0	0	0	0	7	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0 0		19/07/2000	17/05/2004	28/07/2004	0		0					7	0	3	0
866331	1	25/11/2004	03/06/1932		2	3	1 (3	16	1	3	1	12	1 1	1	0	0	0	0	10 65	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0 0	-	25/09/2002	25/10/2004	25/11/2004 27/06/2004	0		0					3	0	1	0
961084 922806	0	27/06/2004 26/04/2004	10/12/1931 15/08/1963		3	3	1 1	1 4	19 21	2	0	0	0	0 0	0	0		1		65 97	0	1	1	0	0	1	11	1	1	1 0	1 3	15/04/2004 11/03/2004	17/02/2004 19/01/2004	27/06/2004 26/04/2004	1	02/06/2006	0					14 97	0	4	0
514981	1	16/01/2004	25/08/1927		2	3	0 () 2	14	0	2	0	·	0 0	0	0		0	0	2	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0 0	Ť	04/05/2000	06/12/2003	16/01/2004	0		0					2	0	1	0
539509	1	31/03/2004	27/03/1942		2	3	0 () 2	6	0	3	1	9	1 1	0	0	1	0	0 7	0.18	1	1	1	0	1	0	0	0	0	0 0		23/08/2003	26/02/2004	31/03/2004	1	08/04/2007	0					70.8	2	2	0
892665	0	26/10/2004	24/09/1943		2	3	1 (3	20	2	2	1	8	1 1	1	0	0	0	_	65	1	1	1	0	Ů	0	0	0	0	0 0		23/10/2001	01/10/2004	26/10/2004	1	01/08/2007	0					56	3	1	0
845133	1	29/05/2004	08/12/1938		2	3	1 (3	30	_	2	0	0	0 0	0	0		0	1	28	1	1	1	0	1	_	0	0	0	0 0	+-	29/01/2004	19/04/2004	29/05/2004	0		0					29	3	4	0
235263 656830	0	19/03/2004 19/05/2004	11/12/1940 18/10/1965		2	3	2 1	4	10 15	_	1	0	0	0 0	0	0		1	0	96	0	1	1	1	0		12 13	1	1	0 0	0	09/01/2004 12/03/2004	17/11/2003	19/03/2004 19/05/2004	0	11/03/2005	0				1	98 3	2	4	0
837334	0	16/12/2004	23/06/1925		3	4	1 () 3	27	3	2	1	6	1 1	0	1	3	0	1 4	1.19	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0 0		13/07/2000	18/10/2004	16/12/2004	1	01/01/2005	1	02/02/2005	1			33	0	1	1
925123	1	05/01/2005	29/10/1947		2	3	1 1	1 4	22	2	2	0	0	0 0	0	0		1	1	14	0	1	1	1	0	1	6	1	1	1 1	0	13/07/2004	16/05/2004	05/01/2005	0		0					45	2	5	0
514220	1	10/02/2005	09/10/1927		3	4	0 () 4	12	0	0	1	6	1 1	1	0	0	0	1 2	2.49	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0 0		19/06/2003	28/12/2004	10/02/2005	0		0					2.39	0	2	0
222863	1	16/03/2005	28/09/1929		2	3	1 (3	13	2	2	1	6	1 0	0	0	0	0	_	20.6	1	1	1	1	_	0	0	0	0	0 0		12/11/2002	07/02/2005	16/03/2005	0		0					20.57	0	3	0
467253	1	23/03/2005	13/06/1953		2	3	1 (3	8	3	2	1	6	1 0	0	0	0	0	0 1	0.13	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0 0	_	02/02/2004	15/02/2005	23/03/2005	0		0					10.13	0	4	0
402800 956767	1	13/01/2005 29/06/2005	19/06/1951 07/01/1934		3	3	1 (1 4	34	12	0	0	13	1 0	1	0	2	0	1	10	1	1	1	0	0	0	6	0	1	0 0	+ -	18/10/2004 28/06/2004	18/10/2004 13/05/2005	13/01/2005 29/06/2005	0		0				1	11	0	4	0
130426	0	14/07/2005	10/11/1945		2	3	1 1	1 4	12	2	2	0		0 0	0	0	3	1	_	2.8	0	1	1	1	0	1	8	1	1	1 0	1	19/05/2005	16/04/2005	14/07/2005	1	23/05/2006	0					2.8	0	3	0
422163	1	29/05/2005	15/12/1940		3	4	2 1	1 4	19	10	0	0	0	0 0	0	0		1		3.6	0	1	1	1	0	1	12	1	1	1 1	2	23/03/2005	11/02/2005	29/05/2005	0		0					13.6	2	1	0
176953	0	28/05/2005	01/08/1952		2	3	2 1	1 4	15	9	3	0	0	0 0	0	0		1	0 1	.42	0	1	1	0	0	1	10	1	1	0 0	2	13/03/2005	08/02/2005	28/05/2005	0		0					1.5	0	1	0
950544	1	25/06/2005	02/07/1934		3	3	1 () 4	8	3	3	1	8	0 1	0	0	1	0	_	121	1	1	1	0	1	0	0	0	0	0 0		12/02/2004	17/05/2005	25/06/2005	1	16/07/2008	0					86	0	2	_1_
7558	0	18/06/2005 14/02/2005	02/10/1940		2	4	2 1	4	13	7	0	0	0	0 0	0	0		1	_	12 32	1	1	1	1	0	1	12	1	1	0 0	1	04/01/2004	02/12/2003	02/02/2004	1	06/04/2005 19/01/2006	1	04/05/2005	1		1	12 11	1 0	2	0
449437 526838	1	30/03/2005	01/02/1946		2	4	0 0	1 4	14	1	2	1	18	1 1	1	1	0	0	0	32 4	1	1	1	0	0	0	12	0	0	0 1	+	13/12/2004 16/04/2003	13/02/2005	30/03/2005	1	30/01/2006	1	16/11/2009 03/03/2006	1			11	0	4	0
696634	1	03/11/2005	06/07/1947		2	3	1 1	1 4	17	2	3	0	0	0 0	0	0	ľ	1	0	10	1	1	1	1	1	1	6	1	0	0 0	1	12/10/2005	07/09/2005	03/11/2005	1	04/04/2006	1	16/05/2006	3			1.3	8	1	1
955976	1	01/06/2005	01/03/1933		3	3	1 () 3	25	3	2	1	25	1 0	0	0	1	0	0 1	18.2	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0 0		23/02/2002	30/04/2005	01/06/2005	1	10/12/2006	1	11/01/2007	3			18	0	2	0
961628	1	15/02/2005	02/01/1945		2	4	1 (3	19	2	2	1	18	1 11	0	1	1	0	0	9.3	1	1	1	0		0	0	0	0	0 0		25/03/2004	13/01/2005	15/02/2005	1	15/02/2007	1	11/03/2007	1			239	0	1	0
919476	1	19/01/2005	05/10/1941		3	2	1 1	4	9	1	2	1	0	0 0	0	0		1	1	3	0	1	1	0	0	10	1	1	0	1 1	1	23/11/2004	04/11/2004	19/01/2005	0		0					3	0	4	0
120745 162540	1	01/09/2005 08/03/2005	21/02/1929 09/05/1956		2	3	2 1	1 4	6	4	2	1	0	0 0	0	0		1	1	3	1	1	1	0	0	15	1	1	1	1 0	1	21/06/2005 24/11/2004	18/05/2005 08/10/2004	01/09/2005 08/03/2005	0	12/07/2006	0					3 14	2 n	5	1
577489	1	08/03/2005	09/05/1956		2	2	1 1	4	9	2	2	0	0	0 0	0	0		1	1 1	32 nn 4	1	1	+	1	0	0	0	0	0 .	0 0	+ '	23/11/2004	16/10/2005	08/03/2005	1	01/08/2008	0					117	0	- 4	1
875343	1	13/03/2006	13/06/1942		2	3	1 1	1 4	8	2	3	1	10	1 1	0	1	2	0	0	7.7	0	1	1	1	1	1	7	1	1	0 1	1	19/08/2005	08/02/2006	13/03/2006	1	21/12/2008	0					10.2	2	2	0
979196	1	23/04/2006	29/06/1945		2	3	1 (3	14	2	2	1	22	1 0	1	1	0	0	1 5	8.9	0	1	1	1	1	1	4	1	1	1 0	1	16/04/2004	17/02/2006	23/04/2006	0		0					12.8	4	3	1
52156	1	02/03/2006	14/01/1948		2	2	0 () 1	14	0	3	0	0	0 0	0	0		0	1	1.7	1	1	1	0	1	0	0	0	0	0 0		21/11/2004	07/02/2006	02/03/2006	0		0					1.7	0	3	0
511570	1	16/03/2006	19/01/1936		2	3	0 () 2	15	0	3	1	7	1 1	0	0	1	0	1	17	0	1	1	0	0	1	6	1	1	0 0	1	19/12/2003	18/01/2006	16/03/2006	0		0	-				10	1	3	0
857339 471225	1	18/05/2006 08/06/2006	11/07/1949 16/03/1938		2	3	0 () 2	20 17	1	2	1	6	1 1	0	0	0	0	1	3 3	1	1	1	0	0	1	12	1	1	0 0	1	23/05/2002	02/04/2006 16/03/2006	18/05/2006 08/06/2006	0	20/09/2009	0	22/10/2009	1			56 3	0	2	0
14631	0	14/06/2006	20/02/1920		3	3	0 0) 2	22	0	2	1	12	1 n	1	1	1	0	0 -	32.6	0	+	1	1	0	_	12	1	0	1 0	1	23/06/2005	11/04/2006	14/06/2006	1	19/11/2008	0	22/10/2009				19.6	4	5	0
358947	1_1_	21/06/2006	04/09/1943		2	3	0 0) 2	7	0	3	1	6	1 1	0	1	1	0	0	28	1	1	1	0	0	1	6	1	1	0 0	1	05/01/2006	11/04/2006	21/06/2006	0		0					28	2	5	0_
557287	1	29/06/2006	12/09/1931		3	3	0 () 2	3	0	3	1	8	1 1	0	0	0	0	0	13	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0 0		02/05/2003	09/05/2006	29/06/2006	0		0					13	1	2	0
975935	1	06/07/2006	14/07/1927		2	4	2 1	1 4	33	10	0	0	0	0 0	0	0		1	1	15	0	1	1	1	0	1	9	1	1	1 0	2	12/12/2005	16/01/2006	06/07/2006	1	11/08/2007	0	\vdash				5.7	0	4	0
357860 645708	0	13/07/2006 27/07/2006	05/11/1952 24/09/1928		3	3	0 1	4	22	0	2	0	0 18	0 0	0	0	١.	1 0	1	35 5.68	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0 0	-	19/05/2006 24/07/2005	13/04/2006 07/06/2006	13/07/2006 27/07/2006	1	20/02/2008	1	26/03/2008	1			58 14.8	5 8	1	0
645708 998236	0	15/09/2006	24/09/1928 15/05/1933		3	3	2 1	1 4	33	4	1	0	n n	n n	0	0	+	1	_	1.4	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0 0	+	04/08/2006	04/08/2006	15/09/2006	0		0					14.8	8 n	2	
1002951	1	02/11/2006	11/10/1933		3	3	1 (3	25	3	2	1	13	1 0	0	0	0	0	·	1.4	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0 0	1	15/05/2005	17/09/2006	02/11/2006	1	08/01/2009	0					45.8	2	3	0
878519	0	16/11/2006	08/04/1963		2	3	1 (3	9	1	3	1	12	1 1	0	0	1	0	1	6.1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0 0		23/07/2003	11/10/2006	16/11/2006	0		0					6.1	0	2	0
614886	1	22/11/2006	09/09/1921		2	3	2 1	4	18	2	1	0	0	0 0	0	0	Ш	1		4.7	1	1	1	0	0	1	8	1	1	0 1	1	09/08/2006	09/08/2006	22/11/2006	0		0					142.8	0	2	0
98401	1	30/10/2006	10/08/1939		2	2	1 (3	20	2	2	1	8	1 1	0	0	0	0		102	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0 0	-	21/02/2005	07/09/2006	30/10/2006	0		0					102	3	2	0
496274 1004620	1	07/12/2006 14/12/2006	05/02/1940 23/09/1939		2	2	0 1	1 4	14 16	_	3 2	0	8	0 0	0	0	0	0		52.3 65	0	1	1	0	0	_	12	1	1	0 0	1	12/11/2006	03/10/2006 23/10/2006	07/12/2006 14/12/2006	0		0	\vdash				86 24	2	5	1
1004020	V	17/12/2000	23/0//1737		4	£		, ,	10	- 4			v		v	U	U	v		JU	v	- 4		v	J	-		4		· []		14/07/2004	23/ 10/2000	17/12/2000	J		U	_				44	∠	£	v

NHC				VII Da	tos de la resección h	hepática II:					VIII Qu	uimioterapia	adyuvante	posthepa	itectomía:			IX Dato	s clínicos de af	ectación extral	hepática:						X Dat	os del seguimi	ento postoperal	lorio:			
	1 MHCCF	R Mestacrónicas		2.	- MHCCR Sincrónica	as		3 Trata	miento local a	adicional	hepatectomía	sol	io in	ue ue		lémica	las MHCCR	s metástasis va sistémica	co metástasis va sistémica	epatectomía/ extrahepáticas	de las Yecidiva sistémica	las metástasis va sistémica	stoperatorias	encionista/ uirdigica	pperatoria	edia	lica no operada	idstico :a no operada	consulta	ncia	xitus	nedad en consulta	imedad (vivos)
	OSH (MHCCR)	TSH (PVE/PVL/ISS)	TSR (CCR/MHCCR)	OSR (CCR/MHCCR)	OSR-TSH (PVE/PVL/ISS)	RA (MHCCR/CCR)	RA-TSH (PVE/PVL/ISS)	Tto local	Nº MH	Máximo tamaño	1. QT adyuvante post	2. Nº de ciclos	3. 5 Fu-Foll 4. Oxaliplatin	5. Irinotec	6. Olros	1, Recidiva sis	2. Concomitancia con	3. Localización de la extrahepáticas/recid	4. Fecha del diagnósti extrahepática sírecid	5. Meses desde 1ª h diagnóstico metástasis	6. Resección metastasis extrahepáticas	7. Fecha resección de extrahepáticas/recid	1. Complicaciones po	2. Radiología inter- Reintervención o	3. Mortalidad post	4. Estancia n	5. Nueva recidiva hepá	6. Fecha dlagr nueva recidiva hepátk	7. Fechaullima	8. Supervive	9. Fecha del I	10. Paciente libre de enfen	11. Fecha libres de enfo
533175	1	0	0	0	0	0	0	0			1	6	1 1	0	0	1	0	5	12/04/2009		0		2	0	0	24	0		01/08/2012	1		0	12/04/2009
866331	1	0	0	0	0	0	0	0			1	7	1 1	0	0	1	0	0	07/10/2007		1	15/12/2007	0	0	0	9	0		12/10/2008	0	12/10/2000	0	\vdash
961084 922806	0	0	1	0	0	0	0	0			0	0	0 0	0	0	1	0	1	17/06/2005 01/11/2004		0	12/08/2005	0	0	0	8	0	02/06/2006	20/07/2006 12/12/2004	0	20/07/2006 12/12/2004	0	
514981	1	0	0	0	0	0	0	0			1	8	1 0	1	0	1	0	0	01/10/2007		1	12/12/2007	0	0	0	7	0		01/08/2012	1		0	01/10/2007
539509	1	0	0	0	0	0	0	0	\vdash		1	6	1 1	Ů	0	0	-	-			.	-	0	0	0	7	1	08/04/2007	30/07/2007	0	30/07/2007	0	\vdash
892665 845133	1	0	0	0	0	0	0	0	\vdash		1	7	1 1	_	0	0	0	1	07/02/2008		0	 	0	0	0	9 7	0	01/08/2007	11/06/2008 01/08/2012	1	11/06/2008	1	01/08/2012
235263	0	0	1	0	0	0	0	0			1	6	1 1	0	0	0							0	0	0	7	0		01/08/2012	1		1	01/08/2012
656830	0	0	1	0	0	0	0	0			0	Ü	0 0	0	0	0							1	0	0	10	1	11/03/2005	13/04/2005	0	13/04/2005	0	
837334 925123	0	0	0	0	0	0	0	0	5	15	1	9	1 1	1	1	0	0	1	13/03/2006		0		0 2	0	0	9 28	0	22/04/2006	07/06/2006 25/05/2006	0	07/06/2006 25/05/2006	0	\vdash
514220	1	0	0	0	0	0	0	0	5	15	0	0	0 0	Ů	0	1	0	0	21/11/2007		0		1	0	0	14	0		28/01/2008	0	28/01/2008	0	
222863	1	0	0	0	0	0	0	0			1	5	1 1	0	0	1	0	4	25/08/2007		0		1	0	0	15	0		05/10/2007	0	05/10/2007	0	
467253	1	0	0	0	0	0	0	0			1	10	1 1	0	0	0							0	0	0	9	0		01/08/2012	1	igspace	1	01/08/2012
402800 956767	0	0	1	0	0	0	0	0	1		1	9	1 1	1	1	1	0	1	13/02/2006 12/08/2008		0	1	0	0	0	5 10	0	-	28/04/2006 08/11/2008	0	28/04/2006 08/11/2008	0	\vdash
130426	0	0	1	0	0	0	0	0			1	2	1 1	0	0	0	0	, ,	12/00/2006		0		1	0	0	13	1	23/05/2006	27/06/2006	0	27/06/2006	0	
422163	0	0	1	0	0	0	0	0			0	0	0 0		0	0							0	0	0	6	0		01/08/2012	1		1	01/08/2012
176953	0	0	1	0	0	0	0	0			1	2	1 1	_	0	1	0	0	30/11/2007		1	10/07/2008	1	0	0	10	0		25/05/2009	0	25/05/2009	0	
950544 7558	0	0	0	0	0	0	0	0			1	15	0 0	_	1	0							0 1	0	0	13	0	16/07/2008	02/10/2008	1	02/10/2008	0	06/04/2005
449437	0	0	1	0	0	0	0	0			1	6	1 1	0	0	0							1	0	0	14	1	19/01/2006	12/02/2006	0	12/02/2006	0	00/04/2003
526838	1	0	0	0	0	0	0	0			1	8	1 1	0	0	1	0	0	22/12/2006		0		2	0	0	37	0		13/02/2007	0	13/02/2007	0	igsquare
696634 955976	0	0	0	0	0	0	0	0	1	24	1	10	1 1	1	1	1	0	1	04/03/2007		1	05/06/2007	0	0	0	7 18	0		04/02/2008	0	04/02/2008	0	10/12/2006
961628	1	0	0	0	0	0	0	0			1	3	1 0	0	1	1	0	2	18/07/2008		0		1	0	0	16	0		07/10/2008	0	07/10/2008	0	10/12/2006
919476	0	0	1	0	0	0	0	0			0	0	0 0	0	0	1	0	3	17/12/2006		0		0	0	0	14	0		01/02/2007	0	01/02/2007	0	
120745	0	0	1	0	0	0	0	0			1	2	1 1	0	0	1	0	3	06/04/2007		0		1	0	0	21	0		16/07/2007	0	16/07/2007	0	igsquare
162540 577489	0	0	1	0	0	0	0	0	1	20	0	10	0 0	1	0	1	n	n	20/11/2006		0	1	1	0	0	17 14	1	12/07/2006 01/08/2008	18/10/2006 15/10/2008	0 n	18/10/2006 15/10/2008	0	$\vdash \vdash \vdash$
875343	1	0	0	0	0	0	0	0		20	1	12	1 1	0	1	1	1	0	21/12/2008		0		0	0	0	9	1	21/12/2008	01/08/2012	1	13/10/2000	0	21/12/2008
979196	1	0	0	0	0	0	0	0			1	6	1 1	0	0	0							0	0	0	12	0		01/08/2012	1		1	01/08/2012
52156	1	0	0	0	0	0	0	0			1	8	1 1	0	0	0							0	0	0	9	0		01/08/2012	1	igwdown	1	01/08/2012
511570 857339	1	0	0	0	0	0	0	0	1		1	6	1 1	0	0	1	0	1	22/10/2007		0		1 0	0	0	19 9	0		06/11/2007	1	06/11/2007	0	01/08/2012
471225	0	0	1	0	0	0	0	0			1	10	1 1	0	0	0							0	0	0	7	0		01/08/2012	1		0	20/09/2009
14631	1	0	0	0	0	0	0	0			1	6	1 1	0	0	0							1	0	0	15	1	19/11/2008	11/02/2009	0	11/02/2009	0	
358947 557287	1	0	0	0	0	0	0	0	\vdash		1	10	1 1	0	0	1 0	0	0	10/11/2010		1	04/12/2010	0	0	0	10 7	0		01/08/2012	1	$\vdash \vdash \vdash$	0	10/11/2010
975935	0	0	1	0	0	0	0	0	+		1	6	1 1	0	0	0	\vdash	1				1	0	0	0	7	1	11/08/2007	01/08/2012	0	01/11/2007	0	J 1700/2012
357860	0	0	1	0	0	0	0	0			0	0	0 0	0	0	1	0	0	05/08/2007		1	17/09/2007	0	0	0	8	0		01/08/2012	1		0	05/08/2007
645708	1	0	0	0	0	0	0	0			1	8	1 0	_	0	1	0	4	12/12/2006		0		1	0	0	17	0		26/12/2006	0	26/12/2006	0	\Box
998236 1002951	0	0	1	0	0	0	0	0	\vdash		0	6	0 0	_	0	0	-	-			\vdash	-	0	0	0	11 10	0	08/01/2009	01/08/2012 18/05/2009	1 n	18/05/2009	1	01/08/2012
1002951 878519	1	0	0	0	0	0	0	0	+		1	3	1 1	n	0	0	 		 			1	0	0	0	5	0	U6/U1/2009	01/08/2012	1	10/03/2009	1	01/08/2012
614886	0	0	1	0	0	0	0	0			1	8	1 0	0	0	0							0	0	0	7	0		24/10/2008	0	24/10/2008	0	
98401	0	1	0	0	0	0	0	1	1	15	1	6	1 1	0	0	0							0	0	0	9	0		01/08/2012	1	\Box	1	01/08/2012
496274 1004620	0	0	0	0	1 0	0	0	0	1	15	1	3	1 1	0	0	0	0	0	25/07/2008		0	-	0	0	0	8 15	0		01/08/2012 08/11/2008	1 0	08/11/2008	1 0	01/08/2012
1004620	-	U	U	U	U	U	U	- 1	1	13	- 1	J		U	U		U	U	23/0//2008		U		_ '	U	U	10	U		U0111/2UU8	U	JOI 1 1/2UUG	U	

NHC		I Datos de	e filiación del pa	iciente:			II Dat	tos del cár	ncer color	rrectal in	iicial:		III	Quimioter	rapia adyu	ıvante pos	Icolectomi	a:	ľ	V Datos	del diag	nóstico de	las metá	stasis he	páticas:	,	/ Quimio	oterapia n	neoadyuva	ante prehepa	tectomía:						١	/I Datos	de la resecció	n hepática I:						
		atectomía	imiento		SA	1. Clas	sificación 1	TNM	CR	s resecados	faticos atizados	rcolorrectal	tcolectomía	0.5	,	2 -		final	lad	lón	ósfico	Inicial	inal	8	TC	shepatectomía	so	1	OL	u	I	linal	olectomía clai (CCR)	inóstico áticas (MH)	atectomía	oá lica	inóstico o seguimiento	omía	patectomía	lomlas	mia/diagnóstico ectomía)	stomia/diagnóstico tica	ratorio	sión de sangre	esecados	30/R1
	1. Sexo	3. Fecha de la hep	3. Fecha de Nac	4. Edad	5. Riesgo A	T	N	М	2. Estadio C	3. Nº nódulos linfático	4. Nº nódulos lir resecados metast	5. Localización tumo	1. OT adyuvante pos	2. N° de cicl	3.5 FU-FOII	5. l'inoleca	9.0108	7. Resultado	1. Sincronici	2. Localizac	3. C EA al diagn	4. Resecab⊪dae	5.TC abdom	6. TC toráci	7. RM 8 PET/PET-TC	1. OT neoadyuvante pre	2. N° de ciclos	3.5 Fu-Fol	4. Oxaliplat	5. kinolecz	6.0103	7. Resultado	Fecha de la cole del cancer colorrect	2. Fecha del diagnostico de las metástasis hepáticas	3. Fecha de la hep	4. Recidiva her	5. Fecha del diagn recidiva hepática/úllimo:	6. Rehepated	7. Fecha de la rehe	8. N° Rehepated	. Meses desde la colecid de las MH (hepat	. Meses desde la hepater recidiva hepé	11. CEA preope	12. Unidades de Iransfu	13. N° segmentos r	14. Resección
		16/12/2006	01/09/1949							21			1	10							78			_		0	0	0			0		23/05/2006	06/11/2006	16/12/2006						6	10.	31		4	
327566 1006667	1	20/12/2006	19/12/1929		2	3	2	0		19	10	1	1	8	1 1	1	1	0	0	1	1.1	1	1	1	0 0	0	0	0	0	0	0	+	13/03/2005	18/11/2006	20/12/2006	1	05/10/2007	0					1.1	0	2	0
998962	1	22/09/2006	09/07/1937		2	3	1	1		28	3	2	0	0 (0 0	0	0	Ť	1	1	28.5	0	1	1	1 1	1	8	1	1	0	1	1	13/06/2006	13/06/2006	22/09/2006	1	06/05/2008	1	17/06/2008	2			28.5	0	2	0
725171	0	30/05/2006	07/01/1957		2	4	2	1	4	22	7	2	0	0 (0 0	0	0		1	1	4	1	1	1	0 1	1	8	1	1	0	1	1	21/04/2006	21/04/2006	30/05/2006	1	05/07/2007	1	10/08/2007	1			6	0	3	0
935312	1	20/04/2006	05/03/1945		2	3	1	0		15	2	3	1	12	1 1	1	1	1	0	0	19.3	1	1	1	0 1	0	0	0	0	0	0		10/02/2005	27/03/2006	20/04/2006	1	07/04/2008	1	02/05/2008	1			19.3	0	1	0
992565	11	13/07/2006	14/07/1942		2	4	1	0		22	3	2	1	22	1 0	0	0	2	0	1	4.4	0	1	1	0 1	1	6	1	1	0	0	1		23/05/2006	13/07/2006	1	20/04/2007	1	28/05/2007	1			3.01	0	2	1
981030 893503	0	09/03/2006	21/09/1954		2	3	2	0	_	25 10	12	3	0	8	1 1	1	1	1	0	0	54 4	0	1	1	0 1	0	0	0	0	0	0		23/03/2004 13/02/2006	02/02/2006	09/03/2006 03/04/2006	0	29/05/2007	0					68 361	2	5	0
893503 453356	0	14/04/2006	19/08/1944		3	3	2	0		12	5	2	1	6	0 0) 0	1	0	0	1	257.7	1	1	1	1 1	0	- 4	0	0	0	0	_	19/05/2005	14/04/2006	14/04/2006	0	29/05/2007	0					257.7	2	2	0
52404	0	23/08/2006			2	3	2	1	_	18	6	2	0	0	0 0	0	0	Ť	1	0	5.7	0	1	1	0 0	1	1	1	1	0	1	2		05/06/2006	23/08/2006	0		0					5.9	2	4	0
991958	1	23/06/2006	02/09/1940		3	3	2	1	4	16	6	0	0	0 (0 0	0	0		1	1	74.6	0	1	1	0 1	1	6	1	1	1	1	1	18/05/2006	03/04/2006	23/06/2006	1	23/12/2007	0					25	4	4	1
335264	1	23/01/2007	21/03/1952		2	3	2	1	_	22	7	2	0	0 (0 0	0	0		1	1	218	1	1	1	0 1	1	6	1	1	0	1	1	11/11/2006	11/11/2006	23/01/2007	1	18/07/2008	0					218	2	3	0
1007749	1	18/01/2007			2	4	1	0	_	23	3	0	0	0 (0 0	0	0		0	0	4.6	1	1	1	0 0	0	0	0	0	0	0	_		15/12/2007	18/01/2007	0		0					22.8	2	5	0
475579	0	01/02/2007	10/12/1931		2	4	1	0		20	3	0	0	0 (0 0	0	0		0	0	8.9	1	1	1	1 1	1	6	1	1	0	0	1	23/06/2002	28/12/2006	01/02/2007	0		0					4.2	3	2	1
904108	1	08/06/2007	29/12/1944 15/03/1935		2	3	0	0	_	27 13	0	3	1	6	1 0	0	1	0	0	0	82.4 1063	0	1	1	1 0	1	13	1	1	0	1	1	23/06/2004 08/03/2005	10/05/2007 21/12/2006	08/06/2007 21/02/2007	0		0					23.9	2	2	0
949224 1011998	1	21/02/2007	09/10/1932		3	3	2	0	_	13	5	2	1	9	1 1	0	0	1	0	0	4.9	0	1	1	1 1	1	12	1	1	1	0	-		04/01/2007	14/02/2007	0		0					4.9	2	5	1
1011998	0	01/03/2007	05/10/1932		2	3	1	0	_	18	2	2	1	12	1 0) 0	1	0	0	0	1.23	1	1	1	0 0	0	0	0	0	0	0	- †		06/02/2007	01/03/2007	0		0					4.9	2	2	0
189220	0	08/03/2007	02/11/1947		2	3	1	0		28	2	0	1	10	1 1	0	0	2	0	1	1.7	0	1	1	1 1	1	4	1	1	0	0	1	12/01/2006	10/01/2007	08/03/2007	0		0					4.7	4	3	0
749617	0	11/03/2007	14/09/1938		2	2	0	0	1	12	0	3	0	0 (0 0	0	0		0	0	14	1	1	1	0 1	0	0	0	0	0	0		07/01/2006	08/02/2007	11/03/2007	0		0					58	1	1	0
1007044	0	14/03/2007	19/01/1965		2	3	2	1	4	10	5	3	0	0 (0 0	0	0		1	1	2.8	0	1	1	0 1	1	4	1	1	0	0	1	05/12/2006	14/11/2006	14/03/2007	0		0					2.8	2	4	0
139404	0	21/03/2007	11/01/1941		3	2	0	0	_	12	0	2	0	0 (0 0	0	0		0	1	0.8	1	1	1	1 0	0	0	0	0	0	0		12/12/2006	01/02/2007	21/03/2007	0		0					0.8	1	4	0
434945	0	02/05/2007 15/06/2007	11/06/1954 24/10/1958		2	3	2	1	_	20	5	2	0	0	0 0	0	0	1	1	0	53.5 74.9	0	1	1	0 1	1	4	1	1	0	0	1	28/02/2007 15/06/2007	28/02/2007 10/05/2007	02/05/2007	0	10/00/2000	0	22/22/22/2				42.5	2	3	0
243468 590597	0	02/05/2007	17/05/1939		2	3	0	1		15 10	0	2	0	0	0 0	0	0	╁	0	1	23	0	1	1	0 0	1	8	1	1	0	0	1	17/03/2006	12/04/2007	15/06/2007 02/05/2007	1	18/02/2009	1	23/03/2009	1			58.3 56	2	4	0
867508	0	02/05/2007	23/04/1956		2	2 A	1	1	_	19	2	3	0	0	0 0) 0	0	\vdash	1	0	42	0	1	1	0 1	1	5	1	1	0	1	1	23/05/2006	23/05/2006	02/05/2007	0		0					78	1	3	0
916550	0	15/07/2007	07/10/1930		2	3	2	0		14	6	2	1	9	1 1	1	1	0	0	0	58	0	1	1	1 1	1	4	1	1	0	0	1		11/05/2007	15/07/2007	0		0					1.9	2	2	0
1000720	0	02/02/2007	12/11/1927		2	3	1	0	_	18	2	2	0	0	0 0	0	0		0	0	22	1	1	1	0 1	0	0	0	0	0	0	Ť	05/05/2005	30/12/2006	02/02/2007	0		0					45	2	2	0
854497	1	02/01/2007	16/06/1948		3	3	1	0	3	10	3	2	0	0	0 0	0	0		0	0	25.3	0	1	1	0 1	1	6	1	1	0	1	1	09/04/2006	29/11/2006	02/01/2007	0		0					78	1	1	0
124605	0	10/02/2007	03/04/1952		2	2	1	0	_	15	2	1	1	6	0 1	1	0	0	0	0	32	1	1	1	0 1	0	0	0	0	0	0			03/01/2007	10/02/2007	0		0					125	1	4	0
1026317	1	23/10/2007	01/08/1952		2	3	1	1	_	17	3	3	0	0 (0 0	0	0		1	0	92	0	1	1	1 0	1	12	1	1	1	0	1	03/06/2007	03/06/2007	23/10/2007	0		0					89	2	3	0
1035294	1	12/07/2007	24/11/1936 19/10/1936		2	3	1	1		14 14	2	0	0	12	0 0	0	0	+	1	0	78 3.6	0	1	1	0 1	1	4	1	1	0	0	1	23/04/2007	21/03/2007	12/07/2007 08/11/2007	0		0					98 3.6	3	1	0
336645 1004629	0	08/11/2007			3	4	1	0	3	14 5	2	2	1	12	1 1	1	0	2	0	0	3.6 55.9	1	1	1	1 0	1	0	1	0	1	0	1		09/10/2007	08/11/2007	Ů		0					3.6	1	1	0
1004629	1	13/12/2007	19/05/1943		3	3	2	1	4	18	4	2	0	0 1	0 0) 0	0	Ť	1	0	39.9	1	1	1	0 1	n	0	0	0	0	0		23/08/2007	23/08/2007	13/12/2007	0		0					78	1	4	0
554869	_1	09/02/2007	08/03/1934		3	3	0	0		23	0	0	0	0	0 0	0	0	L	0	0	55.7	0	1	1	0 1	1	4	0	1	1	1	1	13/01/2005	27/11/2006	09/02/2007	1	09/09/2007	0					58.6	1	2	0
139901	0	09/12/2007	04/01/1946		2	3	2	0	3	28	11	2	1	10 (0 1	1	1	2	0	1	45	1	1	1	0 1	0	0	0	0	0	0		17/02/2007	13/11/2007	09/12/2007	0		0					69	3	4	0
251018	0	07/01/2008	13/03/1937		2	3	2	1	4	11	4	0	0	0 (0 0	0	0		1	1	22	1	1	1	1 1	0	0	0	0	0	0	1	23/09/2007	23/09/2007	07/01/2008	1	03/02/2009	1	09/03/2009	1			2.2	1	2	0
251222	0	14/01/2008	15/02/1940		2	4	0	0	2	22	0	2	1	6	1 1	1	0	0	0	0	56	1	1	1	1 1	0	0	0	0	0	0	4	24/04/2006	04/12/2007	14/01/2008	1	02/02/2009	1	25/03/2009	1			86	2	1	0
57059	1	21/01/2008	11/06/1954		2	3	0	0	_	18	0	3	1	6	1 1	1	0	0	0	0	62	1	1	1	0 1	0	0	0	0	0	0	4		24/12/2007	21/01/2008	0	******	0					117	2	3	0
475103 2222222222	0	23/05/2008 19/05/2008	13/01/1933		2	3	1	0	_	17 27	1	0	1	12	1 1	1	0	1	0	1	1.6 20.6	1	1	1	0 0	0	0	0	0	0	0	+	24/09/2007 02/06/2007	19/04/2008 14/03/2008	23/05/2008 19/05/2008	1	02/04/2009	0					1.6 20.6	4	3	0
638036	n	19/05/2008	10/04/1927		2	4	2	0		17	6	2	1	8	1 1	1	n	1	O O	0	20.6	0	1	1	0 1	1	4	1	1	0	0	1	23/07/2007	02/03/2008	12/05/2008	1	19/12/2008	n					20.6	3	1	0
367031	1	16/05/2008			2	3	1	1		19	3	0	0	0	0 0	0	0	Ė	1	0	61	1	1	1	1 1	1	8	0	1	1	1	0	04/05/2008	01/03/2008	16/05/2008	0		0					6.1	1	5	1
1006559	0	01/05/2008	14/11/1923		2	3	1	0	_	24	3	2	1	10	1 1	1	1	0	0	0	7.4	1	1	1	0 1	0	0	0	0	0	0		06/12/2007	21/04/2008	01/05/2008	1	05/06/2010	1	12/07/2010	1			1.4	1	1	0
1047039	1	17/04/2008	09/12/1943		3	3	0	0	2	22	0	2	1	12	1 1	1	0	0	0	0	35.6	1	1	1	0 1	0	0	0	0	0	0		09/09/2004	27/03/2008	17/04/2008	0		0	_				35.6	2	4	0
102444	0	10/05/2008			2	2	1	0	3	21	3	2	1	6	1 1	1	0	0	0	0	23	1	1	1	0 1	0	0	0	0	0	0	4		21/04/2008	10/05/2008	0		0					56	1	1	0
418607	0	31/03/2008	05/02/1941		2	4	1	1	4	7	3	3	0	0	0 0	0	0		1	0	2.9	1	1	1	1 1	1	6	1	1	0	1	1	19/02/2008	11/01/2008	31/03/2008	0		0					2.9	1	3	1
1041661 7777777	1 0	04/02/2008	09/04/1956		2	4	0	0		11 20	0	2	0	0	1 1	1 0	0	1	0	0	8.4 82	0	1	1	0 1	0	1	12	1	0	1	1	18/08/2007 12/11/2004	14/12/2007 01/11/2005	04/02/2008 01/12/2005	0		0					3.4 82	2	2	0
ппп	U	01/12/2005	UHIU I/ 1929		2	4	v	U		ZU	U	υ	v	U	v U	0	U	4	U	U	υZ	-	-		v U	U	U	U	U	U	U	!	12/11/2004	J1/11/2005	01/12/2005	U		U					02	U	طنہ	v

NHC				VII Da	atos de la resección	hepática II:					VIII Q	uimioterapia	adyuvante	osthepa	atectomía:			IX Dato:	s clínicos de af	ectación extrah	nepática:						X Dato	s del seguimie	nto postoperatori	io:			
	1 MHCCI	R Mestacrónicas		2	MHCCR Sincrónic	as		3 Trata	miento loca	l adicional	nepatectomía	sol	e	S.		émica	las MHCCR	s metástasis va sistémica	co metástasis va sistémica	apa lectomía/ extrahepálicas	de las recidiva sistémica	las metástasis va sislémica	stoperatorias	encionista/ uirdrgica	peratoria	edia	ica no operada	óstico a no operada	onsulta	ncla	xitus	nedad en consulta	rmedad (vivos)
	OSH (MHCCR)	TSH (PVE/PVL/ISS)	TSR (CCR/MHCCR)	OSR (CCR/MHCCR)	OSR-TSH (PVE/PVL/ISS)	RA (MHCCR/CCR)	RA-TSH (PVE/PVL/ISS)	Tto local	Nº MH	Máximo tamaño	1. QT adyuvante post	2. N° de ciclos	S. 5 ru-ru 4. Oxaliplatir	5. Irinoteca	6. Olros	1. Recidiva sist	2. Concomitancia con	Localización de la: extrahepáticas/recidi	4. Fecha del diagnósti extrahepáticas/recidi	5. Meses desde 1* he diagnóstico metástasis	6. Resección e metástasis extrahepáticas	7. Fecha resección de extrahepáticas/recidi	1. Complicaciones po	2. Radiología interv Reintervención q	3. Mortalidad poste	4. Estancia m	5. Nueva recidiva hepál	6. Fecha diagn nueva reddiva hepatic	7. Fechaüllma	8. Supervive	9. Fecha del E	10. Paciente libre de enferr	11. Fecha libres de enfe
327566	1	0	0	0	0	0	0	1	2	21	1	8	1 0	0	0	0							1	0	0	16	0		01/08/2012	1		1	01/08/2012
1006667	1	0	0	0	0	0	0	0			1	6	1 1	0	0	_							0	0	0	7	1	05/10/2007	16/01/2008	0	16/01/2008	0	
998962 725171	0	0	1	0	0	0	0	0			0	0	0 0	0	0	1	1 0	0	06/05/2008		1 0	02/08/2008	0	0	0	6 11	0		01/08/2012 23/04/2009	0	23/04/2009	0	06/05/2008
935312	1	0	0	0	0	0	0	0			1	2	1 1	0	0	1	1	0	07/04/2008		1	07/07/2008	2	0	0	21	0		01/08/2012	1	23/04/2007	0	07/04/2008
992565	1	0	0	0	0	0	0	0			1	6	1 1	0	0	1	0	0	12/05/2008		0		0	0	0	7	0		22/07/2008	0	22/07/2008	0	
981030 893503	0	0	0	0	0	0	0	0			0	6	0 0	0	0	0	1	1	29/05/2007		0		2	0	0	11 15	0	29/05/2007	17/06/2006		17/06/2006 11/07/2007	0	
893503 453356	1	0	0	0	0	0	0	0			0	0	0 0	0	0	1	0	1	16/09/2007		0		0	0	0	8	0	29/03/200/	18/01/2007	_	18/01/2007	0	
52404	0	0	1	0	0	0	0	0			1	6	1 1	0	0	1	0	1	04/01/2008		0		2	1	0	25	0		19/04/2008	0	19/04/2008	0	
991958	0	0	1	0	0	0	0	0	_		0		0 0	0	0	1	1	4	23/12/2007		0		1	0	0	14	1	23/12/2007	21/03/2008	0	21/03/2008	0	
335264 1007749	0	0	1	0	0	0	0	1	3	15	1	6	1 1	0	0	0			-		_		2	1 0	0	24 12	1	18/07/2008	31/08/2008	0	31/08/2008	0	01/08/2012
475579	1	0	0	0	0	0	0	1	2	12	1	8	1 0	0	0	0							2	0	0	23	0		01/08/2012	1		1	01/08/2012
904108	1	0	0	0	0	0	0	0			1	7	1 0	0	1	0							0	0	0	8	0		01/08/2012	1		1	01/08/2012
949224	1	0	0	0	0	0	0	1	8	20	1	3	1 1	0	0	1	0	5	10/02/2008		1	19/03/2008	0	0	0	12	0		12/04/2008		12/04/2008	0	
1011998 1013060	1	0	0	0	0	0	0	1 0	2	9	1	8	1 0	0	0	1	0	0	02/12/2008		1 0	08/01/2009	0	0	0	7	0		01/03/2009	0	01/03/2009 22/05/2009	0	
189220	1	0	0	0	0	0	0	0			1	8	1 0	0	0	0	- 0		03/02/2009		0		0	0	0	8	0		01/08/2012	1	22/03/2009	1	01/08/2012
749617	1	0	0	0	0	0	0	1	1	10	0	0	0 0	0	0	1	0	0	04/06/2008		0		1	0	0	11	0		09/10/2008	0	09/10/2008	0	
1007044	0	0	1	0	0	0	0	1	6	10	1	2	1 1	0	0	1	0	0	09/08/2008		0		0	0	0	8	0		13/12/2008	0	13/12/2008	0	
139404 434945	1 0	0	0	0	0	0	0	1	3	20 15	1	8 10	1 1	1	0	0	0	2	28/02/2009		1	22/04/2009	0	0	0	7	0		01/08/2012	1	05/05/2009	1 0	01/08/2012
243468	0	0	0	1	0	0	0	1	1	10	1	6	1 1	1	0	0			20/02/2007			22/04/2007	2	1	0	22	0		15/06/2010		15/06/2010	0	
590597	1	0	0	0	0	0	0	1	3	14	1	8	1 1	0	·	0							0	0	0	7	0		01/08/2012	1		1	01/08/2012
867508	0	0	1	0	0	0	0	1	2	7	1	4	1 1	0	0	0							0	0	0	8	0		01/08/2012	1		1	01/08/2012
916550 1000720	1	0	0	0	0	0	0	0			1	8	1 1	0	0	1	0	1	14/10/2008		0		0	0	0	7	0		03/03/2009	0	03/03/2009	0	01/08/2012
854497	1	0	0	0	0	0	0	0			1	8	1 0	0	0	1	0	0	02/11/2008		1	10/12/2008	0	0	0	6	0		01/08/2012	1	03/00/2007	0	02/11/2008
124605	1	0	0	0	0	0	0	1	3	9	1	6	1 1	1	0	0							0	0	0	9	0		01/08/2012	1		1	01/08/2012
1026317	0	0	1	0	0	0	0	0	2	16	1	6	1 1	1	0	0	n	n	03/08/2008		1	13/09/2008	0	0	0	12 7	0		01/08/2012	1		1 0	01/08/2012 03/08/2008
1035294 336645	1	0	0	0	0	0	0	1	2	21	1	7	1 0	0	1	1	0	0	15/12/2008		1	29/01/2009	1	0	0	19	0		01/08/2012	1		0	15/12/2008
1004629	1	0	0	0	0	0	0	0			1	5	0 0	1	1	0							0	0	0	8	0		01/08/2012	1		1	01/08/2012
1034683	0	0	1	0	0	0	0	0			1	6	1 1	0	0	0							0	0	0	9	0		01/08/2012	1		1	01/08/2012
554869 139901	1	0	0	0	0	0	0	1	1	15 12	1	6	1 1	1	1	1	1	0	09/09/2007		0	23/11/2008	1	0	0	11 18	1	09/09/2007	21/09/2007	0	21/09/2007	0	
251018	0	0	1	0	0	0	0	0	-	12	1	10	1 1	1	0	0	U	U	00/10/2008		- -	23/11/2008	0	0	0	7	0		01/08/2012	1	12/12/2008	0	03/02/2009
251222	1	0	0	0	0	0	0	1	1	14	1		1 0	0	1	1	1	0	02/02/2009		1	01/05/2009	0	0	0	6	0		20/06/2011	0	20/06/2011	0	1
57059	1	0	0	0	0	0	0	1	1	23	1	1	1 0	0	1	0							0	0	0	7	0		01/08/2012	1		1	01/08/2012
475103 222222222	0	0	0	0	0	0	0	0	<u> </u>	<u> </u>	1	1 12	1 1	1	1 0	0		-			—	-	0	0	0	8 17	1 0	02/04/2009	01/08/2012	1		0	02/04/2009
638036	1	0	0	0	0	0	0	0			0	0	0 0	0	0	1	0	1	12/09/2008		0		0	0	0	6	1	19/12/2008	21/01/2009	_	21/01/2009	0	2310412009
367031	0	0	1	0	0	0	0	0			1	1	1 0	0	1	0							1	0	0	14	0		01/08/2012	1		1	01/08/2012
1006559	1	0	0	0	0	0	0	0	<u> </u>		1	6	1 1	1	1	0							0	0	0	6	0		01/08/2012	1		0	05/06/2010
1047039 102444	1	0	0	0	0	0	0	1	2	4	1	6	1 1	0	0	0		l —			\vdash		0	0	0	11	0		01/08/2012	1		1	01/08/2012
418607	0	0	1	0	0	0	0	0			1	6	1 1	1	0	1	0	0	12/11/2008		1	08/12/2008	0	0	0	13	0		01/08/2012	1		0	12/11/2008
1041661	1	0	0	0	0	0	0	1	1	30	1	6	1 0	0	0	1	0	4	19/04/2009		0		0	0	0	9	0		24/05/2009		24/05/2009	0	
7777777	1	0	0	0	0	0	0	0	<u> </u>		1	7	1	0	0	0							0	0	0	7	0		01/08/2012	1		1	01/08/2012

The control of the			
Second	ratorio sión de sangre	esecados	CONTRACTOR OF THE PROPERTY OF
Second Control Contr	11. CEA preope 12. Unidades de transfu 13. Nº segmentos p	12. Ullidades de li alisiu 13. Nº segmentos r	14 Deserción
1 11 12 13 13 13 14 15 15 15 15 15 15 15	5.3 0 4	0 4	4
1 1 1 1 1 1 1 1 1 1		4 4	_
1986 1. Support		0 3	
1445 1450	356 0 3	3	1
Marcon M	65 6 1 58 0 2	5 1	0
March Marc	75 0 1	1 1	٦,
		0 4	, ,
	2.2 0 2	0 2	
Second Control Contr	13.4 0 1	1	(
1	58.6 5 3	5 3	0
1	10.1 2	2 4	
Second Column C	9.6 0 4	1 5	+0
######################################	21 3 5	3 5	+
1	23 2 4	2 4	
1 21/10/2009 11/11/14/2 1 2 3 3 1 0 4 14 2 2 3 0 0 0 0 0 0 0 0 0	43 1 5	1 5	
1	01 1 0	1 3	, ,
22013 1 0.0010009 180007940 2 2 3 0 0 1 1 4 14 0 0 2 0 0 0 0 0 0 0 0 1 1 1 2 1 1 1 0 0 0 0	0.00	2 4	0
\$\frac{56}{90}\$ 1 \ \frac{150}{90}\$ 0 \ \frac{1}{90}\$ 1 \ \frac{150}{90}\$ 0 \ \frac{1}{90}\$ 1 \ \frac{1}{1}\$ 1 \	1 0 3	3	+
92745 0 15012000 19041939 2 3 1 1 0 3 1 6 1 0 1 1 6 1 1 1 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0	5 2 /	2 4	+
1 18032009 07671932 3 3 3 0 0 2 8 0 1 1 6 1 1 1 1 0 0 0 0 0 0	2 2 3	2 3	, (
1 12022009 13061936 3 3 3 1 0 0 3 2 3 1 1 0 0 1 0 1 1 0 0 1 1 1 0 0 1 1 1 0 0 1 1 1 0 0 1 1 1 0 0 1 23072008 01082008 12022009 0 0 0 0 0 1 175755 1 181712009 20061946 2 2 4 1 1 1 4 4 8 1 1 0 1 0 0 0 0 0 0 0 0 0 1 1 0 523 1 1 1 1 1 0 0 1 1 1 1 1 0 0 1 1 1 1 1	100 5 3	5 3	
197555 1 181112009 20051946 2 4 1 1 1 4 4 8 1 1 0 1 1 0 0 0 0 0 0 0 0 0 1 1 1 52.3 1 1 1 1 1 0 0 1 12.5 1 1 1 0 0 0 1 181112009 101932009 181112009 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0	0E 1 0	1 3	. (
1072331 0 0.402/2009 19701936 2 3 3 1 1 1 4 14 2 2 0 0 0 0 0 0 0 1 1 0 1,0 1,1 1 1 1 1 1 1	2.3 1 3	1 3	0
1087217 0 080712009 01/101933 3 3 1 1 4 12 2 0 0 0 0 0 0 0 0	1.7 5 2 125 2 3	5 2	0
109930 0 161/22009 23091970 2 4 1 1 0 3 12 2 2 1 8 1 1 1 1 1 1 1 0 1 1 1 1 0 1 1 0 0 0 0	125 2 3 89 2 1	2 3	+0
1059534 1 2409/2008 0 10/01/947 3 3 4 1 0 0 3 7 3 3 3 1 6 1 1 0 0 1 1 0 0 1 1 0 0 1 1 1 0 0 1 0		1 5	+
1083868 0 0.4062009 1003/1945 2 2 4 2 1 4 18 5 2 0 0 0 0 0 0 0 0 1 1 1 39.6 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 0 1 0.4062009 10052009 0.4062009 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0	23 1 3	1 3	
39349 0 0107/2009 0407/1951 2 3 2 0 3 21 6 0 1 12 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1	1.6 1 3	1 3	
1011449 1 1601/2009 179/11/970 2 3 1 1 0 3 15 2 1 1 1 1 2 1 1 1 0 1 0 1 0 1 34 1 1 1 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 12/11/2004 20/12/2008 1601/2009 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0	39.6 1 5	1 5	
9.3370 1 24/11/20/9 17/04/1940 2 3 2 1 4 1 9 8 0 1 0 0 0 0 0 0 0 1 1 1 915 0 1 1 1 0 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1	45 2 4	2 4	0
888888 0 0 105/2005 0404/1940 3 3 3 0 0 0 2 15 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 14/01/2003 016/2005 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0	112 1 3 123 1 4	1 3	<u> </u>
1 1504/2010 23/101933 3 3 3 0 0 0 2 12 0 0 2 11 3 0 0 0 1 1 1 0 0 1 1 0 0 0 0 0 0 0	123 1 4 63 0 1	1 4	+
1 1401/2010 1806/1953	23 1 1	1 1	Τ,
23201 1 03032010 1604/1950 2 3 1 1 0 3 18 2 0 1 12 1 1 1 0 1 0 0 2 1 1 1 0 0 1 0 0 2 6 1 1 1 1 0 0 1 0 0 0 0 0 0 0 150012000 03032010 1 03032011 0	26 1 1	1 1	
	7 0 1	1	
569141 1 27/06/2011 16/01/1932 3 3 3 1 1 4 4 10 2 1 0 0 0 0 0 0 0 1 1 0 8.8 0 1 1 1 0 0 1 5 1 1 0 1 1 27/06/2011 17/01/2011 27/06/2011 0 0 0	7 3 2	3 2	
306105 0 07/03/2011 19/03/7949 3 3 3 1 1 4 4 19 2 2 0 0 0 0 0 0 1 1 296 0 1 1 0 0 1 5 1 1 0 1 1 07/03/2011 07/02/2011 07/02/2011 07/03/2011 0 0		0 4	<u> </u>
1146048 1 0507/2011 0803/1953 2 4 2 1 4 13 5 2 0 0 0 0 0 0 1 1 0 0,9 1 1 1 1 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0507/2011 1305/2011 0507/2011 1 1605/2012 1 1106/2012 1 1106/2012 1 1106/2012 1 1106/2012 1 1106/2012 1 1106/2012 1 1106/2012 1 1106/2012 1 1106/2012 1 1106/2012 1 1106/2012 1 1106/2012 1 1106/2012 1 1 106/2012 1 1 106/2012 1 1106/2012 1 1 106/2012	0.9 1 3 3.86 0 4	1 3	+
10529 0 1/1/12/2004 33/05/19/27 2 3 0 1 4 14 0 2 0 0 0 0 0 0 0 1 1 1 386 0 1 1 1 1 0 0 1 14 1 1 0 0 1 12/61/2002 01/10/2002 1/1/12/2004 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0	3.86 0 4 47 0 3	7 7	+
504475 0 2807/2004 2906/1949 2 4 2 0 3 10 1 1 1 4 0 1 0 1 1 1 0 1 160 1 1 1 1 1 1 0 0 0 0	10.7 0 4	0 4	1
10083/8 1 2/11/2007 2804/1943 2 3 1 1 4 15 2 0 0 0 0 0 0 0 1 1 0 896 1 1 1 1 0 0 0 0 0 0 0 2/11/2007 2/11/2007 2/11/2007 1 0/07/2007 2/11/2007 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0		4 2	
960496 1 04/05/2006 20/09/1955 2 3 0 0 2 10 0 2 1 1 12 1 1 0 0 0 1 0 0 0 8 1 1 1 1 0 0 0 0 0 0	0.8 2 3	2 3	. (
526933 0 02/07/2007 14/11/1923 3 3 0 0 2 8 0 2 0 0 0 0 0 0 1 23 1 1 1 1 1 0 0 0 0 0 0 0 0 0302/2006 01/06/2007 02/07/2007 1 10/01/2008 0	2.3 0 2	0 2	
1055278 1 21/1/22011 14/03/1953 3 3 0 1 4 25 0 3 0 0 0 0 0 0 0 1 1 0 215 0 1 1 0 1 1 6 1 1 0 1 1 0 66/09/2011 14/04/2011 21/1/22011 0 0	215 2 3	2 3	- 0

NHC				VII Da	atos de la resección l	hepática II:					VIII Q	uimioterapia	ı adyuvant	posthep	atectomía	:		IX Dat	os clínicos de a	afectación extra	hepática:						X Dato:	s del seguimie	nto postoperato	orio:			
	1 MHCCF	R Mestacrónicas		2	MHCCR Sincrónic	as		3 Trata	miento local	adicional	lhepatectomía	sps	lo di	an		témica	n las MHCCR	s metástasis iva sistémica	ico metástasis iva sistémica	epatectomia/ extrahepáticas	de las rrecidiva sistémica	kas metástasis iva sistémica	ostoperatorias	vencionista/ quirdrgica	operatoria	nedia	lica no operada	nóstico ca no operada	consulta	ıncia	Exitus	medad en consulta	ermedad (vivos)
	OSH (MHCCR)	TSH (PVE/PVL/ISS)	TSR (CCR/MHCCR)	OSR (CCR/MHCCR)	OSR-TSH (PVE/PVL/ISS)	RA (MHCCR/CCR)	RA-TSH (PVE/PVL/ISS)	Tto local	N° MH	Máximo tamaño	1. QT adyuvante pos	2. N° de ciclos	3.5 Fu-Fol	5. lrinotec	6. Otros	1. Recidiva sis	2. Concomitancia co	Localización de la extrahepáticas/recio	Fecha del diagnóst extrahepáticas/recic	5. Meses desde 1ª h diagnostico metastasis	6. Resección metástasis extrahepáticas	7. Fecha resección de lextrahepáticas/recidis	1. Complicaciones po	2. Radiología inter Reintervención	3. Mortalidad pos	4. Estancia r	5. Nueva recidiva hepá	6. Fecha diag nueva reddiva hepati	7. Fecha úllima	8. Superviv	9. Fecha del	10. Paciente libre de enfer	11. Fecha libres de enf
46113	1	0	0	0	0	0	0	0			0	0	0 (0	0	1	0	0	01/10/2006	5	1	04/12/2006	1	0	0	27	0		01/08/2012	1		0	01/10/2006
356886	1	0	0	0	0	0	0	0			0	0	0 (0	0	0							0	0	0	11	1	16/10/2009	14/02/2010	0	14/02/2010	0	
434824 1132953	1 0	0	0	0	0	1	0	0			1	12	1 (0	0	0	+	+	-		-	1	1	0	0	14 15	0		01/08/2012	1	\vdash	1	01/08/2012
1134934	0	0	1	0	0	0	0	0			1	6	1	_	0	0							0	0	0	15	0		01/08/2012	1		1	01/08/2012
1134465	1	0	0	0	0	0	0	0			1	8	1 '	0	·	0							0	0	0	6	0		01/08/2012	1		1	01/08/2012
1144425 198534	1	0	0	0	0	0	0	0			1	10	1 '	0	0	0		+					2	2	0	12 12	0		01/08/2012	1	$\vdash \vdash \vdash$	1	01/08/2012
690122	1	0	0	0	0	0	0	0			1	8	1 '	0	0	0							0	0	0	6	0		01/08/2012	1		1	01/08/2012
356865	0	0	1	0	0	0	0	0			1	3	1 '	0	- ·	0							0	0	0	7	0		01/08/2012	1		1	01/08/2012
397952 602673	0	0	0 1	0	0	0	0	0			1	10	1 '	0	0	1	1	0	03/04/2008	,	0		0	0	0	8 11	0	01/09/2008	01/01/2010	0	01/01/2010	0	-
353251	0	0	1	0	0	0	0	0			1	6	1 '	1	1	0	+ '	-	03/04/2000	,			2	1	0	15	0		01/08/2012	1	01/01/2010	0	03/11/2008
877940	0	0	1	0	0	0	0	0			1	1	1 '	0	1	1	0	0	01/10/2008		1	10/12/2008	2	0	0	8	0	01/03/2009	29/10/2009	0	29/10/2009	0	
570020	1	0	0	0	0	0	0	0			1	3	1 '	Ů	0	1	0	0	01/10/2009)	0		0	0	0	17 18	1	01/10/2009	01/01/2010	0	01/01/2010	0	01/09/2009
600806 444444444	0	0	1	0	0	0	0	0			1	8	1 '	·	- ·	0	1						0	0	0	8	0		01/08/2012	1		1	01/09/2009
1057505	1	0	0	0	0	0	0	0			1	7	1 '	0	0	0							2	1	0	16	0		01/08/2012	1		1	01/08/2012
1063942	0	0	1	0	0	0	0	1 0	2	20	1	10	1 1	0	0	0	_	-	<u> </u>				0	0	0	8	0		01/08/2012	1	igwdown	1	01/08/2012
48949 227013	0	0	1	0	0	0	0	0			1	8	1 '	0	0	0	1	+	+			1	1	0	0	14	0		06/07/2012	1	\vdash	0	20/01/2012
562960	0	0	1	0	0	0	0	0			1	6	1 '	0	1	0							0	0	0	9	0		01/08/2012	1		1	01/08/2012
929745	1	0	0	0	0	0	0	0			1	6	1 1	1	1	0	+_	-			1		0	0	0	9	0		01/08/2012	1	igwdown	1	01/08/2012
292495 121759	0	0	1	0	0	0	0	0			1	4	1 .	0	1	1	0	0	02/07/2010		0	04/08/2010	0	0	0	20 8	0		01/08/2012	1	\vdash	0	02/07/2010
792860	0	0	1	0	0	0	0	0			1	8	1 '	0	0	0							1	0	0	20	0		01/08/2012	1		1	01/08/2012
157535	0	0	0	1	0	0	0	0			1	5	1 1	1	0	0		-					2	1	0	19	0		01/08/2012	1	igwdown	1	01/08/2012
1072837 1087217	0	0	0	0	0	0	0	0			1	8	1 .	1	0	0	1	+					2	0	0	10 41	0		01/08/2012 01/08/2012	1	\vdash	0	15/08/2009 01/08/2012
1099380	1	0	0	0	0	0	0	0			1	10	1 '	0	0	0							0	0	0	8	0		01/08/2012	1		0	20/05/2010
1059534	1	0	0	0	0	0	0	0			1	8	1 1	Ů	- ŭ	0							2	0	0	24	0		01/08/2012	1	$\vdash \vdash$	1	01/08/2012
340262 1083868	1 0	0	0	0	0	0	0	0			1	6	0 (_	1	1	0	0	24/09/2010 10/03/2010		0	1	0	0	0	7	0		01/08/2012	0	01/01/2011	0	24/09/2010
392949	1	0	0	0	0	0	0	0			1	7	1 '	1	1	0			15/53/2010		Ľ		2	0	0	22	0		01/08/2012	1	5,,5,,2011	1	01/08/2012
1071469	1	0	0	0	0	0	0	1	1	10	1	8	1	0	0	0							0	0	0	7	0		01/08/2012	1		1	01/08/2012
963370 8888888	0	0	1	0	0	0	0	1	2	10	1	4	1 .	1	0	0	+	+	-		-	1	0	0	0	8 12	0		01/08/2012 01/08/2012	1	$\vdash \vdash$	1	01/08/2012
414607	1	0	0	0	0	0	0	1	1	15	1	10	1 (0	0	1	0	1	23/03/2012	2	0		2	1	0	23	0		01/08/2012	1		0	23/03/2012
1098817	0	0	1	0	0	0	0	0			1	6	1 '	0	Ů	0							0	0	0	7	0		01/08/2012	1		1	01/08/2012
232301	1	0	0	0	0	0	0	0			1	8	1 1	0	0	0	+	+	-		_	-	0	0	0	4	1	03/02/2011	01/08/2012	1	igwdot	0	03/02/2011
569141 306105	0	0	0	0	0	0	0	0			1	4	1 1	0	1	0	+	+				1	0	0	0	7 10	0		01/08/2012	1	\vdash	1	01/08/2012
1146048	0	0	0	1	0	0	0	0			1	8	1 1	0	0	0							2	2	0	32	0		01/08/2012	1		0	16/05/2012
10529	0	0	1	0	0	0	0	0	\vdash		1	8	1 (_	0	0	\perp	1			\vdash	1	0	0	0	7	0		01/08/2012	1	\Box	1	01/08/2012
589068 604475	0	0	1	0	0	0	0	0			1	8	1 1	0	0	0	n	0	19/11/2004		0	1	0	0	0	12	1 0	01/03/2006	01/01/2007 10/08/2010	0	01/01/2007 10/08/2010	0	
1008378	0	0	0	11	0	0	0	0			1	8	1 1	0	0	0			17/11/2004		Ľ		0	0	0	10	1	09/11/2010	01/08/2012	1	.5/00/2010	0	09/11/2010
960496	1	0	0	0	0	0	0	0			1	8	1 (1	0	0							0	0	0	15	1	07/07/2007	31/12/2007	0	31/12/2007	0	
528293 1025278	1 0	0	0	0	0	0	0	0	1	15	1	6	1 1	0	0	0	-	+	-			1	0	0	0	10 10	1 0	10/01/2008	25/12/2008 01/08/2012	0	25/12/2008	0	01/08/2012
1023276	U	U	1	U	U	U	U	-		10		0		U	0	U		1					U	U	U	10	U		01/00/2012	-			01/00/2012

NHC		I Datos de	filiación del pa	iciente:			II Dat	tos del cái	incer colo	orrectal in	nicial:		III	l Quimioter	apia adyu	vante pos	colectomi	a:	ľ	/ Datos	del diag	nóstico de	las metá	istasis he	páticas:	V	/ Quimio	oterapia n	eoadyuva	ante prehepat	ectomia:						١	/I Datos	de la resecció	n hepática I:						
		atectomia	imiento		SA	1. Clas	sificación 1	TNM	CR	s resecados	faticos atizados	rcolorrectal	tcolectomía	so	no	n		final	lad	lón	ósfico	Inicial	inal	00	10	shepatectomía	so		no	G		nal	olectomía clal (CCR)	inóstico áticas (MH)	atectomía	oálica	inóstico o seguimiento	omía	patectomía	lomías	mia/diagnóstico ectomía)	domia/diagnóstico	ratorio	sión de sangre	esecados	30/R1
	1. Sexo	3. Fecha de la hep	3. Fecha de Nac	4. Edad	5. Riesgo A	Т	N	М	2. Estadio C	3. Nº nódulos linfático	4. Nº nódulos lir resecados metast	5. Localización tumo	1. OT adyuvante pos	2. Nº de cicl	3.5 ru-roi 4. Oxaliblatin	5. Finoleca	6.010s	7. Resultado	1. Sincronici	2. Localizac	3. CEA al diagn	4. Resecabilidae	5. TC abdom	6. TC toráci	7. RM 8. PET/PET-TC	1. OT neoadyuvante pre	2. N° de ciclos	3.5 Fu-Fol	4. Oxaliplat	5. rinoteca	6.0105	7. Resultado	Fecha de la colo del cancer colorrect	2. Fecha del diagnóstico de las metástasis hepáticas	3. Fecha de la hep	4. Recidiva he	5. Fecha del diagn recidiva hepática/úllimo	6. Rehepated	7. Fecha de la rehe	8. N° Rehepaled	9. Meses desde la colecik de las MH (hepat	10. Meses desde la hepate recidiva hepé	11. CEA preope	12. Unidades de Iransfu	13. Nº segmentos r	14. Resección
30383	0	01/03/2012	20/08/1937		2	2	2	1	4	7	-	2	0	0 1		0	0		1	0	130.3	0	1	1	0 0	1	4	1	1	0	1	1 /	01/03/2012	07/10/2011	01/03/2012	0		0				7	36	0	2	
189806	1	05/01/2011	07/01/1946		2	3	2	1	4	13	11	2	0	0 (0 0	0	0		1	1	81.1	0	1	1	1 0	1	6	1	1	0	1	_	30/06/2010	22/06/2010	05/01/2011	1	26/10/2011	0					7.7	0	4	0
226174	1	26/04/2012	04/11/1952		2	3	2	1	4	15	5	0	0	0 (0 0	0	0		1	1	110	0	1	1	1 0	1	6	1	1	0	1		29/05/2012	25/11/2011	26/04/2012	0		0					35	0	1	0
1128342	1	04/11/2010	12/11/1943		2	2	1	1	4	12	2	2	0	0 (0 0	0	0		1	1	85	1	1	1	0 1	1	4	1	1	1	0		07/07/2010	04/06/2010	04/11/2010	1	02/02/2012	1	03/05/2012	1			85	2	3	1
1069512 887333	1	10/12/2008	17/09/1945 11/01/1933		2	2	2	0	3	15 12	10	0	1	6	1 1	0	0	1	0	0	127 10.8	0	1	1	0 0	1	9	1	1	0	0		04/08/2003 19/08/2010	02/05/2008	10/12/2008	1	20/05/2009	1	22/06/2009	2		1	127 78	2	2	0
409293	1	08/05/2008	17/11/1945		2	3	1	1	4	22	1	2	0	0 (0 0	0	0	<u> </u>	1	1	552	0	1	1	1 0	1	18	1	0	1	0		08/05/2008	03/05/2007	08/05/2008	1	19/06/2008	0					552	2	3	0
769304	1	09/07/2008	12/08/1935		3	2	0	1	4	11	0	2	0	0 (0 0	0	0		1	0	190	0	1	1	0 0	1	7	1	1	0	1	2 (03/03/2008	04/11/2006	09/07/2008	1	20/11/2010	1	02/06/2011	1			190	4	4	0
493296	0	02/03/2008	21/07/1928		3	3	1	0	3	15	2	3	1	4 (0 0	0	1	1	0	0	2.2	1	1	1	1 0	0	0	0	0	0	0		16/05/2006	12/12/2007	02/03/2008	0		0					2.2	0	1	0
159066	1	15/05/2008 07/07/2008	18/08/1930 11/12/1930		2	4	2	0	3	17 20	6	2	0	0 (0 0	0	0		0	0	6.1 90	1	1	1	0 0	0	0	0	0	·	0		24/07/2007 21/12/2006	06/03/2008	15/05/2008 07/07/2008	1	05/11/2010	1	02/12/2010	1			1 90	0	2	0
1055127 1043309	1	11/12/2008	08/12/1935		2	2	1	0	3	10	2	2	1	6	1 1	0	1	1	0	0	33.9	1	1	1	0 0	0	0	0	0	0	0		10/07/2007	02/11/2008	11/12/2008	0		0					33.9	2	2	0
559992	1	11/10/2008			2	3	1	0	3	20	1	0	1	12	1 1	0	0	0	0	1	33.9	1	1	1	1 1	0	0	0	0	0	0	_		06/09/2008	11/10/2008	0		0					1.1	2	2	0
1002699	1	16/11/2006	04/10/1938		3	2	0	0	1	6	0	3	1	10	1 1	0	0	1	0	1	1.1	1	1	1	0 0	0	0	0	0	0	0		22/02/2006	10/10/2006	16/11/2006	0		0					1.1	0	3	0
552960	0	04/11/2006	06/05/1947		3	3	1	0	3	20	2	2	1	6	1 0	0	1	1	0	0	25	0	1	1	0 0	1	12	1	0	0	1	_	04/01/1999	26/05/2006	04/11/2006	1	16/02/2009	0					26	2	2	0
204335	0	27/10/2009	05/01/1948		2	3	2	1	4	12	5	2	0	0 (0 0	0	0	1	1	1	665	0	1	1	1 0	1	9	1	1	0	1	_	19/01/2010	04/05/2009	27/10/2009	0		0					49.6	0	4	0
1095065 1093641	1	18/11/2009	01/04/1949 07/02/1958		2	3	0	0	2	12 12	0	3	1	12	1 1	1	1	1	0	1	48 45	0	1	1	0 1	1	0	1	1	0	0			07/09/2009 20/07/2009	18/11/2009 03/11/2009	0		0					45 53	0	2	0
927677	1	21/11/2009	05/03/1942		2	3	1	1	4	15	2	3	0	0 1	0 0	0	0	<u> </u>	1	1	62	0	1	1	1 1	1	27	1	1	0	1		21/11/2009	17/05/2007	21/11/2009	1	04/10/2011	1	01/12/2011	1			4	2	4	1
187889	0	31/08/2009			2	2	2	1	4	21	6	0	0	0 (0 0	0	0		1	1	5.5	1	1	1	1 1	0	0	0	0	0	0			04/05/2009	31/08/2009	0		0					5.5	0	1	0
1095191	0	29/10/2009	14/08/1958		2	2	1	1	4	15	2	2	0	0 (0 0	0	0		1	1	58	0	1	1	1 1	1	12	1	1	0	0		14/10/2008	25/09/2008	29/10/2009	0		0					58	1	5	1
1081432	1	29/06/2010	05/11/1954		2	4	2	1	4	12	4	1	0	0 (0 0	0	0	_	1	1	73	1	1	1	1 1	0	0	0	0	0	0		14/03/2009	17/02/2009	29/06/2010	0		0					73	2	3	0
293578 24232	1	12/09/2011	20/05/1950 26/10/1954		2	3	0	1	4	3 12	0	3	0	0 1	0 0	0	0	1	1	1	4406 1.5	0	1	1	1 0	1	14	1	1	0	1		12/02/2011 16/11/2011	05/01/2011	12/09/2011 12/01/2012	1	02/01/2012	0					1745 1.5	0	3	1
262261	0	05/05/2004	15/08/1943		2	3	1	1	4	19	2	3	0	0 1	0 0	0	0		1	0	3.8	1	1	1	1 0	0	0	0	0	0	0		11/02/2004	11/02/2011	05/05/2004	0		0					3.8	0	2	0
387385	0	19/11/2003	08/12/1940		3	3	0	0	2	12	0	2	1	4	1 1	0	0	1	0	0	58	1	1	1	0 0	0	0	0	0	0	0		08/07/1999	09/09/2003	19/11/2003	0		0					58	0	2	0
476805	1	15/12/2004			2	2	1	1	4	12	2	3	0	0 (0 0	0	0		1	0	56	1	1	1	1 0	0	0	0	0	0	0			10/11/2004	15/12/2004	0		0					56	4	3	1
670816	1	15/07/2004	03/06/1925		2	2	1	1	4	10	3	2	0	0 (0 0	0	0	_	1	0	70	1	1	1	0 0	1	8	1	1	0	0		27/05/2003	15/06/2003	15/07/2004	0		0					70	0	3	0
135919	1	24/09/2004 02/02/2005	11/01/1932 23/06/1965		3	2	2	1	4	12 27	6	2	1	8	1 1	0	1	1	0	0	50.8 189.9	0	1	1	1 0	1	10	1	0	1	1		15/08/2004 19/12/2001	14/07/2003 28/01/2004	24/09/2004 02/02/2005	0		0					50.8 45	0	3	0
1111111111 5555555555	0	18/07/2005	15/11/1923		2	2	1	0	3	14	2	2	1	10	1 0	0	0	1	0	0	40.8	1	1	1	0 0	1	8	1	0	0	0		24/03/2006	14/06/2007	18/07/2007	1	04/01/2008	0					40.8	9 n	1	1
1031643	1	29/05/2008	20/12/1945		2	2	1	1	4	15	2	2	0	0 1	0 0	0	0	T .	1	0	85	0	1	1	1 1	1	12	1	1	0	0		20/06/2008	16/11/2007	29/05/2008	0	04/01/2000	0					85	2	4	1
329057	1	15/12/2009	02/12/1940		2	3	2	0	3	12	5	0	1	6 (0 0	0	1	1	0	1	15	1	1	1	0 0	0	0	0	0	0	0	- 1	22/01/2009	10/11/2009	15/12/2009	0		0					25	2	5	0
378832	1	13/05/2009			3	2	1	0	3	15	2	0	1	8	1 1	0	1	1	0	1	58	1	1	1	0 0	0	0	0	0	0	0			08/03/2009	13/05/2009	0		0					85	2	5	0
818122	1	18/11/2010	06/07/1929 17/12/1948		3	3	1	1	4	8 12	2	2	0	0 (0 0	0	0	├	1	0	91.7 63	1	1	1	0 0	0	0	0	0	0	0		31/08/2010 04/02/2010	08/07/2010 21/01/2010	18/11/2010 19/07/2010	1	27/08/2011	0		<u> </u>		-	91.7 63	0	3	0
518145 192159	1	19/07/2010 21/12/2010	01/01/1932		3	3	1	0	3	12 38	1	3	1	12	1 0	0	0	1	0	1	63 10	1	1	1	0 1	0	0	0	0	0	0		04/02/2010 27/02/2009	02/11/2010	19/07/2010 21/12/2010	0		0					63 10	2 n	3	1
1060214	1	09/06/2010	04/08/1945		2	3	1	0	3	15	3	3	1	4	1 0	0	0	1	0	0	3.32	1	1	1	0 1	0	0	0	0	ō	0		25/05/2009	27/04/2010	09/06/2010	0		0					3.2	0	3	0
197218	1	02/12/2009	15/02/1943		2	2	1	1	4	12	2	2	0	0 (0 0	0	0		1	1	88	0	1	1	1 1	1	12	1	1	0	0	1 (02/12/2009	03/06/2009	02/12/2009	0		0					80	2	5	1
1125328	0	07/10/2010	18/04/1936		3	2	0	0	1	8	0	2	0	0 (0 0	0	0	oxdot	0	0	59	0	1	1	0 1	1	4	1	1	0	0		04/11/2009	05/05/2010	07/10/2010	0		0					59	4	_1_	0
960505	0	29/11/2010	05/12/1936		3	0	1	1	4	0	2	0	0	0 (0 0	0	0	1	1	1	13.3	1	1	1	0 1	0	0	0	0	0	0		19/08/2010	17/09/2010	29/11/2010	0		0					13	0	4	0
1100537 16547	1	08/02/2010	04/01/1929 04/04/1940		2	2	0	1	4	10 11	0	0	0	0 1	0 0	0	0	1	1 0	0	65 71	0	1	1	0 1	1	12	0	1	0	1		04/08/2009	02/01/2010	08/02/2010 08/02/2010	0	07/11/2010	0	15/12/2010	1			65 71	0	2	0
700618	1	25/03/2010	22/07/1942		2	3	1	1	4	15	2	3	0	0) n	0	0	\vdash	1	1	78	0	1	1	1 0	1	12	1	1	0	1		17/11/2009	02/01/2010	25/03/2010	1	30/08/2011	1	26/10/2011	1			58	2	3	1
1108637	1	22/03/2010	02/06/1951		2	2	1	1	4	12	2	3	0	0	0 0	0	0		1	0	52	1	1	1	0 1	0	0	0	0	0	0		13/10/2009	12/09/2009	22/03/2010	0		0					50	2	3	0
57641	1	25/11/2010	25/06/1940		2	3	0	0	2	10	0	2	0	0 (0 0	0	0		0	0	341	1	1	1	0 1	0	0	0	0	0	0		24/05/2007	15/09/2010	25/11/2010	1	28/03/2011	0					1051	0	2	1
1116642	1	04/08/2010	01/01/1935		2	2	1	1	4	10	2	2	0	0 (0 0	0	0	_	1	1	49	1	1	1	0 0	0	0	0	0	0	0	_		01/06/2010	04/08/2010	0		0					49	0	4	0
713680 1115692	1	30/04/2010	19/09/1947 28/03/1935		3	3	0	0	2	10 12	0	0	0	0 1	0 0	0	0	1	0	0	8.7 82	1	1	1	0 1	0	0	0	0	0	0		23/01/2009 04/03/2010	14/01/2010	30/04/2010	1	10/10/2011	1	03/11/2011	1			8.3 82	0	2	0
1115692 160865	1	17/07/2010	28/03/1935 09/10/1936		2	3	2	0		37	5	2	1	4	1 1	0	1	0	0	1	1.2	1	1	1	1 0	0	0	0	0	0	0			17/04/2010	17/07/2010	1	24/06/2011	0					1.2	0	3	0
			•			_		_	_		_	_			_		•				-			_						-	_														_	لتسه

NHC				VII Da	tos de la resección l	nepática II:					VIII Q	uimioterapia	adyuvante	e posthe	patectomí	ia:		12	IX Datos	clinicos de afe	ectación extral	nepática:						X Dato	s del seguimie	nto postoperato	rio:			
	1 MHCCF	R Mestacrónicas		2	- MHCCR Sincrónic	as		3 Trata	miento local	adicional	hepatectomía	solo	10 A		un .	tómica	temica	I las MHCCR	s metáslasis iva sistémica	co metástasis va sistémica	epatectomía/ extrahepáticas	de las recidiva sistémica	las metástasis va sistémica	ıstoperatorias	rencionista/ puirúrgica	operatoria	nedia	lica no operada	rostico ca no operada	consulta	ncia	Exitus	medad en consulta	amedad (vivos)
	OSH (MHCCR)	TSH (PVE/PVL/ISS)	TSR (CCR/MHCCR)	OSR (CCR/MHCCR)	OSR-TSH (PVE/PVL/ISS)	RA (MHCCR/CCR)	RA-TSH (PVE/PVL/ISS)	Tto local	Nº MH	Máximo tamaño	1. QT adyuvante post	2. N° de ciclos	3.5 Fu-Fol	Schools 3	5. Imotec.	1 Dockhastis	1. Recidiva sis	2. Concomitancia cor	Localización de la extrahepáticas/recid	4. Fecha del diagnósti extrahepálicas/recid	5. Meses desde 1ª h diagnóstico metástasis	6. Resección metástasis extrahepálicas	7. Fecha resección de extrahepálicas/recidio	1. Complicaciones po	2. Radiología inter- Reintervención c	3. Mortalidad post	4. Estancia n	5. Nueva recidiva hepá	6. Fecha diagr nueva recidiva hepálik	7. Fecha úllima	8. Supervive	9. Fecha del I	10. Paciente libre de enfen	11. Fecha libres de enf
30383	0	0	0	1	0	0	0	0			1	4	1 1	(0 0) (0							0	0	0	13	0		01/08/2012	1		1	01/08/2012
189806	0	0	1	0	0	0	0	0			1	8	1 1	(0 1	_	1	0	0	26/10/2011		0		0	0	0	8	0	26/10/2011	01/08/2012	1		0	26/10/2011
226174 1128342	0	0	0	0	0	0	0	0			1	8	1 1	(0 0) (0	-+				_		0	0	0	6	0		01/08/2012	1	$\overline{}$	1	01/08/2012
1069512	1	0	0	0	0	0	0	0			1	6	1 1	(0 0) (0							0	0	0	12	0		01/08/2012	1		0	20/05/2009
887333	1	0	0	0	0	0	0	0			1		1 1	Ť	0 0	_	Ů							0	0	0	46	0		01/08/2012	1		1	01/08/2012
409293 769304	0	0	0	0	0	0	0	0			1	18	1 0	_	1 0		1	0	0	19/06/2008 20/11/2010		0	11/08/2011	0	0	0	8	1	19/06/2008	20/12/2008 01/08/2012	0	20/12/2008	0	20/11/2010
769304 493296	1	0	0	0	0	0	0	0			1	8	1 1	-	0 0	+	1	0	0	19/12/2008		1	18/02/2009	0	0	0	7	1		01/08/2012	1	\longrightarrow	0	19/12/2008
159066	1	0	0	0	0	0	0	0			1	8	1 0	(0 0) (0							2	1	0	15	0		01/08/2012	1		0	05/11/2010
1055127	1	0	0	0	0	0	0	0			1	4	1 1	_	0 0	_	0	_						2	1	0	21	0		01/08/2012	1		1	01/08/2012
1043309 559992	1	0	0	0	0	0	0	0			1	12	1 1	Ť	0 0) (0	1	15/12/2009		0		1	0	0	14	0		17/12/2011 01/08/2012	0	17/12/2011	0	01/08/2012
1002699	1	0	0	0	0	0	0	0			1	4	1 0		0 0) (Ŭ							0	0	0	7	0		01/08/2012	1	-	1	01/08/2012
552960	1	0	0	0	0	0	0	0			1	12	1 1	(0 0) (0							1	0	0	8	0	16/02/2009	23/04/2009	0	23/04/2009	0	
204335	0	0	0	0	0	1	0	0			1	6	1 0	_	0 1		_							0	0	0	10	0		01/08/2012	1		1	01/08/2012
1095065 1093641	1	0	0	0	0	0	0	1	2	5	1	6	1 1	- (0 0		0	-						0	0	0	5	0		01/08/2012	1	$\overline{}$	1	01/08/2012
927677	0	0	0	1	0	0	0	0			1	5	1 1	(0 1		0							0	0	0	8	1	02/02/2012	01/08/2012	1		0	04/10/2011
187889	0	0	1	0	0	0	0	0			1	12	1 1	(0 0	_	_							1	0	0	6	0		15/05/2012	0	15/05/2012	0	
1095191	0	0	1	0	0	0	0	0			1	6	1 1	(0 0	_	0	+				_		1	0	0	22	0		20/05/2012	0	20/05/2012	0	
1081432 293578	0	0	1	0	0	0	0	0			1	5	1 1		0 0) (0	-						1	0	0	12	1	02/01/2012	01/08/2012	1	-	0	01/08/2012
24232	0	0	1	0	0	0	0	0			1	4	1 1	(0 1	(0							0	0	0	9	0		01/08/2012	1		1	01/08/2012
262261	0	0	1	0	0	0	0	0			1	Ü	1 0	_	1 0	_	_	0	5	28/03/2008		1	07/05/2008	0	0	0	8	0		01/08/2012	1		0	28/03/2008
387385 476805	1 0	0	0	0	0	0	0	0			0	0	0 0	(0 0	_	_	0	0	04/11/2004		1	30/11/2004	0	0	0	8 2E	0		14/05/2012 01/08/2012	0	14/05/2012	0	01/08/2012
670816	0	0	1	0	0	0	0	0			1	2	1 0	(0							0	0	0	8	1		16/05/2005	0	16/05/2005	0	01/06/2012
135919	0	0	1	0	0	0	0	0			0	0	0 0	(0 0) (0							0	0	0	8	0		12/05/2007	0	12/05/2007	0	
1111111111	1	0	0	0	0	0	0	0			1	6	1 1	(0 0	_	1	0	5	04/08/2005		1	04/08/2005	1	0	0	15	0		07/06/2006	0	07/06/2006	0	
555555555 1031643	0	0	0	0	0	0	0	1 0	1	36	0	10 0	1 1	_	0 0	_	0	0	1	04/01/2008		0		0 n	0	0	19 7	1 0	04/01/2008	02/02/2009	0	02/02/2009	0	
329057	1	0	0	0	0	0	0	0			1	_	1 1	_	1 0	_	0							0	0	0	9	0		01/08/2012	1		1	01/08/2012
378832	1	0	0	0	0	0	0	0			0	0	0 0	_	0 0	_	0							2	0	1	1	0		14/05/2009	0	14/05/2009	0	
818122 518145	0	0	1	0	0	0	0	1 0	1	16	1	6	1 0	(0 0) (0			20/05/2011		0		0	0	0	9 58	1	27/08/2011	01/08/2012	1		0	27/08/2011
192159	1	0	0	0	0	0	0	0			0	0	0 0	-	0 0		1	0	0	17/06/2011		0		0	0	0	8	0		01/08/2012	1	$\overline{}$	0	17/06/2011
1060214	1	0	0	0	0	0	0	0			1	8	1 1	(0 0) (0							1	0	0	12	0		01/08/2012	1		1	01/08/2012
197218	0	0	0	0	1	0	0	0			1	6	1 1	_	0 0	_	_							0	0	0	8	0		01/08/2012	1	$\overline{}$	1	01/08/2012
1125328 960505	1 0	0	0	0	0	0	0	0			0	0	0 0		0 0	Ť	0	+						2	0	1 0	5 12	0		12/10/2010 01/08/2012	0	12/10/2010	0	01/08/2012
1100537	0	0	1	0	0	0	0	0			1	6	1 1		0 0	_	0							0	0	0	8	0		01/08/2012	1	$\overline{}$	1	01/08/2012
16547	1	0	0	0	0	0	0	0			1	10	1 0	(1	1	0	12/12/2008		0		0	0	0	11	1	26/05/2011	15/03/2012	0	15/03/2012	0	
700618	0	0	1	0	0	0	0	0			1	6	1 1	Ť	0 0	_	0	\perp						0	0	0	9	0		01/08/2012	1	\Box	0	30/08/2011
1108637 57641	0	0	1	0	0	0	0	0			1	6	1 1		0 0	1	0	0		20/01/2011		1	11/02/2011	0	0	0	12	0	28/03/2011	01/08/2012	1		1	01/08/2012 20/01/2011
1116642	0	0	1	0	0	0	0	0			1	6	1 1	(0 0		0	U	Э	20/01/2011		-	11/02/2011	0	0	0	12	0	20/03/2011	01/08/2012	1	$\overline{}$	1	01/08/2012
713680	1	0	0	0	0	0	0	0			1	8	1 1	(0 0	1	1	0	0	20/02/2011		1	31/05/2011	0	0	0	9	0		01/08/2012	1		0	20/02/2011
1115692 160865	0	0	1 0	0	0	0	0	0			1	6	1 1	(0 0) (0	4				_		0	0	0	7	0	24/06/2011	01/08/2012	1		1 0	01/08/2012 24/06/2011
160865	1	Ű	Ű	Ü	U	U	0	U			- 1	У	1 0	1	1	(U							Ü	Ű	Ü	8	Ú	24/06/2011	U 1/U8/2012	I		U	24/06/2011

NHC	I Datos de filiación del paciente:						II Datos del cáncer colorrectal inicial:							III Quimioterapia adyuvante postcolectomia:							IV Datos del diagnóstico de las metástasis hepáticas:								eoadyuva	ante prehepat	ectomía:	VI Datos de la resección hepática I:														
		itectomía	miento		,A	1. Clas	sificación	TNM	7. Y	s resecados	faticos atizados	colorrectal	colectomía	25	00			inal	ad	ón	óstico	inicial	nal	00	2	hepatectomía	SC		01	u	100	inal	olectomía clal (CCR)	nóstico áticas (MH)	itectomía	áfica	nóstico seguimiento	omía	alectomía	omías	mía/diagnóstico ctomía)	lomía/diagnóstico lica	ratorio	ión de sangre	secados	t0/R1
	1. Sexo	3. Fecha de la hepa	3. Fecha de Naci	4. Edad	5. Riesgo AS	Т	N	М	2. Estadio Co	3. Nº nódulos linfático	4. Nº nódulos lin resecados metast	5. Localización tumor	1. QT adyuvante posi	2. N° de ciclos	4. Oxaliplati	5. Finoteca	6.010s	7. Resultado I	1. Sincronicik	2. Localizaci	3. CEA al diagn	4. Resecabilidad	5. TC abdom	6. TC lorádi	7. RM 8. PET/PET-TC	1. QT neoadyuvante pre	2. N° de ciclos	3.5 Fu-Fol	4. Oxaliplati	5. Finoleca	6. Olros	7. Resultado	Fecha de la colo del cancer colorrect	Fecha del diagnóstico de las metástasis hepáticas	3. Fecha de la hepa	4. Recidiva hep	5. Fecha del diagn recidiva hepática/úttimo.	6. Rehepatect	7. Fecha de la rehep	8. N° Rehepated	9. Meses desde la colecto de las MH (hepate	10. Meses desde la hepatec recidiva hepá	11. CEA preope	12. Unidades de transfur	13. N° segmentos n	14. Resección F
126960	1	06/10/2010	29/09/1932		2	4	1	0	2	12	2	2	0	0 0	0	0	0		0	0	56	1	1	1	0 0	0	0	0	0	0	0		11/06/2009	10/09/2010	06/10/2010	0		0				Ξ	56	0	_	
681993	1	17/03/2010	17/11/1939		2	3	1	1	4	8	2	1	0	0 0	0	0	0	H	1		46.5	1	1	1	0 1	0	0	0	0	0	0		14/12/2009	24/01/2010	17/03/2010	0		0				1	46.5	0	2	0
573988	0	24/01/2011	03/09/1973		2	3	0	1	4	4	0	2	0	0 0	0	0	0		1		165	0	1	1	0 0	1	9	1	1	0	1		24/01/2011	05/04/2010	24/01/2011	0		0					2.8	2	3	0
58541	0	03/02/2011	27/09/1934		2	3	0	0	2	15	0	3	1	6 (0	0	1	1	0	_	59	0	1	1	0 0	1	10	1	1	0	1 .		26/04/2009	21/01/2010	03/02/2011	0		0				1	2.3	0	3	0
222914 486590	1	24/02/2011	21/01/1939		2	3	2	1	4	13 8	0	3	0	0 0	0	0	0	H	1		63 84	0	1	1	0 0	1	12	1	1	0	1 (24/02/2011 06/07/2010	04/09/2010	24/02/2011 31/03/2011	1	05/08/2011	0	21/09/2011	1		1	10.3	2	2	0
671465	0	31/03/2011	18/12/1951		2	3	0	1	4	16	0	0	0	0 0	_	0	0		1		81	1	1	1	0 0	0	0	0	0	0	0			04/02/2011	31/03/2011	0		0					4.3 81	0	5	1
728829	1	06/05/2011	21/04/1947		2	4	2	1	4	8	5	2	0	0 0	0	0	0		1	1	78	0	1	1	0 0	1	8	1	1	0	1		10/12/2010	05/09/2010	06/05/2011	0		0					5.3	0	2	0
333333333	1	09/05/2011	28/05/1950		2	3	2	0	3	15	6	3	1	6 1	1	0	1	1	0	Ů	52	1	1	1	0 0	0	0	0	0	0	0		03/06/2010	04/04/2011	09/05/2011	0		0					52	0	2	0
1084445	0	18/05/2011 17/06/2011	07/04/1951		2	4	1	1	4	12 10	2	2	0	0 0	0	0	0	H	1	_	31.1	1	1	1	0 1	0	0	0	0	·	0			25/02/2011 15/05/2011	18/05/2011 17/06/2011	0		0				1	51 38	2	3	0
593851 1106585	1	17/06/2011	02/08/1961		3	3	0	1	4	10 20	0	2	0	12 1	1	0	0	1	1	ů	35 7.9	1	1	1	0 0	0	0	0	0	0	0		17/06/2011 06/04/2010	20/06/2011	17/06/2011 22/09/2011	0		0				1	38 7.9	4	1	0
1145346	1	13/06/2011			3	3	2	0	3	18	6	2	1	8 1	1	0	0	0	0	_	53	1	1	1	1 1	0	0	0	0	0	0			15/03/2011	13/06/2011	0		0					53	2	1	1
180707	0	22/06/2011	29/07/1959		2	3	2	0	3	10	5	0	1	12 1	1	0	0	1	0	0	74	1	1	1	0 1	0	0	0	0	0	0		14/11/2008	31/03/2011	22/06/2011	0		0					74	0	2	0
624607	0	29/06/2011	07/03/1954		2	3	1	1	4	8	2	2	0	0 0) 0	0	0		1	_	13.2	0	1	1	1 0	1	6	1	1	0	0		29/06/2011	25/03/2011	29/06/2011	0		0					13.2	0	3	0
803885	1	06/07/2011	14/06/1961		2	3	0	1	4	17	0	3	0	0 0	0	0	0	Ш	1	_	161	1	1	1	0 0	0	0	0	0	0	0		19/05/2011	21/06/2011	06/07/2011	0		0					161	0	1	0
658702 1149847	0	31/07/2011 04/08/2011	02/02/1960 13/09/1957		2	3	1	0	3	8	2	3	1 0	8 1 0 0	1	0	1	1	0	ů	85 56	1	1	1	0 0	0	12	0	0	0	0		12/01/2010 04/08/2011	04/06/2011 20/03/2011	31/07/2011 04/08/2011	0		0				1	85 2.3	0	1	0
1153801	0	14/09/2011	28/09/1958		2	2	1	1	4	10	1	2	0	0 0	0	0	0	Н	1	1	38	1	1	1	0 0	0	0	0	0	0	0		14/09/2011	22/06/2011	14/09/2011	0		0				1	2.8	1	4	1
41727	0	23/09/2011			3	3	2	1	4	12	5	0	0	0 0	0	0	0		1	0	58	1	1	1	0 0	0	0	0	0	0	0			06/08/2011	23/09/2011	0		0					58	0	1	1
1009305	0	28/09/2011	08/03/1950		2	3	2	1	4	14	12	0	0	0 0	0	0	0		1		33	1	1	1	0 0	0	0	0	0	0	0		20/07/2011	20/07/2011	28/09/2011	0		0					52	0	2	0
573572	0	03/10/2011	19/05/1946		2	2	1	1	4	18	2	2	0	0 0	0	0	0		1		105	0	1	1	0 0	1	12	1	1	0	0		30/11/2011	17/01/2011	03/10/2011	0		0				1	105	7	4	1
646322 1133235	0	05/10/2011	04/01/1963 20/08/1954		2	2	0	1	4	5	0	2	0	0 0	0	0	0	H	1	_	83 53	0	1	1	0 0	1	12	1	1	0	1 .			29/03/2011 04/11/2010	05/10/2011 10/10/2011	0		0				1	83 53	0	4	0
303106	0	19/10/2011	18/02/1943		2	3	2	1	4	12	5	0	0	0 0	0	0	0	H	1		1300	0	1	1	0 0	1	12	1	1	1	0			04/02/2011	19/10/2011	0		0					48	0	3	0
165413	1	20/10/2011	04/09/1951		2							3	0	0 0	0	0	0		1		1.4	0	1	1	1 1	1	5	1	1	0	1	1		15/08/2011	20/10/2011	0		0					1.4	1	4	0
305602	1	24/10/2011	25/04/1937		2	3	0	1	4	8	0	2	0	0 0	0	0	0		1	_	5.99	0	1	1	0 1	1	11	0	0	0	1			20/07/2011	24/10/2011	0		0					6.6	0	3	0
99999999	1	01/11/2005	18/08/1945		2	3	1	0	3	18	2	0	1	6 1	0	1	0	Ш	0	_	71	1	1	1	0 0	0	0	0	0	0	0		28/06/2004	01/10/2005	01/11/2005	0		0				<u> </u>	71	0	2	0
192615 426360	1	31/12/2011 25/01/2012	20/04/1948		2	3	1	1	4	18 14	3	2	0	0 0	0	0	0	Н	1	_	2.3 45	0	1	1	0 1	1	12	1	1	1	0 .		31/12/2011 08/05/2011	30/10/2011	31/12/2011 25/01/2012	0		0				 	2.3	2	2	0
426360 279324	1	02/02/2012	27/04/1934		2	3	0	1	4	15	0	2	0	0 0	0	0	0	H	1	_	58	0	1	1	0 0	+	12	1	1	0	0		09/09/2011	09/09/2011	02/02/2012	0		0					20.8 58	0	2	0
412740	1	30/04/2012	18/04/1942		2	2	0	0	1	10	0	2	0	0 0	0	0	0		0	_	58	1	1	1	0 0	0	0	0	0	0	0		02/10/2010	20/02/2012	30/04/2012	0		0					58	0	2	0
1030996	0	06/03/2012	07/07/1963		3	4	2	1	4	12	5	3	0	0 0	0	0	0		1	_	85	0	1	1	0 0	1	12	1	1	0	0	1 (04/10/2011	16/11/2011	06/03/2012	0		0					2.3	8	5	0
525995	1	05/06/2012			2	3	2	1		17	4	0	0	0 0	0	0	0	Щ	1		17.6	1	1	1	0 1	0	0	0	0	0	0	(05/06/2012	18/05/2012	05/06/2012	0		0		<u> </u>			17.6	0	3	0
1174784 1174039	1	25/06/2012 06/06/2012	08/03/1957		2	,	2	1	4	22	11	3	0	0 0	0	0	0	\vdash	1 0		189 128	0	1	1	0 1	1	12	1	1 0	0	1 '	1 ,	09/08/2010	15/12/2011	25/06/2012 06/06/2012	0		0		\vdash			15 128	0	4	1
1174039	1	12/06/2012	12/06/1950		2	3	1	1	4	14	2	о 0	0	0 0	, U	0	0	Н	1	_	182	1	1	1	0 1	0	0	0	0	0	0			15/042012	12/06/2012	0		0					182	2	5	1
310063	_1_	07/06/2012	21/02/1945		2			1	4			2	0	0 0	0	0	0		1		1660	0	1	1	1 0	1	6	1	1	0	1	1_		20/01/2012	07/06/2012	0		0					3,3	0	4	0
703281	1	11/07/2012	01/10/1939		2	4	2	1	4	16	4	2	0	0 0	0	0	0		1	_	187	0	1	1	0 0	1	5	1	1	0	1	1 3	31/01/2012	26/01/2012	07/07/3825	0		0					4,2	0	4	0
517809	0	12/07/2012	22/08/1967		2			1	4	_		0	0	0 0	0	0	0	Ш	1	_	6000	0	1	1	0 1	1	8	1	1	0	1 '	1		15/11/2011	12/07/2012	0		0				-	142	2	5	0
105845	0	10/07/2012	21/06/1952 25/08/1932		2	3	2	1	2	20	9	2	0	0 0	0	0	0	Н	0	_	121 21	1	1	1	0 0	0	0	0	0	0	0			04/06/2012 24/05/2012	10/07/2012 09/07/2012	0		0					121 21	2	2	0
1175487 302267	1 n	18/07/2012	25/08/1932 14/12/1951		3	3 4	1	1	4	20	U	1	0	0 0	0	0 n	0	\vdash	1		21 325	0	1	+	0 1	1	6	1	1	0	1 .		13/08/2009 18/07/2012	02/03/2012	18/07/2012	n		0					21 11,6	2	1	0
1176333	0	19/07/2012	26/03/1937		2			1	4			3	0	0 0	0	0	0		1		59	0	1	1	1 0	1	4	1	1	0	1	1		15/02/2012	19/07/2012	0		0					13	0	3	0
111111	1	01/06/2005	17/12/1948		2	2	1	0	3	12	2	0	1	6 1	1	0	0		0	0	54	1	1	1	0 0	0	0	0	0	0	0		29/01/2004	01/05/2005	01/06/2005	0		0					54	0	2	0
22222	1	01/07/2005	01/01/1932		3	3	0	0	2	10	0	0	1	6 1	1	0	1	ш	0	ů	87	1	1	1	0 1	0	0	0	0	0	0		09/01/2004	01/06/2005	01/07/2005	0		0					87	0	1	0
333333	1	01/08/2005	04/08/1945		2	2	0	0	1	8	0	0	0	0 0	0	0	0	Н	0	_	69	1	1	1	1 0	0	0	0	0	0	0	_		01/07/2005	01/08/2005	0		0				-	69	0	3	0
4444444 5555555	1	01/09/2005	15/02/1943 18/04/1936		2	3	1	0	3	9 15	3	0	1	6 1	1	1	0	\vdash	0	_	59 65	1	1	1	0 1	0	0	0	0	0	0		02/02/2004 18/10/2004	01/08/2005	01/09/2005	0		0					59 65	0	2	0
6666666	1	01/10/2005			2	3	1	0	3	18	2	0	1	6 1	0	1	0	М	0	_	71	1	1	1	0 0	0	0	0	0	0	0			01/10/2005	01/11/2005	0		0					71	0	2	0
																																													_	الس

NHC				VIII Q	VIII Quimioterapia adyuvante posthepatectomia:							IX Datos	X - Datos del seguimiento postoperatorio:																					
	1 MHCC	R Mestacrónicas		2	3 Tratamiento local adicional			hepalectomía	ilos	ol	ino	an		lémica	n las MHCCR	s melástasis va sistémica	ico metástasis iva sistémica	epatectomia/ extrahepáticas	de las sirecidiva sistémica	las metástasis va sistémica	stoperatorias	rencionista/ puirdrgica	operatoria	nedia	lica no operada	róstico ca no operada	consulta	ncia	exitus	medad en consulta	ermedad (vivos)			
	OSH (MHCCR)	TSH (PVE/PVL/ISS)	TSR (CCRMHCCR)	OSR (CCR/MHCCR)	OSR-TSH (PVE/PVL/ISS)	RA (MHCCR/CCR)	RA-TSH (PVE/PVL/ISS)	Tto local	N° MH	Máximo tamaño	1. QT adyuvante pos	2. N° de ci	3.5 Fu-Fol	4. Oxalipla	5. Irinoted	6. Otros	1. Recidiva sis	2. Concomitancia co	Localización de la extrahepáticas/recic	4. Fecha del diagnóst extrahepáticas/recio	5. Meses desde 1ª h diagnóstico metástasis	6. Resección melástasis extrahepálicas	7. Fecha resección de extrahepálicas/recio	1. Complicaciones p	2. Radiología inter Reintervención o	3. Mortalidad pos	4. Estancia r	5. Nueva recidiva hepá	6. Fecha diag nueva recidiva hepáli	7. Fechaullima	8. Supervivo	9. Fecha del	10. Paciente libre de enfer	11. Fecha libres de enf
126960	1	0	0	0	0	0	0	0			0	0	0	0	0	0	0							0	0	0	8	0		01/08/2012	1		1	01/08/2012
681993	0	0	1	0	0	0	0	0		18	1	6	1	1 0	0	0	0			05/04/0010			0.4/00/1004.4	0	0	0	8	0		01/08/2012	1	—	1	01/08/2012
573988 58541	0	0	0	0	0	0	0	0	1	18	1	6	1	1	0	1	1	0	0	05/04/2010 04/09/2011		1	24/03/2011 21/10/2011	0	0	0	18 5	0		01/08/2012	1	$\overline{}$	0	01/08/2012
222914	0	0	0	1	0	0	0	0			1	4	1	1	0	0	0							0	0	0	9	0		01/08/2012	1		0	05/08/2011
486590 671465	0	0	1	0	0	0	0	0	2	16	1	8	1	1	0	0	0							0	0	0	13	0		01/08/2012	1	\vdash	1	01/08/2012
728829	0	0	1	0	0	0	0	0			1	6	1	1	0	0	0							2	0	0	12	0		01/08/2012	1		1	01/08/2012
3333333333 1084445	0	0	0	0	0	0	0	0			1	8 10	1	1	0	0	0							0	0	0	12	0		01/08/2012	1	\vdash	1	01/08/2012
593851	0	0	0	1	0	0	0	0			1	6	1	1	1	0	0							2	0	0	15	0		01/08/2012	1		1	01/08/2012
1106585	1	0	0	0	0	0	0	0			1	4	1	1 0	0	0	0					_		0	0	0	6	0		01/08/2012	1		1	01/08/2012
1145346 180707	1	0	0	0	0	0	0	0			1	10	1	1	0	0	0							0	0	0	6	0		01/08/2012	1		1	01/08/2012
624607	0	0	0	1	0	0	0	0			1	8	1	1	0	0	0							0	0	0	7	0		01/08/2012	1		1	01/08/2012
803885 658702	0	0	1	0	0	0	0	0			1	12	1	1	0	0	1	1	0	04/06/2011		1	15/09/2011	0	0	0	8	0		01/08/2012	1	\vdash	1	01/08/2012 01/08/2012
1149847	0	0	0	1	0	0	0	0			1	8	1	1	0	0	1	1	0	20/03/2011		1	25/09/2011	2	0	0	26	0		01/08/2012	1		1	01/08/2012
1153801 41727	0	0	0	1	0	0	0	0			1	10 12	1	1	0	0	0							0	0	0	6	0		01/08/2012	1		1	01/08/2012
1009305	0	0	1	0	0	0	0	0			1	8	1	1	0	0	0							0	0	0	7	0		01/08/2012	1		1	01/08/2012
573572	0	0	0	0	0	1	0	0			1	6	1	1	0	0	0	_					06/03/2012	1	0	0	9	0		01/08/2012	1	<u> </u>	1	01/08/2012
646322 1133235	0	0	0	0	0	1	0	0			1	8	1	1	0	0	0		0	01/08/2012		<u> </u>	06/03/2012	2	0	0	25	0		01/08/2012	1	$\overline{}$	1	01/08/2012
303106	0	0	0	0	0	1	0	0			1	8	1	1	1	1	1	1	0	04/02/2011		1	01/12/2011	0	0	0	12	0		01/08/2012	1		1	01/08/2012
165413 305602	0	0	0	0	0	0	0	0			0	0	0	0	0	0	0							2 0	0	1 0	21 13	0		11/11/2011 01/08/2012	0	11/11/2011	0	01/08/2012
99999999	1	0	0	0	0	0	0	0			1	4	1	1	0	0	0							0	0	0	9	0		01/08/2012	1		1	01/08/2012
192615	0	0	0	1	0	0	0	0		-	1	6	1	1	0	0	0					_	-	0	2	0	21	0		01/08/2012 28/02/2012	1	28/02/2012	1	01/08/2012
426360 279324	0	0	1	0	0	0	0	0			1	8	1	1	0	1	0							0	0	0	8	0		01/08/2012	1	20/02/2012	1	01/08/2012
412740	1	0	0	0	0	0	0	0			1	6	1	1	0	0	0							0	0	0	6	0		01/08/2012	1		1	01/08/2012
1030996 525995	0	0	0	0	0	0	0	0			0	0	0	0	0	0	0							2	2	1 0	8	0		01/03/2012	1	07/03/2012	0	01/08/2012
1174784	0	0	0	0	0	0	1	0									0							2	1	0	17	0		01/08/2012	1		1	01/08/2012
1174039 1174059	1 0	0	0	0	0	0	0	0									0					_	-	1	0	0	13	0		01/08/2012	1		1	01/08/2012
310063	0	0	0	0	0	1	0	0									0							0	0	0	7	0		01/08/2012	1		1	01/08/2012
703281	0	0	1 0	0	0	0	0	0									1	1	1	26/01/2012		0		1	0	0	9	0		01/08/2012	1		1	01/08/2012
517809 105845	0	0	0	1	0	0	0	0									0							0	0	0	10	0		01/08/2012	1		+	01/08/2012
1175487	1	0	0	0	0	0	0	0			0	0	0	0	0	0	0							2	2	1	3	0		12/07/2012	0	12/07/2012		
302267 1176333	0	0	0	1 0	0	0	0	0			H	\vdash					0					_		0	0	0	7 8	0		01/08/2012	1		1	01/08/2012
111111	1	0	0	0	0	0	0	0			1	8	1	1	0	0	0							0	0	0	9	0		01/08/2012	1		1	01/08/2012
22222 333333	1	0	0	0	0	0	0	0			1	10	1	1	1	0	0					\vdash		0	0	0	8	0		01/08/2012	1	$\vdash \vdash$	1	01/08/2012 01/08/2012
4444444	1	0	0	0	0	0	0	0			1	6	1	1	1	0	0							0	0	0	8	0		01/08/2012	1		1	01/08/2012
555555 666666	1	0	0	0	0	0	0	0			1	8	1	1	1	1	0							0	0	0	6	0		01/08/2012	1		1	01/08/2012 01/08/2012
666666	1	0	0	0	0	L 0	0	0			1	4	1	1	Ű	0	0							0	0	0	9	0		01/08/2012	1		1	U1/U8/2012

ANEXO VII

ANEXO FOTOGRÁFICO

FOTOGRAFÍAS 1-2.- Ecografía Intraoperatoria. Imagen superior: Ecógrafo Panther® 2002. Advanced Diagnostic Imaging. Class I, Type B. B-K Medical®. **Imagen inferior:** Terminal en "T" de ecografía intraoperatoria con sonda multifrecuencia de 5 a 7.5 MHz.



Fuente: Unidad de Cirugía Hepatobiliopancreática. Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. España.



Fuente: Unidad de Cirugía Hepatobiliopancreática. Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. España.

FOTOGRAFÍAS 3-4.- Disección y Hemostasia del Parénquima: Bisturí Ultrsónico Cavitron[®] CUSA ExcelTM 36 KHz. Prim[®] S.A. Valleylab[®] y Sistema de Coagulación Monopolar Tissuelink Disecting[®] Sealer Simply Better Surgery. Tissuelink Medical[®] Inc.

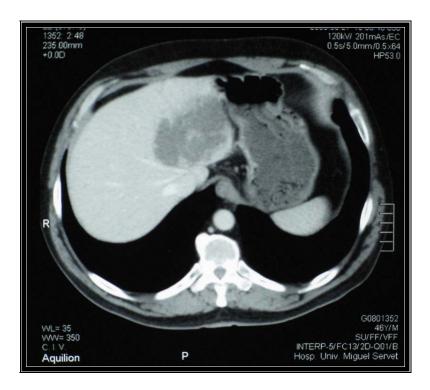


Fuente: Unidad de Cirugía Hepatobiliopancreática. Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. España.

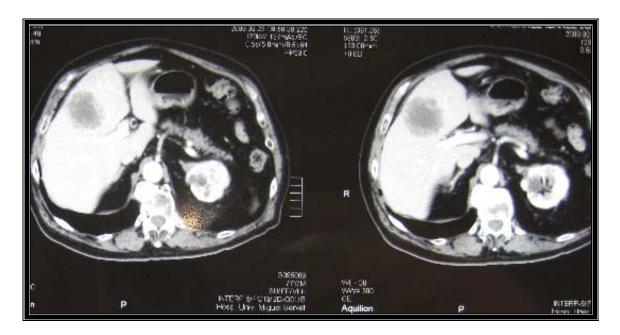


Fuente: Unidad de Cirugía Hepatobiliopancreática. Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. España.

FOTOGRAFÍAS 5-6.- Imagen superior: Metástasis hepática colorrectal en segmentos II y IVa inavade vena suprahepática izquierda y que contacta con la vena suprahepática media. **Imagen inferior:** Metástasis en segmento V.

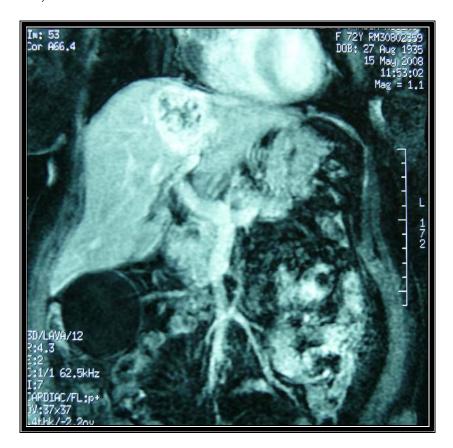


Fuente: Servicio de Radiodiagnóstico. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. España.



Fuente: Servicio de Radiodiagnóstico. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. España.

FOTOGRAFÍAS 7-8.- MHCCR en segmento IV que desplaza y deforma vena suprahepática media situada entre suprahepáticas izquierda y media (**Imagen superior:** corte coronal; **Imagen inferior:** corte axial).



Fuente: Servicio de Radiodiagnóstico. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. España.



FOTOGRAFÍAS 9-10.- Imágenes radiológicas de la ColangioRM: Corte axial (imagen superior) y coronal (imagen inferior) donde aprecia una MHCCR de 8 cm. en el segmento V.



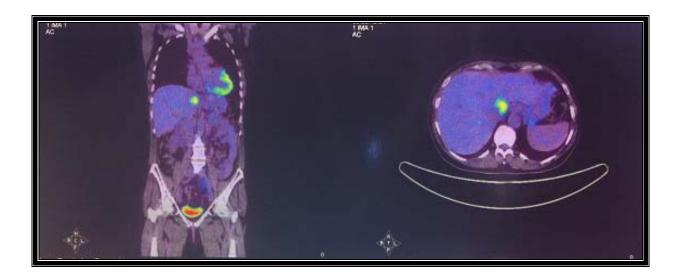
Fuente: Servicio de Radiodiagnóstico. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. España.



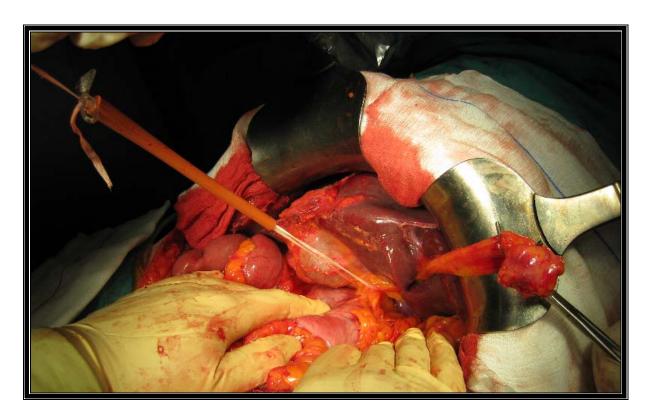
FOTOGRAFÍAS 11-12.- Imágenes radiológicas donde se puede apreciar la lesión hipodensa en el segmento I. Corte axial de la TC (imagen superior) y del PET-TC (imagen inferior) cortes coronal y axial de la PET-TC.



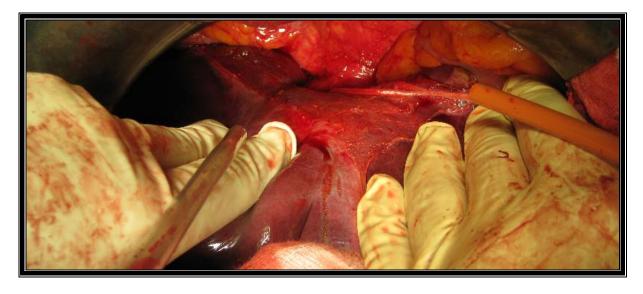
Fuente: Servicio de Radiodiagnóstico. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. España.



FOTOGRAFÍAS 13-14.- Imagen superior: Control de pedículo hepático (permite maniobra de Pringle). **Imagen inferior:** control de las venas suprahepáticas (vena suprahepática media).

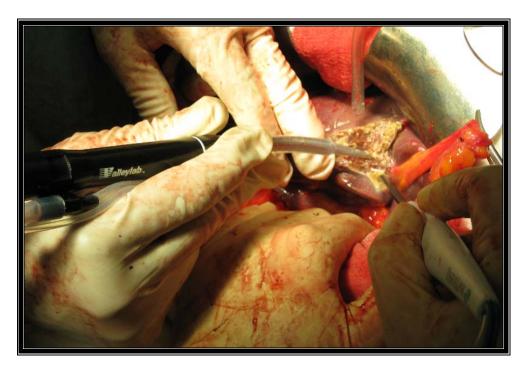


Fuente: Unidad de Cirugía Hepatobiliopancreática. Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. España.

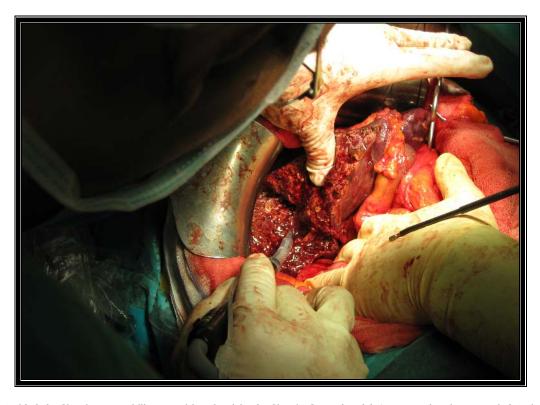


Fuente: Unidad de Cirugía Hepatobiliopancreática. Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. España.

FOTOGRAFÍAS 15-16.- Disección y Hemostasia del Parénquima: Bisturí Ultrsónico Cavitron[®] CUSA ExcelTM 36 KHZ. Prim[®] S.A. Valleylab[®] y Sistema de Coagulación Monopolar Tissuelink Disecting[®] Sealer Simply Better Surgery. Tissuelink Medical[®]Inc.

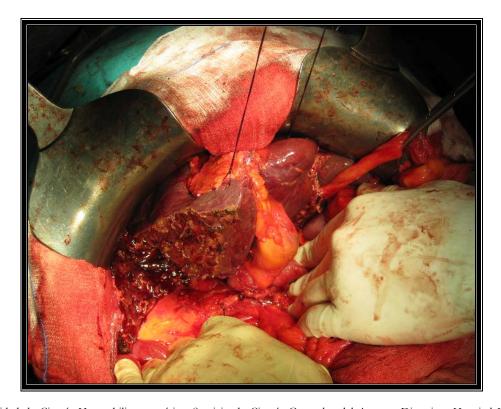


Fuente: Unidad de Cirugía Hepatobiliopancreática. Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. España.



Fuente: Unidad de Cirugía Hepatobiliopancreática. Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. España.

FOTOGRAFÍA 17-18.- Imagen superior: Imagen del acto operatorio de una mesohepatectomía (segmentectomías IVa-b, V y VIII). **Imagen inferior:** Reparación de rama posterior de vena porta derecha.



Fuente: Unidad de Cirugía Hepatobiliopancreática. Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. España.



Fuente: Unidad de Cirugía Hepatobiliopancreática. Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. España.

FOTOGRAFÍAS 19-20.- Imagen superior: Detalle del lecho correspondiente a la exéresis del lóbulo caudado (segmento I). Obsérvense los clips sobre la superficie de la VCI correspondientes a las ramas venosas del segmento I. **Imagen inferior:** Lecho hepático tras la resección del segmento VII.



Fuente: Unidad de Cirugía Hepatobiliopancreática. Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. España.



Fuente: Unidad de Cirugía Hepatobiliopancreática. Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. España.

FOTOGRAFÍAS 21-22.- Imagen superior: Imagen del acto operatorio de una hepatectomía derecha ampliada al segmento IV tras la transección del parénquima. **Imagen inferior:** Detalle del remanente hepático (segmentos I, II y III) tras la hepatectomía ampliada al segmento IV.

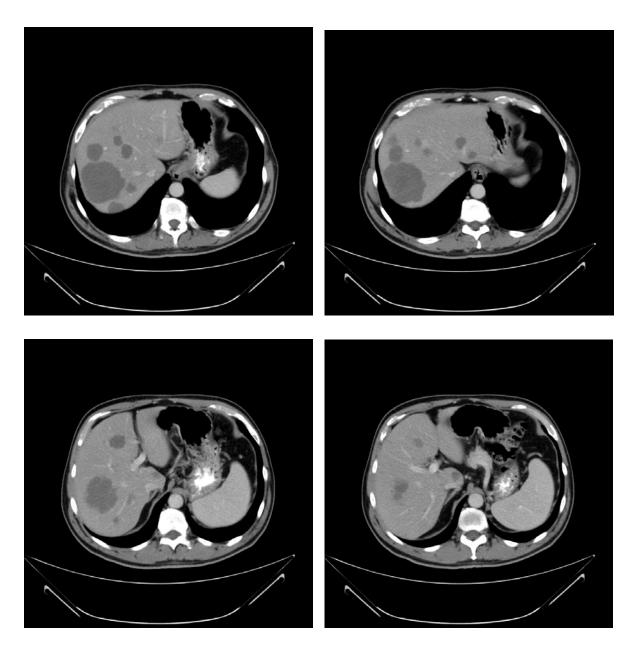


Fuente: Unidad de Cirugía Hepatobiliopancreática. Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. España.



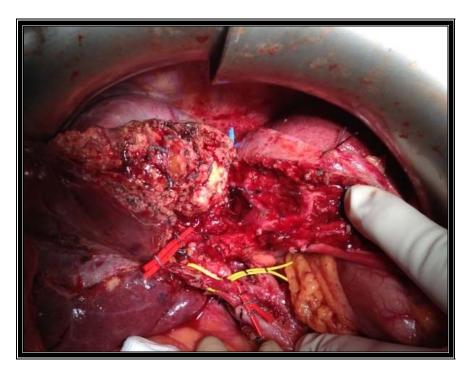
Fuente: Unidad de Cirugía Hepatobiliopancreática. Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. España.

FOTOGRAFÍAS 23-24.- Imágenes radiológicas de la TC tras la QT neoadyuvante: Cortes axiales donde se pueden apreciar las MHCCR bilaterales con respuesta prácticamente completa a los ciclos basados en Bevacizumab empleando los criterios que comparan la respuesta morfológica con la patológica.

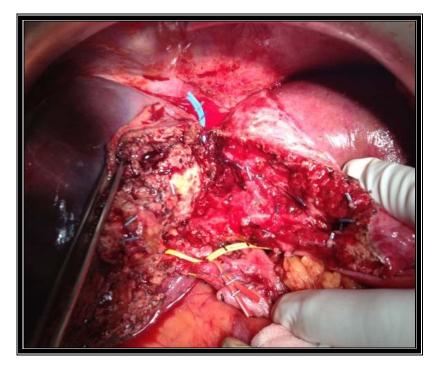


Fuente: Servicio de Radiodiagnóstico. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. España.

FOTOGRAFÍAS 25-26.- Imágenes del primer acto operatorio en una bipartición hepática en una hepatectomía en dos tiempos combinada con una oclusión portal como técnica de hipertrofia hepática: Tras la transección hepática se colocan vessel-loops en la VSH derecha (no visible), VSH media (azul), arteria hepática derecha en el hilio hepático (rojo), arteria hepática derecha anterior (rojo) y vía biliar derecha (amarillo).

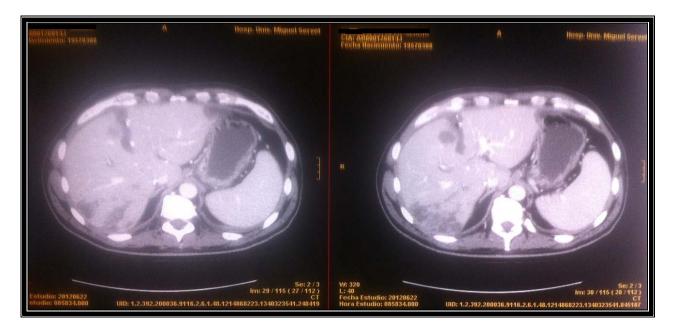


Fuente: Unidad de Cirugía Hepatobiliopancreática. Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. España.



Fuente: Unidad de Cirugía Hepatobiliopancreática. Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. España.

FOTOGRAFÍAS 27-28.- Imágenes radiológicas de la TC tras la hipertrofia conseguida con la Bipartición Hepática: En el 8º día del postoperatorio, se realizó de nueva volumetría-TC en la que se observó la hipertrofía satisfactoria del remanente hepático (hipertrofía hepática a expensas del LHI y lóbulo caudado aproximadamente del 40% respecto a la volumetría previa).



Fuente: Servicio de Radiodiagnóstico. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. España.



FOTOGRAFÍA 29.- Imágen del segundo acto operatorio en una bipartición hepática en una hepatectomía en dos tiempos combinada con una oclusión portal como técnica de hipertrofia hepática. Resultado final del remanente hepático (segmentos I, II y III) tras completar la hepatectomía derecha ampliada al segmento IV.



Fuente: Unidad de Cirugía Hepatobiliopancreática. Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. España.

FOTOGRAFÍAS 30-31.- Métodos de Hemostasia: Surgicel[®] Hemostato Absorbible (Celulosa oxidada regenerada) Ethicon[®] Johnson-Johnson[®] Wound Management (10 cm. x 20 cm.), Surgicel[®] Hemostático Fibrilar Absorbible (Celulosa oxidada regenerada) Ethicon[®] Johnson-Johnson[®] Wound Management (5.1 cm. x 10.2 cm.), Esponja Medicamentosa Tachosil[®] (9.5 cm. x 4.8 cm.) Takeda-Nycomed[®].



Fuente: Unidad de Cirugía Hepatobiliopancreática. Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. España.



Fuente: Unidad de Cirugía Hepatobiliopancreática. Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. España.

FOTOGRAFÍAS 32-33.- Métodos de Hemostasia: Hemostático de fibrina Autóloga Vivostat[®] System Vivolution A/S. RC-Preparation Kit and Spraypen Kit. MBA[®] Bioser[®].



Fuente: Unidad de Cirugía Hepatobiliopancreática. Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. España.

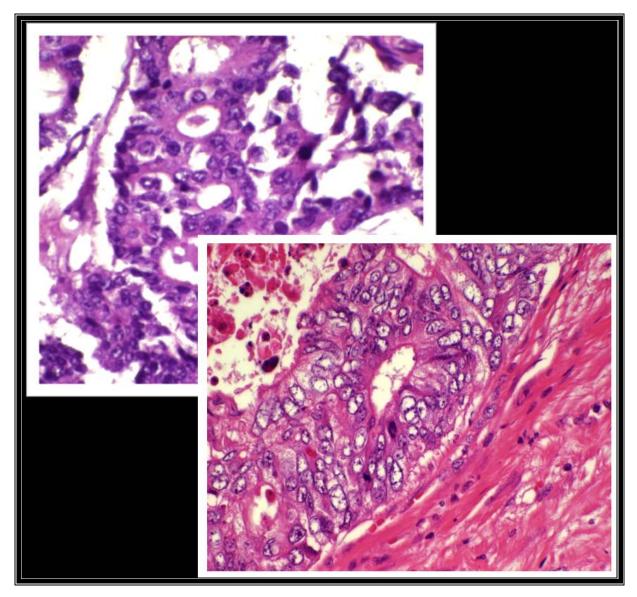


Fuente: Unidad de Cirugía Hepatobiliopancreática. Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. España.

FOTOGRAFÍA 34.- Estudio Anatomopatológico Macroscópico: Corte longitudinal de pieza macroscópica tumoral de metástasis hepática de origen colorrectal.

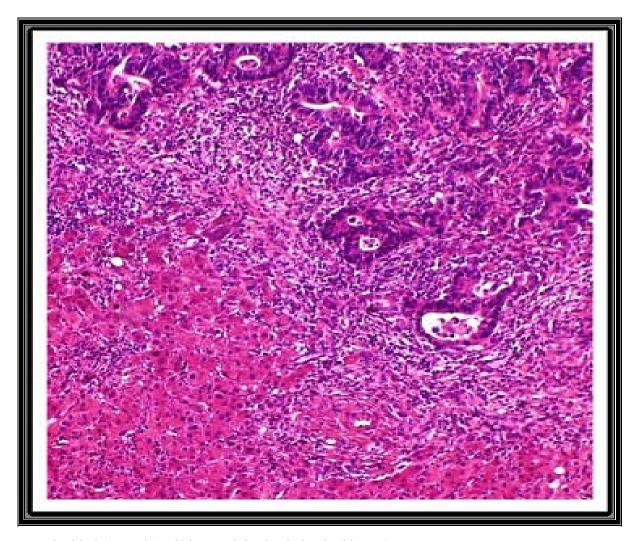


FOTOGRAFÍA 35.- Estudio Anatomopatológico Microscópico Histológico: Adenocarcinoma convencional medianamente diferenciado, con detalle de una glándula con mitosis.

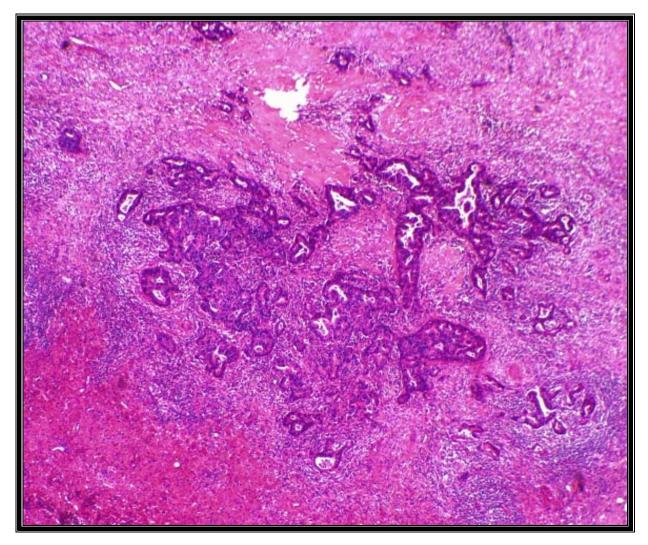


Fuente: Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. España.

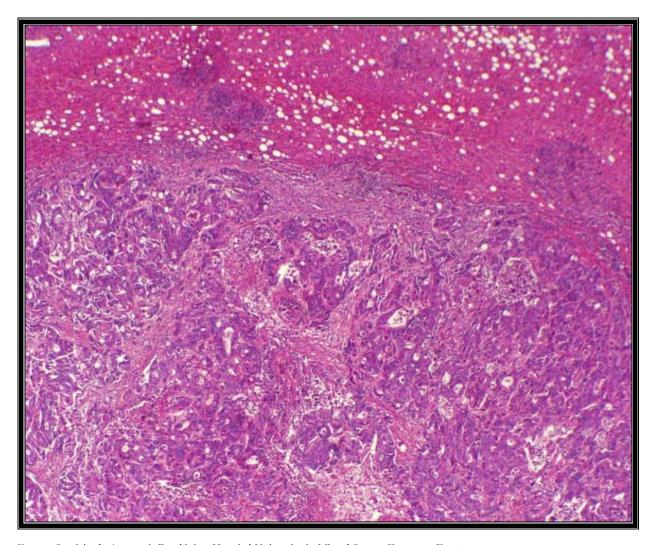
FOTOGRAFÍA 36.- Estudio Anatomopatológico Microscópico Histológico: Borde de avance de un adenocarcinoma.



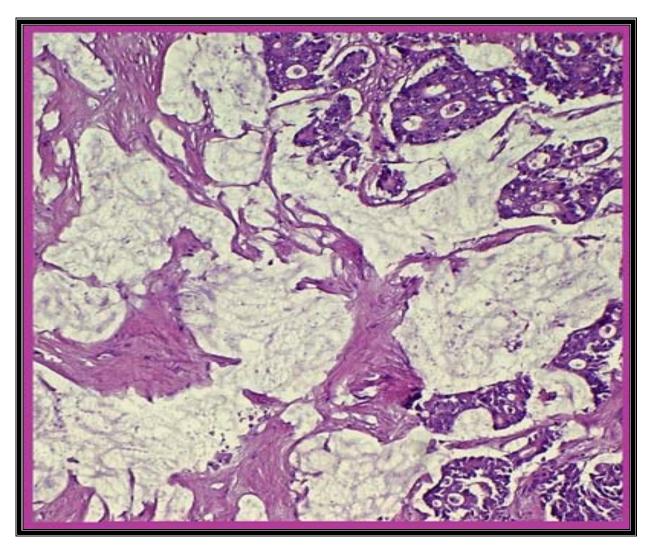
FOTOGRAFÍA 37.- Estudio Anatomopatológico Microscópico Histológico: Borde de crecimiento de un adenocarcinoma con crecimiento de patrón infiltrante.



FOTOGRAFÍA 38.- Estudio Anatomopatológico Microscópico Histológico: Borde de crecimiento de un adenocarcinoma de patrón expansivo.

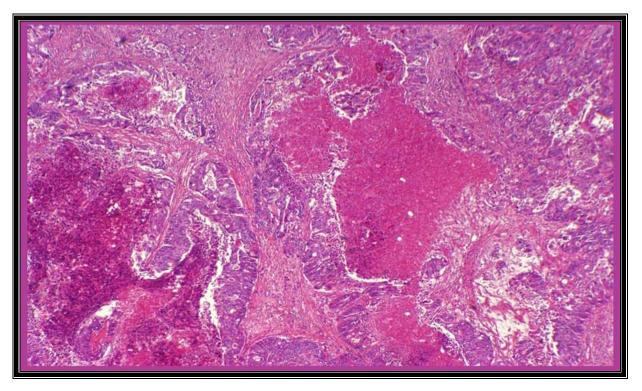


FOTOGRAFÍA 39.- Estudio Anatomopatológico Microscópico Histológico: Imagen de un carcinoma de tipo histológico mucinoso.



Fuente: Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. España.

FOTOGRAFÍA 40.- Estudio Anatomopatológico Microscópico Histológico: Imagen de la presencia de necrosis tumoral en el seno de un adenocarcinoma tras RT/QT. La necrosis hace referencia a la respuesta de las MH a la RT/QT neoadyuvante.



Fuente: Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. España.