



**Universidad  
Zaragoza**

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

**TRABAJO FIN DE MASTER**

**“Análisis de la supervivencia y de las características clínico-patológicas  
de los pacientes intervenidos con metástasis hepáticas de adenocarcinoma colorrectal  
en función del margen de resección”**

**ALUMNO: Estefanía Casas Sicilia**

**DIRECTORES: Dr. Alfredo Jiménez Bernadó  
Dr. Vicente M. Borrego Estella**

# ÍNDICE

ÍNDICE	1
ABREVIATURAS	3
RESUMEN/ABSTRACT	5
INTRODUCCIÓN	8
HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	21
MATERIAL Y MÉTODOS	23
RESULTADOS	37
DISCUSIÓN	45
CONCLUSIONES	64
BIBLIOGRAFÍA	67
ANEXO	82

# **ABREVIATURAS**

<b>AJCC</b>	American Joint Committee on Cancer
<b>ALPPS</b>	Associating Liver Partition and Portal vein ligation for Staged hepatectomy
<b>ANOVA</b>	Análisis de la varianza
<b>ASA</b>	American Society of Anesthesiologists
<b>CA 19.9</b>	Antígeno carbohidratado 19.9
<b>CCR</b>	Cáncer colorrectal
<b>CEA</b>	Antígeno Carcinoembrionario
<b>DT</b>	Desviación típica
<b>ECO</b>	Ecografía
<b>EGFR</b>	Factor de crecimiento epidérmico
<b>FOLFIRI</b>	5-fluorouracilo, ácido folínico e irinotecan
<b>FOLFOX</b>	5-fluorouracilo, ácido folínico y oxaliplatino
<b>FOD</b>	Fiebre de origen desconocido
<b>HCULB</b>	Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa
<b>IC</b>	Intervalo de Confianza
<b>IHPBA</b>	International Hepato-Pancreato Biliary Association
<b>Me</b>	Mediana
<b>MH</b>	Metástasis hepáticas
<b>MHCCR</b>	Metástasis hepáticas de cáncer colorrectal
<b>PFA</b>	Paraformaldehído
<b>QT</b>	Quimioterapia
<b>REA</b>	Unidad de reanimación
<b>RF</b>	Radiofrecuencia
<b>RH</b>	Resección hepática
<b>RI</b>	Recorrido Intercuartílico
<b>RRC</b>	Respuesta radiológica completa
<b>R0</b>	Resección R0
<b>R1</b>	Resección R1
<b>R2</b>	Resección R2
<b>SG</b>	Supervivencia global
<b>SLE</b>	Supervivencia libre de enfermedad
<b>TC / TAC</b>	Tomografía Computarizada / Tomografía Axial Computarizada
<b>TNM</b>	Clasificación T (tamaño tumoral), N (ganglios-nodes), M (metástasis)
<b>TOP</b>	Técnicas de oclusión portal
<b>UCI</b>	Unidad de cuidados intensivos
<b>VEGF</b>	Factor de crecimiento endotelial vascular
<b>VHR</b>	Volumen hepático remanente
<b>VSH</b>	Vena suprahepática
<b>X</b>	Media
<b>XELOX</b>	Oxaliplatino y Capecitabina
<b>5-FU</b>	5-fluorouracilo
<b>&gt;/≥/&lt;/≤</b>	Mayor / Mayor o igual / Menor / Menor o igual

# **RESUMEN/ABSTRACT**

**Introducción:** El tratamiento de elección para las metástasis hepáticas del adenocarcinoma colorrectal (MHCCR) es la resección quirúrgica, puesto que es el único que proporciona una supervivencia aceptable a largo plazo (40-67% a 5 años). En la última década, los criterios de selección de los pacientes candidatos a tratamiento quirúrgico han evolucionado enormemente, incluyendo en la actualidad aquellos pacientes en los que se prevé poder realizar una resección R0 con un remanente hepático suficiente, aunque, en ocasiones, por la localización o volumen de las metástasis, solo puede realizarse una resección R1. Los resultados a largo plazo de este cambio en los criterios están aún por determinar, existiendo estudios que demuestran una supervivencia similar entre pacientes con resección R0 y R1.

**Objetivo:** Analizar en nuestra muestra de pacientes si existen diferencias en cuanto a la supervivencia entre aquellos con resección R0 y R1, así como evaluar qué características clínico-patológicas diferencian a ambos grupos de pacientes.

**Material y métodos:** Estudio retrospectivo en el que se incluyen 144 pacientes diagnosticados de MHCCR e intervenidos de cualquier tipo de resección hepática con intención curativa entre enero de 2010 y marzo de 2018 en un hospital de tercer nivel y dentro de un equipo multidisciplinar. Se divide la muestra en dos grupos de pacientes en función del margen de resección (R0 o R1) y se comparan en función de 17 variables, detalladas más adelante, que se agrupan en 5 grupos fundamentales: factores dependientes del paciente, del tumor primario, de las metástasis, de la resección hepática y del seguimiento. Se compara asimismo la supervivencia global entre ambos grupos.

Para realizar el contraste de hipótesis se utiliza chi-cuadrado en el caso de variables cualitativas y T-student para variables independientes para las cuantitativas. Para realizar el análisis de supervivencia se utilizan las curvas de Kaplan-Meier, comparándose mediante el test de Log-Rank. Consideramos el valor  $p < 0.05$  como estadísticamente significativo.

**Resultados:** Ambos grupos fueron homogéneos y comparables en todas las variables del estudio, ya que no se han observado diferencias significativas al comparar ninguna de las características clinicopatológicas estudiadas: edad ( $p=0.158$ ), sexo ( $p=0.675$ ), riesgo ASA ( $p=0.502$ ), localización CCR ( $p=0.793$ ), estadio tumoral ( $p=0.280$ ), QT adyuvante postcolectomía ( $p=0.664$ ), sincronidad de las metástasis ( $p=0.983$ ), localización de las mismas ( $p=0.078$ ), valor de CEA al diagnóstico ( $p=0.735$ ), QT neoadyuvante prehepatectomía ( $p=0.403$ ), hepatectomía mayor o menor ( $p=0.415$ ), transfusión intraoperatoria ( $p=0.903$ ), mortalidad postoperatoria-Clavien Dindo V ( $p=0.535$ ), Clavien Dindo I-IV ( $p=0.822$ ), estancia media ( $p=0.960$ ), QT adyuvante posthepatectomía ( $p=0.791$ ) y rehepatectomía ( $p=0.530$ ). Tampoco se han observado diferencias significativas al comparar la supervivencia global de ambos grupos ( $p=0.118$ ).

**Conclusiones:** En nuestro centro, la ampliación de los criterios de resecabilidad para las MHCCR basados en un enfoque cada vez más agresivo ha permitido aumentar el número de pacientes candidatos a cirugía. Ninguno de los factores estudiados dependientes del paciente, del cáncer primario, de la enfermedad metastásica ni de la indicación de la QT neoadyuvante, nos ha permitido preveer preoperatoriamente en qué pacientes hubiese sido más probable realizar una resección R1. Según nuestros resultados, no consideramos la imposibilidad para conseguir una resección R0 como contraindicación para llevar a cabo un tratamiento quirúrgico con intención curativa ya que no se han observado diferencias significativas en cuanto a la supervivencia.

**Introduction:** Surgical resection is the treatment of choice in patients with colorectal liver metastases, as it is the only treatment that provides acceptable survival rates (5-year survival rates between 40 and 67%). Over the last decade, the criteria for resectability have been expanded to include any patient in whom all disease can be removed with a negative margin (R0 resection) and an adequate hepatic reserve. However, in some cases, due to the volume or location of the metastases, an R1 resection is performed. Nowadays, the long-term outcome of the patients who underwent surgery under these criteria is still unknown. Some authors have published data showing a similar survival rate among patients who underwent an R0 and R1 resection.

**Objective:** Analyze in our group of patients if survival rates are different in patients who underwent a R0 or a R1 resection, as well as analyze if any clinical or pathological characteristics are different among both groups.

**Material and methods:** This is a retrospective study including 144 patients diagnosed of colorectal liver metastases who underwent liver surgery between January 2010 and March 2018 in a third level hospital within a multidisciplinary approach. Patients are divided according to their surgical margin status into a R0 group and a R1 group. The seventeen different variables that are compared can be clustered in 5 main groups: variables depending on the patient, on the primary tumour, on the metastases, on the surgery or on the follow up. Overall survival is compared as well.

$\chi^2$  test is used to compare categorical data, and continuous data are compared using the independent samples T test. Survival curves are generated by the Kaplan-Meier method, and are compared using Log-Rank test. Statistical significance is defined as  $p < 0.05$ .

**Results:** Both groups are similar and comparable, as no significant differences are found in all the studied variables: age ( $p=0.158$ ), sex ( $p=0.675$ ), ASA risk ( $p=0.502$ ), primary tumour location ( $p=0.793$ ), tumoral stadium ( $p=0.280$ ), post-colectomy QT ( $p=0.664$ ), liver metastasis synchronicity ( $p=0.983$ ) and localization ( $p=0.078$ ), mean CEA level at diagnosis ( $p=0.735$ ), preoperative QT ( $p=0.403$ ), minor or major hepatectomy ( $p=0.415$ ), blood transfusion during liver surgery ( $p=0.903$ ), post operative mortality - Clavien Dindo V ( $p=0.535$ ), post operative complications - Clavien Dindo I-IV ( $p=0.822$ ), average stay ( $p=0.960$ ), postoperative QT ( $p=0.791$ ) and rehepatectomy ( $p=0.530$ ). No significant differences are found either in overall survival ( $p=0.118$ ).

**Conclusions:** In our workplace, the new criteria have increased the number candidates for liver surgery. None of the studied variables depending on the patient, the primary tumour, the metastasis or the preoperative QT have let us foresee, previous surgery, which patients were more likely to undergo a R1 resection. According to our results, we do not consider as a contraindication for a potentially curative liver surgery the possibility of getting a R1 resection, as no significant differences were observed in overall survival among R0 and R1 groups.

**PALABRAS CLAVE:** Metástasis hepáticas, Cáncer colo-rectal, Resección, Pronóstico, Supervivencia

**KEYWORDS:** Liver metastases, Colorectal cancer, Resection, Prognosis, Survival.



# INTRODUCCIÓN

### I.1.- EPIDEMIOLOGÍA

El cáncer colorectal (CCR) representa casi el 10% de todos los cánceres a nivel mundial(1). En Europa, en términos de incidencia, ocupa la tercera posición, por detrás del cáncer de próstata y el cáncer de mama(1). En España representa en segundo cáncer más frecuente en hombres tras el cáncer de próstata, y el segundo más frecuente en mujeres tras el cáncer de mama (Figura 1). Sin embargo, si se tienen en cuenta ambos sexos, se trata del cáncer con mayor incidencia, habiéndose registrado en 2015 un total de 41441 casos (24764 en hombres y 16677 en mujeres)(1).



**Figura 1.** Cánceres con mayor incidencia en España, separados por género(1).

Cabe destacar que el 25% de los casos de CCR se presentan con metástasis en el momento del diagnóstico, y que alrededor del 50% de los pacientes desarrollarán metástasis en el futuro, siendo las metástasis hepáticas (MH) las más frecuentes(2).

El tratamiento de elección de las MH es la resección quirúrgica completa de las mismas, siendo la única opción de tratamiento que proporciona una supervivencia a largo plazo aceptable(2,3). La supervivencia a 5 años en estos pacientes varía entre 40-67% según las series(3,4), y la supervivencia a 10 años está alrededor del 25%(2).

A lo largo de las últimas décadas se ha producido un importante cambio en los criterios que definen la resecabilidad de las metástasis hepáticas de cáncer colorectal (MHCCR) (Tabla 1). Tradicionalmente, solo los pacientes sin enfermedad metastásica extrahepática que tuvieran un máximo de 3 MH de un tamaño relativamente pequeño y que se previera un margen de resección de al menos 1 cm eran candidatos a resección quirúrgica

de las MH(4,5). Siguiendo estos criterios, tan solo el 10-15% de los pacientes con metástasis hepáticas se intervenían y la supervivencia a 5 años en los pacientes no intervenidos era inferior al 1%(2).

CRITERIOS CLÁSICOS	CRITERIOS ACTUALES
Número máximo de 3 MH	Conseguir a priori resección R0
Tamaño de las MH	Margen de resección de 1 mm
Margen de resección de 10 mm	Respetar al menos 2 segmentos adyacentes
Ausencia de enfermedad extrahepática	Remanente hepático adecuado al paciente
	Respetar vascularización, retorno venoso y drenaje biliar del hígado remanente

**Tabla 1.** Comparación entre criterios de resecabilidad clásicos y actuales.

Sin embargo, las mejoras en la técnica quirúrgica, en las pruebas diagnósticas de imagen, en los tratamientos quimioterápicos y en optimización preoperatoria del paciente, han permitido ampliar los criterios de resecabilidad de las MHCCR(5). 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. 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 sincronidad, ni de la enfermedad extrahepática(5).

## **I.2.- EVOLUCIÓN DE LOS CRITERIOS DE RESECABILIDAD**

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 quimioterapia (QT) neoadyuvante y adyuvante mucho más eficaz, han llevado a los equipos multidisciplinarios a un manejo más agresivo de los pacientes con MHCCR, aumentado de forma gradual y eficaz la tasa de resecabilidad(5). En la actualidad, en base a estos nuevos criterios, hasta el 40% de los

pacientes con MH son candidatos a resección quirúrgica(2). Dado que la modificación de estos criterios es relativamente reciente, aún no se conocen bien los resultados obtenidos a medio y largo plazo.

Relativo al número de MH y al margen de resección, artículos como el de Altendorf-Hofmann y Scheele *et al*(6) demostraron la ausencia de diferencias en términos de supervivencia entre pacientes intervenidos con 3 MH y con 4 o más MH siempre que se consiguiera una resección R0. La supervivencia media que obtuvieron en pacientes con resección R0 fue de 44 meses, en comparación con los 14 meses de supervivencia en pacientes con resecciones R1 o R2. Se han publicado otros estudios que corroboran estos resultados y afirman que la supervivencia no depende de la anchura del margen de resección siempre que se consiga una resección R0(4).

En cuanto a las recurrencias de la enfermedad hepática, la evidencia publicada hasta el momento revela que las tasas de recurrencia son similares en resecciones R0, independientemente de la anchura del margen de resección. Además, en un análisis multivariante quedó demostrado que el estado del margen de resección no es un predictor significativo de la supervivencia en estos pacientes(4).

De Haas *et al*(7) compararon las recidivas de la enfermedad hepática en pacientes sometidos a resección R0 y R1 y observaron que las recidivas eran mayores en el grupo de R1 pero que éstas no ocurrían al nivel de los márgenes de resección sino en otras localizaciones hepáticas, de forma que las recidivas a nivel del margen de resección eran comparables en los grupos de pacientes sometidos a resección R0 y R1. Se obtuvieron supervivencias medias de 77 y 84 meses para los grupos R0 y R1 respectivamente, y supervivencias globales a 5 y 10 años de 61% y 43% en el grupo R0 y de 57% y 37% en el grupo R1, respectivamente. Estos resultados orientan a que el no poder conseguir márgenes negativos no debe ser una contraindicación para el tratamiento quirúrgico de las MH.

La enfermedad metastásica extrahepática ha sido clásicamente una clara contraindicación para el tratamiento quirúrgico dado que asocia un peor pronóstico con pobres supervivencias a 5 años. Sin embargo, en la actualidad, es posible la intervención quirúrgica en pacientes con adenopatías del hilio hepático y retroportales siempre que pueda

realizarse una extensa linfadenectomía. También es posible incluir pacientes con metástasis suprarrenales, en ovarios o en bazo, o incluso con carcinomatosis localizada siempre que pueda conseguirse una resección R0, y también casos seleccionados con metástasis pulmonares, que pueden abordarse tras el tratamiento quirúrgico de las MH.

### **I.3.- CRITERIOS ACTUALES DE RESECABILIDAD**

En estos momentos, para que un paciente sea candidato a resección de las MH deben cumplirse los siguientes requisitos(2, 4):

- Debe conseguirse una resección R0 tanto de la enfermedad hepática como extrahepática.
- Se deben respetar al menos 2 segmentos hepáticos adyacentes.
- Se debe preservar la vascularización, el retorno venoso y el drenaje biliar de los segmentos no extirpados. Por tanto, no puede haber afectación de la arteria hepática, de los conductos biliares principales, de la vena porta ni de los ganglios celiacos ni paraaórticos.
- El volumen de hígado remanente tras la resección debe ser de al menos el 20% en el caso de hígado sano, de 30-60% en caso de hígado lesionado por QT, esteatosis o esteatohepatitis o del 40-70% en hígados cirróticos en dependencia del grado de función hepática.

### **I.4.- ESTRATEGIAS PARA CONSEGUIR LA RESECABILIDAD DE LA ENFERMEDAD HEPÁTICA**

Desafortunadamente, en el momento del diagnóstico, tan sólo el 20% de los pacientes con MH de CCR son candidatos a tratamiento quirúrgico de las MH(8,9). En pacientes en los que la resecabilidad de la enfermedad hepática resulta imposible por el volumen de las MH, su número, bilateralidad, localización o el escaso volumen de hígado remanente, es posible aplicar una serie de técnicas para intentar convertir la enfermedad hepática en resecable (Tabla 2)(2).

Aumentar la reserva hepática	Disminuir el tamaño tumoral	Técnicas ablativas locales
Embolización portal Hepatectomía en dos tiempos	Quimioterapia de conversión	Radiofrecuencia Crioterapia, Láser, Alcohol

**Tabla 2.** Estrategias para conseguir la resecabilidad de la enfermedad hepática.

Una de las estrategias consiste en aumentar la reserva hepática para conseguir un remanente hepático suficiente tras la intervención quirúrgica. Actualmente esto puede llevarse a cabo mediante la embolización portal o la hepatectomía en dos tiempos.

La **embolización portal** consiste en canalizar la rama derecha o izquierda de la vena porta, generalmente por vía percutánea, y embolizarla utilizando distintos materiales como coils, trombina, cianoacrilato, etc(2,4). De esta forma la redistribución del flujo portal supone una atrofia del lóbulo embolizado y una hipertrofia del hígado remanente. Esta estrategia permite aumentar el futuro remanente hepático de un 8 a un 16%(4). El tiempo a transcurrir entre la embolización portal y la cirugía se mueve en un rango de 15 a 45 días, aunque deberán ser los sucesivos controles volumétricos hepáticos los que marquen el tiempo óptimo para la resección. Esta opción de tratamiento estaría indicada en pacientes cuyo hígado remanente sea inferior al 20% en el caso de hígados sanos, al 30% si han recibido quimioterapia o al 40% en hígados con fibrosis o cirrosis(2).

La **hepatectomía en 2 tiempos**, consiste en una combinación de dos resecciones hepáticas secuenciales para obtener una resección R0, por lo que va dirigida a pacientes con múltiples MH en ambos lóbulos hepáticos(4). El éxito de esta actuación está en la regeneración que sufra el hígado tras el primer tiempo quirúrgico. Las estrategias utilizadas son las siguientes(2):

- a) Hepatectomía en 2 tiempos con embolización portal. Parece la mejor opción para las metástasis múltiples en ambos lóbulos. En primer lugar se realiza la resección no anatómica de las metástasis accesibles procediendo a una ligadura de la vena porta derecha en el mismo acto o a una embolización portal percutánea a las 2 semanas de la primera cirugía. Más adelante, transcurridos de 2 a 3 meses, se realiza la hepatectomía derecha clásica o ampliada si se demuestra la hipertrofia hepática y la ausencia de progresión tumoral(10,11).
- b) Transección hepática in situ con ligadura portal y resección en dos tiempos: ALPPS (Associating Liver Partition and Portal vein ligation for Staged hepatectomy). Inicialmente se realiza la ligadura portal derecha preservando el aporte arterial y los ductos biliares y se lleva a cabo una transección hepática dejando el hígado in situ.

Transcurridas de 2 a 3 semanas y tras comprobar una hipertrofia hepática suficiente y ausencia de progresión tumoral se procede a completar la hepatectomía derecha clásica o ampliada. En principio esta técnica favorece una más rápida hipertrofia del hígado con flujo portal y que la transección hepática previene el crecimiento tumoral en el hígado remanente(12,13).

Otra arma terapéutica menos conocida que las anteriores son las **terapias ablativas locales**, cuyo objetivo es la destrucción tumoral mediante la aplicación de calor como en el caso de la radiofrecuencia (RF) o el láser, la aplicación de frío (crioterapia), o la inyección de alcohol. Algunos de estos tratamientos han demostrado su eficacia ante MH pero en ningún caso superan a la resección quirúrgica(2). Dentro de este grupo de terapias, la técnica más segura y con mayor número de estudios publicados es la RF, que puede utilizarse sola o en combinación con la cirugía.

Cuando se utiliza de forma aislada, presenta un papel prometedor en pacientes con MH de CCR no aptos para la cirugía por sus comorbilidades, en aquellos que rechazan la cirugía, o en los que se ha conseguido un downstaging tumoral pero siguen sin ser resecables. Sin embargo no está demostrado que su empleo prolongue la supervivencia en pacientes con enfermedad extensa(2).

La recidiva local tras el uso de RF depende en gran medida del tamaño tumoral y de su localización intrahepática, habiéndose registrado recurrencias muy variables, desde un 10 a un 47%(4). La supervivencia tras el uso de RF también es difícil de interpretar ya que en general es un tratamiento que al utilizarse en pacientes no candidatos a resección quirúrgica, tienen un mayor número de factores pronósticos desfavorables. En general, la supervivencia media en pacientes tratados únicamente con RF es de 30-35 meses y la supervivencia a 3 años es del 20-36%(4). La RF puede complementar a una cirugía incompleta por la localización de alguna metástasis o por lo comprometido de resecciones hepáticas más amplias(2). En general, la radiofrecuencia es bien tolerada y a penas añade morbilidad a la cirugía, teniendo una tasa de complicaciones inferior al 10%(4).

Otra opción para lograr la resecabilidad tumoral consiste en reducir su tamaño, lo cual se consigue principalmente mediante **tratamiento quimioterápico**. Los fármacos más usados

son el 5-fluorouracilo (5-FU), el Oxaplatino o L-OHP (Eloxatin®-Coaprovel®-Foxantalcon®), el Irinotecan o Camptotecina-11 (CPT-11®-Debiri®-Camptosar®) así como fluoropirimidinas orales como la Capecitabina (Xeloda®)(2).

En líneas generales, los regímenes de QT de primera línea son FOLFOX (5-fluorouracilo, ácido folínico y oxaliplatino) o FOLFIRI (5-fluorouracilo, ácido folínico e irinotecan)(2). En los últimos años han cobrado importancia los anticuerpos monoclonales cuya utilización depende del estado del oncogén k-RAS(2). La mutación del gen k-RAS es un factor pronóstico negativo para tratamiento con anti-EGFR en el CCR metastásico y la mutación BRAF presenta un papel pronóstico también negativo. Las mutaciones en el gen K-ras (no nativo, no wt-wild type) en su codón 13 (en ocasiones en el codón 12), alteran la efectividad de anticuerpos monoclonales que tienen distintos mecanismos de acción anti-VEGF (factor del crecimiento endotelial vascular) como el Bevacizumab-Avastin®. Las mutaciones en el gen N-RAS, en el B-RAF, PIK3CA o PTEN impiden la respuesta a anticuerpos monoclonales con acción anti-EGFR (factor del crecimiento epidérmico) como por ejemplo Cetuximab-Erbitux® o Panitumumab-Vectibix®. Actualmente, se selecciona el régimen de terapia sistémica en función de determinados factores predictivos biológicos, tales como el estado de mutación en K-ras(2).

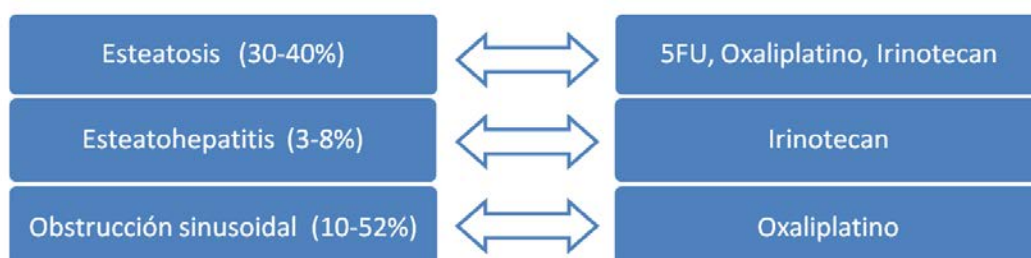
QT de primera línea	<ul style="list-style-type: none"> <li>• FOLFOX: 5FU + Ácido folínico + Oxaliplatino</li> <li>• FOLFIRI: 5FU + Ácido folínico + Irinotecan</li> </ul>
Anti VEGF	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bevacizumab</li> <li>• Uso independientemente del estado de KRAS</li> </ul>
Anti EGFR	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cetuximab</li> <li>• Panitumumab</li> <li>• Utilizar únicamente en KRAS wild tipe</li> </ul>

**Figura 2.** Principales fármacos quimioterápicos



Los pacientes en los que se detectan MHCCR consideradas técnicamente irresecables pueden beneficiarse de una QT de conversión, en un intento de conseguir un *downstaging* tumoral y convertir la enfermedad hepática en resecable(2), lo cual se consigue aproximadamente en el 15-20% de los pacientes(4). En general, la QT de conversión debe suspenderse cuando las MH se han reducido hasta considerarse resecables, ya que prolongar el tratamiento QT no produce un beneficio oncológico sino que puede producir un efecto negativo en el parénquima hepático(4). La cirugía debería programarse unas 4 semanas después de finalizar la QT, o 6-8 semanas después en caso de haber utilizado Bevacizumab-Avastin®(2). Se ha observado que la utilización de este fármaco junto al resto de QT en pacientes con MH irresecables ha conseguido mayores tasas de respuesta a dicha QT y mayores tasas de resecabilidad secundaria. Se ha demostrado que al combinarlo con 5-FU, aunque no consiga conseguir la resecabilidad de las MH, aumenta la supervivencia global y la supervivencia libre de progresión de los pacientes(8).

No se debe pasar por alto los principales efectos hepatotóxicos producidos por los agentes quimioterápicos: esteatosis, esteatohepatitis y obstrucción sinusoidal(4, 8). La esteatosis es la lesión más frecuente, apareciendo en el 30-40% de los pacientes. Esta puede ser inducida por los tres fármacos QT más empleados en el tratamiento del CCR: 5 Fluorouracilo, Oxaplatino e Irinotecan. La esteatohepatitis, sin embargo, es mucho menos frecuente, apareciendo solamente en el 3.6-8% de los casos. El agente QT asociado en mayor medida a este efecto hepatotóxico es Irinotecan. La obstrucción vascular sinusoidal se asocia al tratamiento con Oxaliplatino y está presente en el 10-52% de los pacientes tratados con este fármaco(9).



**Figura 3.** Hepatotoxicidad de los principales fármacos quimioterápicos

Tras el tratamiento QT es posible que exista una respuesta radiológica completa (RRC) de las lesiones hepáticas(14-16). Ante la demostrada presencia de células tumorales viables, se deberían incluir en la resección todas las lesiones hepáticas incluso aquellas con RRC, siempre y cuando sea técnicamente factible y quede suficiente hígado remanente. Cuando una lesión con RRC quede incluida en el hígado que no se va a resear, la cirugía sigue siendo una opción razonable si todas las demás lesiones son resecadas. La quimioterapia postoperatoria deberá seguir a la cirugía hasta completar, en total, 12 ciclos de tratamiento, con un seguimiento muy estrecho de los pacientes ante la posible recurrencia de las lesiones(2).

Aunque el mayor beneficio de la QT neoadyuvante es sin duda la conversión de casos irresecables en resecables, se ha propuesto también la utilización de regímenes de QT neoadyuvante en pacientes que presentan MH resecables en el momento del diagnóstico. Esta opción de tratamiento ha cobrado mayor importancia tras el ensayo EORTC 40983, en el cual se expone que la QT neoadyuvante ayuda a diferenciar a los pacientes buenos respondedores, los cuales obtendrán un mayor beneficio de la resección hepática, de aquellos con biología tumoral adversa, los cuales obtendrán peores resultados oncológicos a pesar de someterse a cirugía hepática(8).

### **1.5.- MOMENTO DE LA RESECCIÓN HEPÁTICA EN PACIENTES CON MH SINCRÓNICAS AL CCR**

Clásicamente se ha considerado que aquellos pacientes presentan MH en el momento del diagnóstico tienen un peor pronóstico que aquellos con MH metacrónicas. En el caso de pacientes con MH sincrónicas, el momento en el que deben ser intervenidos de dichas metástasis sigue siendo controvertido. Existen tres opciones que son equivalentes en términos de supervivencia media, morbilidad y mortalidad, por lo que la elección de cada una de ellas deberá ser individualizada (Figura 4)(2).

La **resección secuencial** consiste en tratar en primer lugar el tumor primario y, posteriormente, unas 6-8 semanas después, tratar las MH. La resección hepática debe ir precedida de QT si existen al menos 2 factores de mal pronóstico (Tabla 3)(2, 17-26).

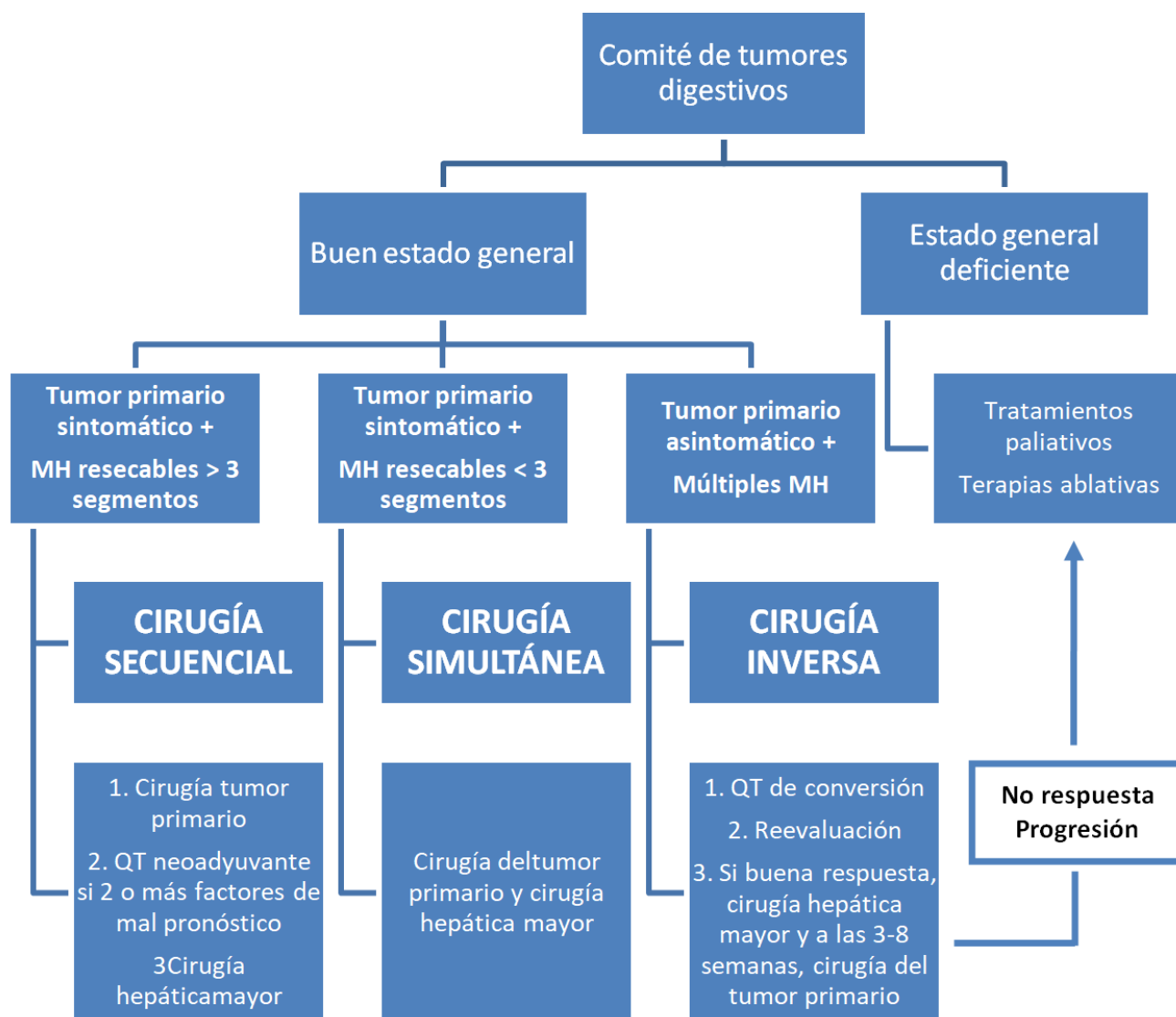
La **cirugía inversa** consiste en tratar en primer lugar las MH y posteriormente el CCR. Se plantea en pacientes con múltiples y grandes MH sincrónicas con CCR asintomático, y que

presentan un alto riesgo de que su enfermedad hepática progrese más mientras se lleva a cabo el tratamiento del CCR. En primer lugar se iniciaría tratamiento QT con reevaluación a los dos o tres meses (equivalente a 4-6 ciclos de QT). Si hay buena respuesta a la QT, lo cual ocurre en el 70% de los casos, se realiza una volumetría hepática y se programa la cirugía. Entre tres y ocho semanas más tarde, puede realizarse la cirugía del tumor primario(2, 27-36).

La **resección simultánea** de las MH y el CCR podría realizarse en pacientes que no requieran una resección hepática (RH) mayor (resección de 3 o más segmentos), es decir, pacientes que tengan como máximo 4 metástasis que ocupen como máximo 3 segmentos y se encuentren todas en el mismo lóbulo. Esta opción se ha desaconsejado debido al alto número de complicaciones postoperatorias y a que un intervalo de 2-3 meses entre la resección del tumor primario y las MH no incrementa el riesgo de irresecabilidad y en cambio permite detectar respuestas biológicas agresivas del tumor que desaconsejen la RH(2, 17-36).

Factores de mal pronóstico
Cirugía urgente del tumor primario
Tumor primario de más de 10cm
Enfermedad extra-hepática <u>resecable</u>
MH: más de 4 o <u>bilobares</u>
CEA > 50ng/ml
Recidiva loco-regional
Metástasis pulmonares que no contraindican la resección.

**Tabla 3.** Factores que indican la necesidad de QT preoperatoria.



**Figura 4.** Modificada de Unidad de Cirugía Hepatobiliopancreática y Trasplante hepático. *Guía Clínica para el tratamiento quirúrgico de las metástasis hepáticas del carcinoma colorrectal*. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza; 2015(2).

Aunque a priori los equipos quirúrgicos pretendamos llevar a cabo una resección R0 (márgenes libres), tras la cirugía el patólogo puede informar de que la resección ha sido finalmente R1 (márgenes microscópicamente invadidos). En la literatura actual(37-59), se han analizado las diferencias en cuanto a supervivencia entre pacientes en los que se llevó a cabo una resección R0 y los pacientes con resección R1, entendiendo como R0 toda resección libre de enfermedad tanto macroscópica como microscópica y siendo R1 toda resección con márgenes macroscópicamente negativos, con invasión tumoral microscópica. En algunos de estos estudios(45, 48, 51, 52, 55) no se observaron diferencias significativas en la supervivencia global entre las resecciones R0 y R1.

En este contexto, intentaremos aportar nuestra experiencia en el tratamiento quirúrgico de las MHCCR evaluando la influencia de la afectación microscópica del margen tumoral sobre la supervivencia global de los pacientes con MHCCR intervenidos bajo criterios “ampliados”, prestando especial importancia a los factores clínicos y patológicos de dichos pacientes.

# **HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**

**II.1.- HIPÓTESIS**

La supervivencia global y las características clínicas y patológicas de los pacientes intervenidos con metástasis hepáticas de cáncer colorrectal no son diferentes en función de la afectación microscópica del margen tumoral.

**II.2.- OBJETIVO PRINCIPAL**

Evaluar en nuestra serie de pacientes intervenidos por MHCCR si la supervivencia global ha variado en función de la afectación microscópica del margen tumoral.

**II.3.- OBJETIVO SECUNDARIO**

Comparar y analizar en nuestra serie qué características clínicas y patológicas diferencian a los pacientes con afectación microscópica del margen tumoral (R1) respecto de los pacientes sin afectación (R0).

# **MATERIAL Y MÉTODOS**



### **III.1.- MATERIAL**

Se ha realizado un estudio retrospectivo a partir de una base de datos anonimizada completada con los datos de 144 pacientes intervenidos quirúrgicamente de cualquier tipo de resección hepática con intención curativa. Todos los pacientes fueron diagnosticados de adenocarcinoma colorrectal confirmado histológicamente y además presentaban MHCCR, sincrónicas o metacrónicas, consideradas resecables en el momento de la decisión quirúrgica. Este estudio se inició en Enero de 2010, finalizando la recogida de datos de nuevos casos para este trabajo en Marzo de 2018, con el posterior seguimiento ambulatorio de los pacientes en consulta. El trabajo se ha desarrollado dentro de la Unidad de Cirugía Hepatobiliopancreática y Trasplante Hepático del Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo del Hospital Clínico Universitario “Lozano Blesa” (HCULB) de Zaragoza.

Como punto de partida para la recogida de datos, se asumió el momento del diagnóstico de las MHCCR, realizando desde 2010 un muestreo consecutivo para no introducir sesgos de selección muestral y evitar así la selección de los casos más favorables. En todas las laparotomías o laparoscopias la cirugía sólo se consideró en los casos en los que era factible la resección de toda la enfermedad intra o/y extrahepática. 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 HCULB de Zaragoza. 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, anesesiólogos, oncólogos y cirujanos hepáticos.

Con el apoyo del Servicio de Archivos y Documentación, los pacientes fueron informados en todo momento de la utilización de los datos de su historia clínica no encontrándose ninguna abstención. Tras firmar un acuerdo de confidencialidad con la Dirección Médica de nuestro 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 (ver anexo). Todos los datos referentes al paciente, exploraciones complementarias diagnósticas, aspectos relacionados con la técnica quirúrgica y seguimiento, se incluyeron en el protocolo.

El HCULB es un hospital de tercer nivel o nivel III. La regionalización de la asistencia sanitaria y su planificación se ha adaptado al modelo de organización sanitaria establecido en cada región o Comunidad Autónoma(60), según factores políticos, económicos, geográficos, legales, demográficos e incluso éticos. Según la capacidad asistencial, se distinguen tres niveles jerarquizados, incluidos en la red hospitalaria general nacional: Hospital Comarcal: nivel I; Hospital General o de Área: nivel II; y Hospital de Referencia: nivel III. El HCULB de Zaragoza es un centro hospitalario de referencia de tercer nivel, que cubre el Sector Sanitario de Zaragoza III que forma parte del Área de Salud III junto con el Sector de Calatayud. Tiene una población aproximada de 295000 habitantes y este Sector incluye 22 zonas de salud, cada una de las cuales está dotada de su correspondiente centro de salud y de los consultorios locales necesarios para la prestación de una asistencia sanitaria primaria adecuada a las necesidades de salud de la población y a las características sociodemográficas de cada Zona de Salud. En todas ellas, la atención sanitaria es prestada por el Equipo de Atención Primaria y sus correspondientes unidades de apoyo. Además, en el Sector de Zaragoza III están localizados los siguientes recursos de Atención Especializada: HCULB, Hospital Geriátrico San Jorge, Centro de Especialidades Inocencio Jiménez, Centro de Rehabilitación Psicosocial Ntra. Sra. del Pilar, Centro Asistencial Psiquiátrico de Sádaba, Centro de Salud Mental Cinco Villas, Centro de Salud Mental Delicias, Centro de Salud Mental Hospital Clínico Universitario, Centro de Salud Mental Infanto-Juvenil del Hospital Clínico Universitario, Centro de Rehabilitación Psicosocial La Romareda(60).

Hemos pretendido evaluar la influencia de la afectación microcópica del margen tumoral sobre la supervivencia global de los pacientes intervenidos por MHCCR (n=144). Para ello, hemos dividido la muestra en 2 cohortes o grupos de pacientes en función de si la cirugía consiguió una resección R0 (n=104, 72.2%) o una resección R1 (n=40, 27.8%) (Figura 5).



**Figura 5.** Distribución de las cohortes de pacientes en nuestro estudio.

La resección R0 la hemos definido como aquella en la que se mostraba ausencia total de tumor en los márgenes de resección con una distancia libre de tumor  $\geq 1$  mm(7, 45, 48, 51, 52, 55); la resección R1 la hemos definido como aquella en la que se mostraba presencia microscópica de tumor en los márgenes de resección con una distancia libre de tumor  $< 1$  mm(7, 46, 49, 52, 53, 56); 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(7).

No fueron incluidos en nuestro estudio pacientes con resecciones R2 (resecciones hepáticas con márgenes macroscópicamente afectados)(7). Del mismo modo, fueron también criterios de exclusión del estudio los pacientes en los que tras realizar la laparoscopia o laparotomía se evidenció carcinomatosis peritoneal y no se realizó ningún tipo de resección, ni del CCR ni de las MH, dado que consideramos que no son el objetivo de este trabajo. 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 a priori una resección completa-R0 de toda la enfermedad tumoral.

Todos los datos del análisis histológico de la enfermedad hepática, han sido referentes a la pieza quirúrgica obtenida tras realizar la primera hepatectomía(61, 62). Para minimizar sesgos o discrepancias en las observaciones, en nuestro centro solo tres patólogos son quienes revisaron sistemáticamente y de forma retrospectiva(63, 64) la totalidad de las muestras, realizando el análisis histológico con técnicas de tinción de hematoxilina eosina(65-68). Además, los patólogos no tuvieron información sobre los datos clínicos del paciente ni de los resultados en cuanto a supervivencia y recurrencia de la enfermedad(63, 69).

Se ha realizado un estudio histomorfológico básico(67) que incluye: número y tamaño máximo de la/s MH, mínimo margen de resección, porcentaje de necrosis-fibrosis-esteatosis en la/s MH, presencia de microsatelitosis, tipo de crecimiento tumoral y grado de diferenciación tumoral(67). El análisis histológico convencional (67) se ha realizado mediante fijación en parafina del tejido con paraformaldehído(PFA) al 4% durante al menos 24 horas y posterior tinción con hematoxilina eosina(61, 63, 66, 67, 69-72). Se han realizado cortes

desde el centro hasta la periferia de la lesión con un grosor de 5 mm en la/s MH(61, 63, 66, 67, 69-72), seleccionando cortes de todas las áreas macroscópicamente significativas.

La satelitosis hace referencia a la presencia de nódulos satélites macroscópicos en la lesión principal recibe el nombre de satelitosis(67). Cuando se detectan de forma microscópica, algunos autores la denominan micrometástasis(67), las cuales se pueden localizar próximas o alejadas de la metástasis principal. Cuando estas micrometástasis se encuentran próximas a la lesión principal, se podrían denominar microsatélites(67). Para la detección de los microsatélites en el parénquima adyacente, nuestro grupo realiza múltiples cortes en la periferia de la lesión principal(67), considerando microsatélites a todo foco neoplásico situado a más de 5 mm. del borde de avance tumoral y siempre que la lesión principal no tenga continuidad con el microsatélite(58, 67). En presencia de lesiones microsatélite, para calcular la distancia libre de tumor, tomamos como punto inicial el límite de la lesión satélite(58, 67).

Si en la pieza quirúrgica obtenida tras realizar la hepatectomía, existía más de una MH, se procedió al análisis histológico e inmunohistoquímico, una por una, de todas las MHCCR presentes(66).

Los dos grupos de pacientes se compararon según las características clínicopatológicas definidas posteriormente en nuestro estudio. Tras realizar esta comparación, procedimos a determinar y comparar los resultados obtenidos a largo plazo (curvas Kaplan-Meier de supervivencia actuarial a 1, 3 y 5 años).

No se perdió durante el periodo de seguimiento del estudio a ningún paciente y todos los pacientes con MHCCR de nuestra serie, fallecieron por causa relacionada con el cáncer (recurrencia hepática o extrahepática de la enfermedad)(73).

## **III.2.- MÉTODOS**

### **III.2.1.- METODOLOGÍA CLÍNICA(2)**

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 (lesiones múltiples, de gran tamaño, bilobares, sincrónicas, presencia de enfermedad extrahepática, etc.), 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 y sin tener en cuenta el momento en el que se introdujeron en nuestro hospital los quimioterápicos que se exponen a continuación, según el estudio anatomopatológico tanto de las biopsias obtenidas por colonoscopia como de las piezas quirúrgicas obtenidas por cirugía, si *K-ras nativo (wild type-wt)*: FOLFOX+Cetuximab o Panitumumab; y si *K-ras mutado*: XELOX+Bevacizumab o FOLFOX+Bevacizumab.

Los pacientes con MH metacrónicas fueron considerados para cirugía hepática en uno o dos tiempos, incluyendo técnicas de embolización o ligadura portal asociadas o no a transección hepática (ALPPS). Aquellos pacientes con MH sincrónicas diagnosticadas en el preoperatorio o en el momento de la laparotomía(17, 74, 75), se consideraron para cirugía en dos tiempos (cirugía secuencial clásica CCR/MHCCR)(17-26), en un solo tiempo (cirugía combinada CCR/MHCCR) o cirugía secuencial inversa MHCCR/CCR(27-36). En todos los casos se puede asociar una cirugía hepática dos tiempos, que puede incluir técnicas de embolización o ligadura portal asociadas o no a transección hepática (ALPPS)(13,76-79).

En el caso prever la necesidad de RH de  $\geq 5$  segmentos, se realiza una TC helicoidal con cálculo del volumen hepático remanente (VHR). Se consideró VHR insuficiente aquel  $<25\%$  en hígados sanos y  $<35\%$  en hígados patológicos (esteatosis, esteatohepatitis o síndrome obstrucción sinusoidal portal por la QT neoadyuvante empleada). Aquellos pacientes con enfermedad resecable pero con elevado riesgo de desarrollar insuficiencia hepática postoperatoria, como consecuencia de una resección amplia, se indicó una técnica de oclusión portal (TOP). Nuestro grupo realiza dos tipos de TOP: embolización percutánea preoperatoria con coils mediante radiología intervencionista, y más excepcionalmente ligadura portal 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 tutorizan con vessel-loops tanto la triada portal como la/s vena(s) suprahepática(s) (VSH) 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 ipsilaterales correspondientes. En estos pacientes realizamos una nueva TC helicoidal con cálculo del VHR a las 4-5 semanas o a los 10-15 días si utilizamos técnicas más complejas con transección hepática asociada (ALPPS).

Para nuestro grupo, el diagnóstico preoperatorio o intraoperatorio de enfermedad extrahepática intraabdominal (como adenopatías del hilio hepático) no es una contraindicación para realizar la resección hepática y se procedió la misma siempre y cuando pudiera conseguirse una resección R0 globalmente curativa. En los casos de enfermedad extrahepática extrabdominal (principalmente metástasis pulmonares) se valoró su resección de manera consensuada con el servicio de Cirugía Torácica. En caso de que ambas lesiones fueran potencialmente resecables, se practica en primer lugar la resección hepática, seguida de la pulmonar a los 2-3 meses, tras 2-3 ciclos opcionales de QT adyuvante opcional a criterio del oncólogo.

En cuanto a la cirugía hepática, el tipo de incisión varía según la anatomía del enfermo y la preferencia del cirujano. Por norma general se realiza una laparotomía subcostal derecha que en algunos casos se amplía a la izquierda de la línea media del paciente o/y hacia el apéndice xifoides (incisión tipo “Mercedes”). Nuestro grupo también lleva a cabo la incisión en “J” descrita por Makuuchi. En todos los casos, durante la laparotomía o laparoscopia, antes de proceder a la resección hepática o/y colorrectal, se practicó una revisión cuidadosa de toda la cavidad abdominal. Tras la liberación y movilización hepática en función de las necesidades de la cirugía a realizar, se procedió la palpación y a la ecografía intraoperatoria del hígado con un ecógrafo Aloka ProSound Alpha 5<sup>®</sup>, con terminal en “T” de ecografía intraoperatoria con sonda multifrecuencia de 5 a 7.5 MHz y durante el último año con un ecógrafo Flex Focus<sup>™</sup> 400 features Quantum Plus Technology<sup>™</sup> BK Medical<sup>®</sup>. La cirugía de las MH que realizamos en nuestro hospital se lleva a cabo atendiendo a los criterios anatómicos de Couinaud y del Comité Científico de la International Hepato-Pancreato Biliary Association (IHPBA) que aprobó la clasificación de Brisbane(80, 81). Para minimizar las pérdidas hemáticas, y a través del manejo anestésico, se mantiene una PVC <5 cm. H<sub>2</sub>O durante la sección del parénquima

hepático; por norma general nuestro grupo emplea un bisturí ultrasónico Cavitron® CUSA Excel™ 36 KHz Prim® S.A. Valleylab® y un sistema de sellado armónico Harmonic Focus® (Ethicon Endosurgery-Johnson and Johnson). Cuando el equipo quirúrgico considera necesario, se realizan técnicas de exclusión vascular hepática total sin clampaje de la vena cava inferior (maniobra de Pringle asociada o no a clampaje de venas suprahepáticas) de 15 minutos de duración alternando con periodos de desclampaje de 5 minutos. A elección del cirujano el/los pedículo/s portal/es y/o vena/s suprahepática/s se seccionan y se ligan manualmente o con endograpadora (Powered Endopath® Stapler Echelon Flex™ 45 Compact Articulating Endoscopic Linear Cutter Reloads White 2.5 mm. 6 rows Ethicon Endosurgery-Johnson and Johnson).

Generalmente, tras la hepatectomía, los pacientes ingresan en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) de nuestro hospital, donde habitualmente permanecen unas 24-48 horas en función de su evolución. En el postoperatorio inmediato se controla la estabilidad hemodinámica del paciente, así como la dinámica respiratoria y el dolor postoperatorio. El tratamiento del dolor postoperatorio se realiza mediante de la administración de fármacos vía epidural o sistémica. 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 realizan 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, se realiza 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.

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 se cumplieran los siguientes supuestos: fuera técnicamente posible la extirpación completa de la recidiva hepática, se conservase un VHR funcional suficiente y se hubiera descartado la presencia de enfermedad extrahepática irresecable mediante TC torácica y abdominopélvica. Cualquier tipo de recidiva que cumpliera lo anteriormente descrito era considerada resecable y por tanto se intervino quirúrgicamente. 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 enfermedad extrahepática 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

A continuación se exponen los parámetros analizados, la codificación de datos, el protocolo estadístico y el análisis estadístico realizado.

#### A. FACTORES DEPENDIENTES DEL PACIENTE

1. **Edad** (años hasta la fecha de la hepatectomía)
2. **Sexo**
  - *Mujer: 0*
  - *Hombre: 1*
3. **Riesgo ASA**(82, 83)
  - *ASA I: 1*
  - *ASA II: 2*
  - *ASA III: 3*
  - *ASA IV: 4*

#### B. FACTORES DEPENDIENTES DEL CÁNCER COLORRECTAL INICIAL

1. **Clasificación TNM** (T: 1, 2, 3, 4/N: 0, 1, 2/M: 0, 1)
2. **Estadio Tumoral**
  - *Estadio I: 1*
  - *Estadio II: 2*
  - *Estadio III: 3*
  - *Estadio IV: 4*
3. **Localización tumor colorrectal**
  - *Colon: 0*
  - *Recto: 1*
4. **QT adyuvante postcolectomía**
  - *No: 0*
  - *Sí: 1*

Para la clasificación TNM y el estadio tumoral hemos seguido la séptima edición de la *AJCC: Colon and rectum* empleada por Edge SB, Byrd DR, Compton CC *et al*(84).

La QT adyuvante postcolectomía hace referencia al tratamiento complementario tras la resección del CCR en pacientes no diagnosticados de MHCCR en ese momento, es decir, pacientes con MHCCR diagnosticadas de forma 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 inversa MHCCR/CCR (reverse approach), en cuyo caso la QT postcolectomía aplicada será adyuvante a la resección de las MHCCR.

**C. FACTORES DEPENDIENTES DE LAS METÁSTASIS HEPÁTICAS****1. Sincronicidad de las MH con el CCR**

- No: 0
- Sí: 1

**2. Localización**

- Unilateral: 0
- Bilateral: 1

**3. CEA al diagnóstico (ng/ml)****4. QT neoadyuvante prehepatectomía**

- No: 0
- Sí: 1

Se consideran metástasis sincrónicas aquellas que están presentes en el momento del diagnóstico del CCR o las que aparecen durante los 3 meses siguientes. Las metástasis diagnosticadas a partir de los 3 meses desde el diagnóstico de CCR se consideran metacrónicas(17-26, 74-79).

**D. FACTORES DEPENDIENTES DE LA RESECCIÓN HEPÁTICA****1. Número de segmentos resecados:**

- Hepatectomía menor
- Hepatectomía mayor

**2. Transfusión intra/postoperatoria de concentrados de hematíes**

- No: 0
- Sí: 1

Se considera hepatectomía menor cuando se resecan menos de 3 segmentos hepáticos, y hepatectomía mayor cuando se resecan 3 o más segmentos hepáticos(75).

**E. FACTORES DEPENDIENTES DEL SEGUIMIENTO****1. Complicaciones postoperatorias**

- No: 0
- Sí: 1

**2. Mortalidad postoperatoria**

- No: 0
- Sí: 1

**3. Estancia media (días)****4. QT adyuvante posthepatectomía**

- No: 0
- Sí: 1

## 5. Supervivencia

- No: 0
- Sí: 1

Para la valoración de la estancia media hospitalaria se han tenido en cuenta tanto los días de ingreso en la sala de hospitalización (planta) como los días de ingreso en UCI. De igual modo, sólo se han tenido en cuenta los días correspondientes al ingreso por la intervención del CCR y no los días correspondientes a los del reingreso/s del postoperatorio inmediato (90 días tras la intervención quirúrgica del CCR).

Consideramos complicaciones postoperatorias a aquellas acontecidas durante los 90 días siguientes a la realización de la primera hepatectomía(3, 30, 31) y definidas por la *Clasificación de Clavien y Dindo* en 2004(85) y 2009(86). Hemos denominado complicaciones “mayores” (grados III y IV de la *Clasificación de Clavien y Dindo*), a la insuficiencia hepática, sangrado postoperatorio y a la fístula biliar/absceso intraabdominal, 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 la fiebre de origen desconocido [FOD]), infección de herida quirúrgica, neumonía nosocomial e íleo postoperatorio, que no requirieron intervencionismo radiológico ni quirúrgico. Hemos seguido los criterios de Rahbari *et al*(87, 88) para definir la insuficiencia hepática(87) y la hemorragia postoperatoria(88) y los criterios de Koch *et al*(89) para la fístula biliar postoperatoria.

La supervivencia global se definió desde la fecha de la cirugía hepática hasta la de la última revisión clínica en consulta o el fallecimiento(3, 13, 17-36, 55, 76-79). Quedaron excluidos del análisis estadístico de supervivencia global los 5 pacientes que fallecieron en el postoperatorio inmediato (90 días siguientes a la primera hepatectomía, tal y como realizan otros de los autores(90, 91).

La supervivencia libre de enfermedad se definió desde la fecha de la cirugía hepática hasta la de la última revisión clínica en consulta en la cual el paciente estaba vivo y no presentaba recidiva hepática ni extrahepática en base a los resultados de la última prueba de imagen (TC, ecografía, etc) y/o analítica (marcadores tumorales, etc). Para analizar la supervivencia libre de enfermedad 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 y/o extrahepática y que permanecieron vivos en el momento de corte final del estudio (3,13,17-36, 55, 76-79)

En cuanto al análisis estadístico, 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 (IC) del 95%. Para emplear una u otra (media [X] o mediana [Me]) hemos valorado la distribución de dicha variable con respecto a la “normal” mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov. En el caso de que la variable cuantitativa siguiera una distribución “normal” (*pvalor*  $p > 0.05$ ), se ha empleado como medida de tendencia central la media [X] y como medida de dispersión la DT. En el caso de que la variable cuantitativa no siguiera una distribución “normal” (*pvalor*  $p < 0.05$ ), se ha empleado como medida de tendencia central la Me y como medida de dispersión el RI. Respecto a las variables cualitativas, se han calculado sus valores absolutos de frecuencias, así como sus porcentajes.

En cuanto a la estadística inferencial, para la comparación entre variables cuantitativas con una distribución “normal” se ha utilizado cuando la comparación fue entre dos medias, el Test T de Student-Fisher (si la prueba de Levene de calidad de varianzas tiene un *pvalor*  $p > 0.05$ , asumimos el *pvalor* de las varianzas iguales y en caso contrario con un *pvalor*  $p < 0.05$  asumimos el *pvalor* de las varianzas diferentes); y cuando la comparación fue entre más de dos medias, utilizamos el análisis de la varianza-ANOVA (asumiendo el *pvalor* de la asociación lineal por lineal). En aquellas comparaciones entre variables cuantitativas con distribución no “normal”, hemos utilizado las pruebas U de Mann-Whitney y de Kruskal-Wallis respectivamente, como pruebas no paramétricas. Respecto a las variables cualitativas, las comparaciones fueron establecidas mediante la utilización del Test de Chi cuadrado- $\chi^2$  (92, 93).

El análisis de Kaplan-Meier(94, 95) 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 algunos puntos en el tiempo (1, 3 y 5 años después). Una vez que se tiene la tabla de vida con los intervalos, se obtiene la curva mediante los valores de la columna intervalo para el eje X, y los valores de

supervivencia para el eje de las Y. La fórmula para calcularlo es compleja e implica álgebra matricial, no obstante, casi todos los paquetes estadísticos incluyen esta función. Del mismo modo, en el análisis de supervivencia a largo plazo el programa estadístico tuvo en cuenta que todos los pacientes fallecieron por causas relacionadas con el cáncer.

La curva de supervivencia actual a 1-3-5 años se refiere a los pacientes que verdaderamente están vivos a esos intervalos de tiempo mientras que la curva de supervivencia actuarial a 1-3-5 años determinada a través del análisis Kaplan-Meier(94, 95), se refiere a una estimación de la proporción de supervivientes (enfermos o no) que habría a esos intervalos de tiempo basados en el número de eventos (muertes) o pacientes fallecidos(censurados). Cuando el seguimiento o follow-up es limitado, la supervivencia actuarial no tiende a solaparse con la supervivencia actual y la identificación de los verdaderos pacientes vivos se aleja de la realidad, con lo que los resultados están demasiado sesgados(37). Como se ha comentado anteriormente, en nuestro caso ningún paciente se perdió en el durante el periodo de seguimiento definido en el estudio y hemos realizado 2 curvas Kaplan-Meier correspondientes a las supervivencias actuariales de las cohortes de pacientes R0 y R1.

Se ha asumido un nivel de significación  $\alpha = 0.05$ , debido a que es el que mejor se adapta a las pruebas de contraste de hipótesis de la estadística inferencial en las Ciencias Biomédicas(92, 93) ya que conjuga los riesgos antagónicos alfa y beta. Consideramos a los valores de probabilidad " $p$ " como estadísticamente significativos según un *pvalor*  $p < 0.05$ (92, 93).

# RESULTADOS

# ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA Y ANÁLISIS UNIVARIANTE (Variables comparadas según el margen de resección, n=144).

		Grupo resección R0	Grupo resección R1	<i>p</i>
		Casos, n (%)	Casos, n (%)	
<b>Factores dependientes del paciente</b>				
<b>Edad</b> (años) (n=144)		104 (66.2±10.4)	40 (63.3±11.7)	0.158
<b>Sexo</b> (n=144)	<i>Hombre</i>	69 (66.3%)	28 (70%)	0.675
	<i>Mujer</i>	35 (33.7%)	12 (30%)	
<b>Riesgo ASA</b> (n=144)	<i>ASA 1-2</i>	87 (83.7%)	32 (80%)	0.502
	<i>ASA 3-4</i>	17 (16.3%)	8 (20%)	
<b>Factores dependientes del tumor primario CCR</b>				
<b>Localización</b> (n=144)	<i>Colon</i>	67 (64.4%)	27 (67.5%)	0.793
	<i>Recto</i>	36 (34.6%)	13 (32.5%)	
	<i>Colon y recto</i>	1 (1%)	0 (0%)	
<b>Estadaje tumoral</b> (n=144)	<i>Estadio I-II</i>	15 (14.4%)	3 (7.5%)	0.280
	<i>Estadio III-IV</i>	89 (85.6%)	36 (90%)	
	<i>Desconocido</i>	0 (0%)	1 (2.5%)	
<b>QT adyuvante postcolectomía</b> (n=144)	<i>No</i>	69 (66.3%)	25 (62.5%)	0.664
	<i>Sí</i>	35 (33.7%)	15 (37.5%)	
<b>Factores dependientes de las MH</b>				
<b>Sincronicidad</b> (n=144)	<i>Sí</i>	60 (57.7%)	23 (57.5%)	0.983
	<i>No</i>	44 (42.3%)	17 (42.5%)	
<b>Localización MH</b> (n=144)	<i>Unilateral</i>	71 (68.3%)	21 (52.5%)	0.078
	<i>Bilateral</i>	33 (31.7%)	19 (47.5%)	
<b>CEA al diagnóstico (ng/ml)</b> (n=144)		104 (14.8±4)*	40 (13.8±2)*	0.735
<b>QT neoadyuvante prehepatectomía</b> (n=144)	<i>No</i>	75 (72.1%)	26 (65%)	0.403
	<i>Sí</i>	29 (27.9%)	14 (35%)	

\* Si la variable cuantitativa sigue una distribución "no normal" (*p*valor  $p < 0.05$ ) mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov hemos empleado como medida de tendencia central la mediana [Me] y como medida de dispersión el recorrido intercuartílico [RI]. Para muestras independientes, realizamos una prueba de Levene para la igualdad de varianzas. Si el *p*valor  $p < 0.05$ , la prueba de la T para la igualdad de varianzas no asumirá varianzas iguales para esa variable. Si el *p*valor  $p > 0.05$ , la prueba de la T para la igualdad de varianzas asumirá varianzas iguales para esa variable.

Análisis de la supervivencia y de las características clínico-patológicas de los pacientes intervenidos con metástasis hepáticas de adenocarcinoma colorrectal en función del margen de resección

	Grupo resección R0	Grupo resección R1	<i>p</i>
	Casos, n (%)	Casos, n (%)	
Factores dependientes de la resección hepática			
Nº segmentos resecados (n=144)			
<i>Hepatectomía menor (&lt;3 segmentos)</i>	68 (65.4%)	29 (72.5%)	0.415
<i>Hepatectomía mayor (≥3 segmentos)</i>	36 (34.6%)	11 (27.5%)	
Transfusión intraoperatoria (n=144)			
<i>No</i>	75 (72.1%)	28 (70%)	0.903
<i>Sí</i>	28 (26.9%)	11 (27.5%)	
<i>Desconocido</i>	1 (1%)	1 (2.5%)	
Mortalidad ingreso postoperatorio ( <i>Grado V de Clavien y Dindo</i> ) (n=144)			
<i>No</i>	101 (97.1%)	38 (95%)	0.535
<i>Sí</i>	3 (2.9%)	2 (5%)	
Morbilidad ingreso postoperatorio ( <i>Grados I-IV de Clavien y Dindo</i> ) (n=144)			
<i>No</i>	59 (56.7%)	23 (57.5%)	0.822
<i>Sí</i>	42 (40.4%)	15 (37.5%)	
Estancia Media (días) (n=139)	101 (8±4)*	38 (8±2)*	0.960
Factores dependientes del seguimiento			
QT adyuvante posthepatectomía (n=139)			
<i>Sí</i>	64 (63.4%)	25 (65.8%)	0.791
<i>No</i>	37 (36.6%)	13 (34.2%)	
Rehepatectomía (n=139)			
<i>No</i>	77 (76.2%)	27 (71.1%)	0.530
<i>Sí</i>	24 (23.8%)	11 (28.9%)	

\* Si la variable cuantitativa sigue una distribución "no normal" (*p*valor  $p < 0.05$ ) mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov hemos empleado como medida de tendencia central la mediana [Me] y como medida de dispersión el recorrido intercuartílico [RI]. Para muestras independientes, realizamos una prueba de Levene para la igualdad de varianzas. Si el *p*valor  $p < 0.05$ , la prueba de la T para la igualdad de varianzas no asumirá varianzas iguales para esa variable. Si el *p*valor  $p > 0.05$ , la prueba de la T para la igualdad de varianzas asumirá varianzas iguales para esa variable.



El **grupo de resección R0** consta de 104 pacientes, de los cuales 69 (66.3%) son hombres y 35 (33.7%) son mujeres. La edad media en este grupo es de  $66.2 \pm 10.4$  años. De ellos, 87 (83.7%) presentaban un riesgo ASA I-II y 17 pacientes (16.3%) un riesgo ASA III-IV.

Respecto a la localización del tumor primario, en 67 pacientes (64.4%) el tumor primario se localizaba en colon, en 36 pacientes (34.6%) se localizaba en recto y en 1 paciente (1%) se diagnosticó un tumor en colon y recto de forma simultánea. Un total de 89 pacientes (85.6%) tenían un estadio III-IV mientras que 15 (14.4%) se encontraban en estadio tumoral I-II. El 33.7% (35 pacientes) recibieron QT adyuvante postcolectomía mientras que 69 (66.3%) no requirieron este tratamiento.

Las MH fueron diagnosticadas de forma sincrónica en 60 pacientes (57.7%) y de forma metacrónica en 44 (42.3%). Las MH se distribuyeron de forma unilateral en 71 pacientes (68.3%) y de forma bilateral en 33 (31.7%) pacientes. Previo al tratamiento quirúrgico de las MH 29 pacientes (27.9%) fueron tratados con QT neoadyuvante mientras que 75 (72.1%) no recibieron este tratamiento. La mediana del valor de CEA en la cohorte R0 fue de  $14.8 \pm 4$  ng/ml.

En 68 pacientes (65.4%) se realizó una hepatectomía menor y en 36 pacientes (34.6%) se realizó una hepatectomía mayor. Durante esta intervención quirúrgica 28 pacientes (26.9%) requirieron transfusión sanguínea, 75 (72.1%) no la requirieron y en un paciente (1%) este dato se desconoce. Respecto a la morbilidad postoperatoria, 3 pacientes (2.9%) fallecieron (Clavien Dindo V), 42 (40.4%) sufrieron complicaciones de menor o mayor gravedad (Clavien Dindo I-IV) y 59 (56.7%) presentaron una evolución favorable sin complicaciones significativas. De los pacientes que no fallecieron en el postoperatorio inmediato en esta cohorte, la mediana de la estancia hospitalaria en la cohorte R0 fue de  $8 \pm 4$  días.

De los pacientes que no fallecieron en el postoperatorio inmediato en esta cohorte, el tratamiento QT adyuvante tras la hepatectomía fue administrado a 64 pacientes (63.4%) mientras que 37 (36.6%) no recibieron este tratamiento. Durante el seguimiento, 24 pacientes (23.8%) requirieron una nueva hepatectomía, mientras que en 77 pacientes (76.2%) no se realizó un nuevo tratamiento quirúrgico sobre el hígado.

El **grupo de pacientes con resección R1** incluye 40 pacientes, de los cuales 28 (70%) son hombres y 12 (30%) son mujeres. La edad media de este grupo es de  $63.3 \pm 11.7$  años. De ellos, 32 (80%) presentaban un riesgo ASA I-II y 8 pacientes (20%) un riesgo ASA III-IV.

En cuanto a la localización del tumor primario, en 27 (67.5%) pacientes el tumor primario se localizaba en colon y en 13 (32.5%) pacientes se localizaba en recto. 36 pacientes (90%) se encontraban en estadio III-IV en el momento del diagnóstico del CCR, mientras que 3 (7.5%) se encontraban en estadio tumoral I-II. 15 pacientes (37.5%) recibieron QT adyuvante postcolectomía mientras que 25 (62.5%) no la recibieron.

Las MH fueron diagnosticadas de forma sincrónica en 23 pacientes (57.5%) y de forma metacrónica en 17 (42.5%). La distribución de las MH fue unilateral en 21 pacientes (52.5%) y de forma bilateral en 19 (47.5%) pacientes. Previo al tratamiento quirúrgico sobre las MH, 14 pacientes (35%) fueron tratados con QT neoadyuvante, mientras que 26 (65%) no recibieron este tratamiento. La mediana del valor de CEA en la cohorte R1 fue de  $13.8 \pm 2$  ng/ml.

Se realizó una hepatectomía menor en 29 pacientes (72.5%) y una hepatectomía mayor en 11 pacientes (27.5%). Durante la hepatectomía, 28 pacientes (70%) no requirieron transfusión de hemoderivados, mientras que 11 pacientes sí lo requirieron. La información acerca de la transfusión se desconoce en el caso de 1 paciente (2.5%).

Respecto a la morbilidad postoperatoria, 2 pacientes (5%) fallecieron, 15 pacientes (37.5%) sufrieron complicaciones de distinta gravedad, y 23 (57.5%) presentaron una evolución favorable sin complicaciones. De los pacientes que no fallecieron en el postoperatorio inmediato en esta cohorte, la mediana de la estancia hospitalaria media fue de  $8 \pm 2$  días.

De los pacientes que no fallecieron en el postoperatorio inmediato en esta cohorte, llevaron QT adyuvante tras la hepatectomía 25 pacientes (65.8%) no siendo así en 13 pacientes (34.2%). Durante el periodo de seguimiento, 11 pacientes (28.9%) requirieron una nueva intervención quirúrgica hepática, mientras que en 27 pacientes (71.1%) no se realizó una nueva hepatectomía.

Al **comparar los grupos R0 y R1** ninguno de los factores estudiados dependientes del paciente (edad,  $p=0.158$ ; sexo,  $p=0.675$ ; riesgo ASA,  $p=0.502$ ), del cáncer primario (localización colon-recto,  $p=0.793$ ; estadiaje tumoral,  $p=0.280$ ; QT adyuvante postcolectomía  $p=0.664$ ), de la enfermedad metastásica (sincronicidad,  $p=0.983$ ; localización bilobar,  $p=0.078$ ; CEA al diagnóstico,  $p=0.735$ ), ni de la indicación de neoadyuvancia ( $p=0.403$ ) ha mostrado diferencias significativas en función de la afectación del margen.

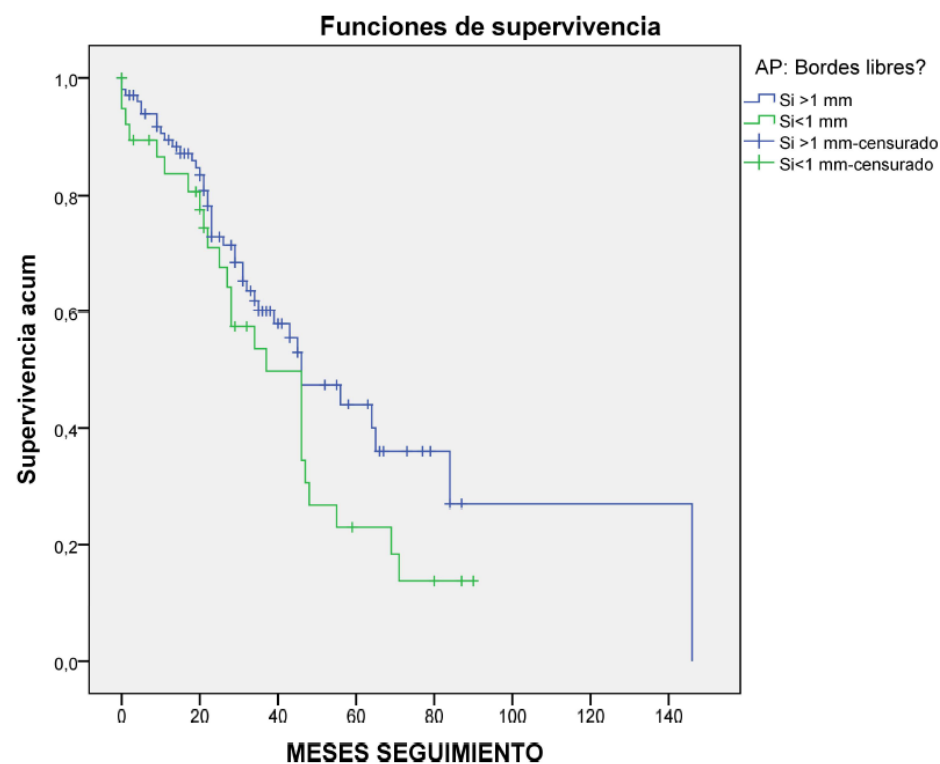
El curso evolutivo de los pacientes basado en la morbilidad postoperatoria a 90 días no ha sido diferente en función de la afectación microscópica del margen tumoral (mortalidad,  $p=0.535$ ; morbilidad,  $p=0.822$ ). La estancia media hospitalaria tampoco mostró diferencias significativas ( $p=0.960$ ).

Ambos grupos fueron comparables en cuanto al porcentaje de pacientes sometidos a hepatectomía mayor y menor ( $p=0.415$ ) y a la necesidad de transfusión intraoperatoria ( $p=0.903$ ).

En cuanto a la indicación de tratamiento con QT adyuvante tras la hepatectomía y a la realización de una segunda hepatectomía (rehepatectomía), tampoco hubo diferencias entre ambos grupos ( $p=0.791$  y  $p=0.530$ , respectivamente).

**TABLA 2.- CURVAS DE SUPERVIVENCIA O DE KAPLAN-MEIER**  
**(Supervivencia actuarial tras la hepatectomía a 1-3-5 años)**

	SUPERVIVENCIA ACTUARIAL			
	Seguimiento Follow up (meses), $X \pm DT$	1 año, %	3 años, %	5 años, %
<b>Resección (mm.) (n=139)</b>				
<i>R0 <math>\geq 1</math> mm.</i>	<b>67.57 <math>\pm</math> 8.59</b>	<b>89.4%</b>	<b>63.6%</b>	<b>44%</b>
<i>R1 &lt; 1 mm.</i>	<b>41.19 <math>\pm</math> 4.89</b>	<b>83.6%</b>	<b>57.4%</b>	<b>23%</b>
				<b>0.118</b>



La supervivencia actuarial a 1, 3 y 5 años fue, según el tipo de resección, la siguiente: en la cohorte de resección R0 89.4%, 63.6% y 44% (a 1, 3 y 5 años respectivamente) con una media de seguimiento de  $67.57 \pm 8.59$  meses; en la cohorte de resección R1 83.6%, 57.4% y 23% (a 1, 3 y 5 años respectivamente) con una media de seguimiento de  $41.19 \pm 4.89$  meses. El análisis univariante no evidenció diferencias significativas en cuanto a supervivencia entre ambas cohortes ( $p=0.118$ ).

# DISCUSIÓN

Con el fin de aumentar el número de pacientes que se beneficiarían del tratamiento quirúrgico, nuestro grupo multidisciplinar, en consonancia con otros centros(96, 97, 98), 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, consideramos la opción de realizar una hepatectomía en cualquier paciente que no presente una contraindicación para una cirugía mayor por comorbilidad asociada, en el que sea posible extirpar toda la enfermedad neoplásica respetando suficiente volumen/reserva funcional del parénquima hepático remanente(3-6, 98). 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 si la afectación microscópica del margen de resección ha influido sobre la supervivencia global en los pacientes con MHCCR intervenidos bajo indicación de criterios de resecabilidad ampliados(3-5,98).

En nuestro centro la ampliación de los criterios de resecabilidad para las MHCCR basados en un enfoque cada vez más agresivo que combina entre otras la cirugía, la QT neo y coadyuvante a la hepatectomía, técnicas de destrucción local, técnicas de oclusión portal, resección de MH sincrónicas y resección de la enfermedad extrahepática, y, además, ante una recidiva, plantea una rehepatectomía cuando es posible. Todo esto ha permitido aumentar el número de pacientes candidatos a cirugía.

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. En este sentido, hemos considerado, al igual que otros grupos de trabajo(90-104), 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 en series históricas se ha considerado que empeoraba la supervivencia de los pacientes sometidos a resección(104), a pesar de que se trata de un factor que no puede utilizarse preoperatoriamente. Tradicionalmente, autores como Laurent *et al*(96), Figueras *et al*(49) y otros(51), además

consideran que el margen de resección es el factor pronóstico más importante sobre el cual el cirujano es capaz de actuar, especialmente con la ayuda de la ecografía intraoperatoria(38, 105, 106).

La descripción del mínimo margen de resección respecto del borde de avance tumoral medido en milímetros, es una constante dentro del estudio histológico de la literatura actual(7, 38-60, 96-98). El problema consiste en definir desde un punto de vista oncológico cuál es el mínimo margen requerido(4, 43, 49, 51-54, 56, 98). Durante muchos años, se ha considerado como gold estándar un margen de resección >1 cm(43, 49, 51-54, 56, 107). En un metaanálisis de 2012 realizado por Cucchetti *et al*(107) sobre 2823 pacientes (11 estudios observacionales), un margen de resección por debajo de 1 cm influyó directamente sobre la recurrencia de los pacientes pero no sobre la supervivencia. En contra, otro metaanálisis de 2011 realizado por Dhir *et al*(108) sobre 4821 pacientes (18 estudios), observaron que una distancia inferior a 1 cm influyó sobre la supervivencia. Recientemente, los autores de otro metaanálisis (Margonis *et al*, 2017)(59) sobre 11147 resecciones hepáticas (44 estudios), sí que observaron un peor pronóstico en los pacientes con márgenes afectos (inferiores a 1 mm) planteando la posibilidad de conseguir una distancia de 1 cm como margen idóneo siempre que fuese técnicamente posible.

No obstante, con el aumento del número de resecciones hepáticas cada vez más complejas (proximidad de las MH a estructuras biliares o vasculares, multinodularidad, etc.), especialmente tras conseguir la disminución del tamaño de las lesiones con la administración de QT neoadyuvante, ha aumentado la necesidad de obtener márgenes negativos aunque sean mínimos(7, 98, 109). Progresivamente se han ido estrechando los márgenes hasta el punto que actualmente autores como Hamady *et al*(42), Martí *et al*(55), Vandeweyer *et al*(51), Bodingbauer *et al*(48) y Welsh *et al*(52), han determinado como margen negativo la distancia mínima de 1 mm, por lo que nosotros hemos tomado también como referencia esta cifra. No obstante, debemos tener en cuenta que la literatura hay autores que definen como R1 a la presencia de células tumorales en la propia línea de sección (0 mm)(39, 47, 45, 96, 110-112) o a menos de 0.5 mm(113). En este sentido, en 2015 Sadot *et al*(114) observaron que márgenes de resección submilimétricos (0-1mm) ofrecían un mejor pronóstico que aquellos con 0 mm.



En nuestra serie la **resección R1** ocurrió en el 27.8% de los casos (40/144 pacientes), cifra inferior a la descrita en series como la de de Haas *et al* (46.3%)(7); superponible a la de otros autores: 27.5% de Sasaki *et al*(41), 21.6% de Truant *et al*(109), 27% de Eveno *et al*(40), 30.8% de Mao *et al*(115), 25.6% de Vandeweyer *et al*(51), 24.4% de Bodingbauer *et al*(48), 21.3% de Postriganova *et al*(106), 24.4% de Hamady *et al*(42); y superior a la aportada por otros centros: 13% de Ayez *et al*(39), 11% de Are *et al*(54), 10.8% de Tanaka *et al*(116), 8.1% de Pawlik *et al*(117), 8.7% de Konopke *et al*(45), 8.8% de Welsh *et al*(52), 10% de Laurent *et al*(96) y 14% de Andreou *et al*(53).

De forma similar, el grupo del Paul Brousse(7)(de Haas *et al*, 2008), considerando como margen positivo la presencia de tumor a menos de 1 mm del borde de resección, ha publicado resultados sobre 436 pacientes (202 resecciones R1) que indican que, a pesar de una mayor tasa de recurrencia de las resecciones R1 “por necesidad”(7, 40, 96), la supervivencia es similar a la de la resección R0 siempre que se administre QT adyuvante a la hepatectomía. Azoulay y Cherqui(40) también publicaron posteriormente resultados en la misma línea. En nuestra serie hemos obtenido resultados muy similares, ya que la supervivencia global no ha sido diferente en función de la afectación microscópica del margen tumoral. Los **pacientes con resección R1 han presentado cifras de supervivencia a 1, 3 y 5 años solapables a las de los pacientes con resección R0** (89.4 vs 83.6, 63.6% vs 57.4% y 44 vs 23%, respectivamente;  $p=0.118$ ). Estos resultados están en la línea de los aportados en otras series: Pawlik *et al*(117), de Haas *et al*(7), Kokudo *et al*(58), Wray *et al*(56), Bodingbauer *et al*(48), Vandeweyer *et al*(51), y Muratore *et al*(43).

Además, nuestras cifras de supervivencia a 5 años en pacientes con resecciones R1 están en la línea de los de Andreou *et al*(53)(26%), Are *et al*(54)(29%), Angelsen *et al*(119)(23%), Wray *et al*(56)(23%), Nuzzo *et al*(47)(24%) a pesar de que estos dos últimos autores(47, 56) también consideraron 1 cm como el límite entre las R0 y R1, lo que hace que nuestros resultados tengan aún más valor. Cuando se llevó a cabo otro análisis comparativo de series con más de 400 resecciones hepáticas, hemos observado que solo el margen positivo tuvo influencia sobre la supervivencia(120, 121). No obstante, estas series definen como positivos los situados a menos de 1 cm del borde de resección, lo que limita la comparación con nuestros resultados.

En nuestra serie hemos obtenido resultados concordantes con de Haas *et al*(7). Aunque Vandeweyer *et al*(51), en un estudio que incluye 261 pacientes, obtiene una peor supervivencia en los 67 pacientes con resecciones R1, su 25% de supervivencia a los 5 años es prácticamente solapable a la nuestra.

En vista de nuestros resultados en cuanto a supervivencia y en consonancia con otros centros como el Paul Brousse(7), la imposibilidad técnica para realizar una cirugía radical con márgenes adecuados durante la resección de las MH (R1) no la consideramos una contraindicación formal para la cirugía siempre y cuando la resección macroscópica de las MH sea completa y no implique una resección R2(7, 51). La justificación para esta actitud se basa también en que estamos de acuerdo con muchos autores de la literatura(53, 96) en que con la administración de protocolos cada vez más efectivos de QT neoadyuvante y adyuvante a la hepatectomía se puede reducir la proporción de MH que desarrollen micrometástasis(7, 39, 49, 58, 98, 122). Además, a pesar de que nuestros resultados muestran una supervivencia en los pacientes con margen R1 del 23% a 5 años, el planteamiento de la administración de QT aislada si se contraindica la cirugía, es una opción únicamente paliativa con una supervivencia media de 4.5-21 meses tras el diagnóstico(54, 98, 99, 122-127). Los resultados de nuestro estudio al igual que los de Vandeweyer *et al*(51), confirman que los pacientes con resección R1 presentan una supervivencia solapable a la de los pacientes con resección R0, y parecen considerar como razonable nuestra actitud quirúrgica agresiva de combinar la cirugía con QT tanto neoadyuvante como adyuvante a la hepatectomía(7, 56, 98, 122).

En nuestro trabajo, las cohortes son homogéneas y comparables en todas las variables del estudio. Ninguno de los factores estudiados dependientes del paciente (edad,  $p=0.158$ ; sexo,  $p=0.675$ ; riesgo ASA,  $p=0.502$ ), del cáncer primario (localización colon-recto,  $p=0.793$ ; estadiaje tumoral,  $p=0.280$ ; QT adyuvante postcolectomía  $p=0.664$ ), de la enfermedad metastásica (sincronicidad,  $p=0.983$ ; localización bilobar,  $p=0.078$ ; CEA al diagnóstico,  $p=0.735$ ), ni de la indicación de neoadyuvancia ( $p=0.403$ ) nos ha permitido preveer preoperatoriamente en qué pacientes hubiese sido más probable realizar una resección R1. La mayoría de estos resultados se reproducen en la publicación de Eveno *et al*(40) y de Tanaka *et al*(116). En contraposición a nuestros resultados, el estudio de 2015 del grupo de Truant *et al*(109) los pacientes con resecciones R1 presentaron respecto de los R0 más sincronidad, mayor número de MH y de mayor tamaño. Para el grupo de Lille(109), estos factores reflejaron una peor biología tumoral en su serie con independencia de haber recibido o no neoadyuvancia. En la publicación de Tanaka *et al*(116) se demostró que la supervivencia en los pacientes R1 fue significativamente inferior a la de los R0. Sin embargo, al estratificar en función de la resecabilidad inicial, el impacto negativo que tenían las resecciones R1 desaparecía en los pacientes inicialmente irresecables o no óptimamente resecables con buena respuesta a la neoadyuvancia.

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(3-6, 96, 98, 99). Sin tratamiento quirúrgico, la supervivencia media es inferior a 2 años(98, 99, 100) 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 chemotherapy), que se administra con el objetivo de lograr una reducción de la masa tumoral que haga posible una cirugía radical(98, 99, 100, 109). En este sentido autores como Ng *et al*(128) observaron que la respuesta de las MH a la neoadyuvancia no sólo se basó en una reducción concéntrica de la masa tumoral y en el porcentaje de células viables en las MH sino que también se basó en la ausencia de microsatelitosis a una distancia mayor de 4 mm.

Como podemos comprobar, en nuestro trabajo no hubo relación entre la administración de neoadyuvancia y la resección R1 ( $p=0.403$ ) del mismo modo que en el trabajo sobre una serie histórica del Memorial Sloan-Kettering Cancer Center con más de 1000 pacientes (Are *et al*, 2007)(54), la administración de neoadyuvancia (302 pacientes) tampoco difirió en las cohortes estudiadas. Sin embargo Mao *et al*(115) relacionó el alto porcentaje de irresecabilidad previo a la neoadyuvancia con su 30.8% de resecciones R1.

En nuestro centro consideramos que las lesiones metacrónicas resecables son indicación de resección. Al igual que para otros autores(99, 100, 109), 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(100, 109). Además, según una revisión realizada por Lehmann *et al*(99) en los pacientes con lesiones resecables pero con factores de mal pronóstico (lesiones múltiples, bilobares, sincrónicas, presencia de enfermedad extrahepática, etc.), la neoadyuvancia puede ayudar a identificar pacientes buenos respondedores con biología tumoral favorable y que pueden obtener un beneficio claro de supervivencia. En tres estudios relativamente recientes sobre QT neoadyuvante(39, 53, 116), no se evidenciaron diferencias en la supervivencia entre los grupos R1 y R0 en particular en los pacientes que tuvieron buena respuesta morfológica e histopatológica(53). En contra, los pacientes que tuvieron una respuesta subóptima a la neoadyuvancia y que tuvieron una resección R1, presentaron una supervivencia inferior a la del grupo R0(53, 116).

En nuestro trabajo encontramos resultados similares a los del grupo francés de Ayez *et al*(39) dado que uno de cada tres pacientes (29.9%) recibieron neoadyuvancia (27.9% de los R0 y el 35% de los R1). Estos resultados contrastan con los de la serie de Laurent *et al*(96) en la que el 86% recibieron neoadyuvancia y en la de Haas *et al*(7) el 74%, pero en esta última solo el 43% de los pacientes fueron esquemas basados en Oxaliplatino e Irinotecan.

Tradicionalmente, los fármacos más usados han sido el 5-fluorouracilo (5-FU), Capecitabina (Xeloda®) así como el leucovorín o fluoropirimidinas orales como la Capecitabina(2). Sin embargo, actualmente aún está por determinar la verdadera influencia de la QT moderna basada en regímenes de Irinotecan o Camptotecina-11 (CPT-11®-Debiri®-

Camptosar®), Oxaliplatino o L-OHP (Eloxatin®-Coaprovel®-Foxantalcon®), y anticuerpos monoclonales (Bevacizumab-Avastin®, Cetuximab-Erbitux® y Panitumumab-Vectibix®) y en este contexto, hemos intentado también aportar nuestra experiencia en el tratamiento quirúrgico de las MHCCR evaluando la influencia de la afectación microscópica del margen tumoral sobre el pronóstico de los pacientes con MHCCR intervenidos bajo criterios ampliados y dentro de un periodo en el que se ha utilizado desde el inicio una QT moderna(129-131). Azoulay y Cherqui(40) desarrollaron un estudio similar al planteado por nuestro grupo y donde las cohortes fueron tratadas por igual con la misma neo y adyuvancia. Para el Truant *et al*(109) las resecciones R1 se asociaron con resecciones más complejas y con una enfermedad más avanzada y a pesar de que las resecciones R1 no se comportaron como un factor pronóstico de peor supervivencia en su serie, reflejaban una enfermedad más agresiva. Para el grupo francés(109) el que las resecciones R1 no fueran factor de peor pronóstico estaba muy relacionado con la eficacia de QT neoadyuvante moderna y este hecho hizo que la recurrencia en el margen tumoral disminuyó del 31.3% al 19.2% en el grupo R1. En el metaanálisis de Dhir *et al*(108) sobre 4821 pacientes, aunque se demostró que una distancia inferior a 1 cm influyó sobre la supervivencia global, los autores no tuvieron en cuenta factores de confusión como el uso de QT neoadyuvante moderna. En otro metaanálisis (Margonis *et al*)(59) sí se tuvo en cuenta la variable de la neoadyuvancia.

En el estudio multicéntrico de Ayez *et al*(39) sobre 264 pacientes se compararon las cohortes en función de haber recibido o no neoadyuvancia (34.8% vs 65.2%, respectivamente) y de haber realizado una resección R0/R1 (87% vs 13%, respectivamente). Los pacientes sin neoadyuvancia tuvieron significativamente menor supervivencia global y libre de enfermedad con independencia de ser R0 o R1 mientras que en los que recibieron neoadyuvancia las resecciones R1 no fueron factor de peor pronóstico ni sobre la supervivencia ni sobre la recurrencia. Los autores concluyeron que la correlación entre el margen de resección y la supervivencia solo se aplicó a pacientes que no recibieron neoadyuvancia. En la misma línea, Tanaka *et al*(116) describieron que en los pacientes buenos respondedores a la neoadyuvancia las resecciones R1 no fueron factor de peor pronóstico mientras que en los pacientes sin neoadyuvancia la supervivencia global y libre de enfermedad fue peor en los R1 que en los R0. Sin embargo, a través del diseño de nuestro

estudio no hemos podido identificar los “buenos” o “malos” respondedores a la neoadyuvancia.

En la serie de Laurent *et al*(96) sobre 191 pacientes, la resección R1 se asoció con una mayor recurrencia intrahepática aunque no observaron diferencias en supervivencia en los pacientes con buena respuesta a la neoadyuvancia. A pesar de que en la serie global la resección R1 presentó peor supervivencia y mayor recurrencia que las R0, en los pacientes tratados con neoadyuvancia la supervivencia y recurrencia fue solapable en ambas cohortes. Concluyeron que la QT neoadyuvante y la hepatectomía mayor se asociaron con peor supervivencia mientras que la QT adyuvante protegió frente a la recurrencia. No obstante, al igual que en nuestro trabajo, la neoadyuvancia no se relacionó con la resección R1.

Para Andreou *et al*(53), un margen R1 constituye un factor de peor pronóstico únicamente en pacientes con una respuesta menor al tratamiento QT neoadyuvante, mientras que en pacientes con buena respuesta, el estado del margen de resección (R0 vs R1) no afecta a la supervivencia de los pacientes. Este grupo de trabajo recomienda, en base a sus resultados, que los pacientes con escasa respuesta a la QT neoadyuvante, controlada mediante TC, en los que se anticipan unos márgenes de resección próximos, sean tratados con QT de segunda línea antes de plantear el tratamiento quirúrgico y que incluso éste se plantee únicamente cuando sea factible conseguir un margen de resección R0.

La periferia tumoral de las MH es un territorio muy característico donde con independencia de la utilización de QT neoadyuvante pueden coexistir micrometástasis(58, 132) y otra serie de fenómenos como: la presencia de pseudocápsula fibrosa peritumoral(133) (reacción fibrosa con un espesor regular igual o mayor a 0.5 mm en todo el contorno de la MH), patrón crecimiento peritumoral (hipóxico-angiogénico y no hipóxico)(44), presencia de casquete tumoral viable (espesor de la periferia tumoral donde existen células viables tras la neoadyuvancia)(66, 68) y un halo peligroso (dangerous halo) tras la neoadyuvancia(134). El grupo de Ginebra de Mentha *et al*(134) mostró que la presencia de un halo peligroso (dangerous halo) tras la neoadyuvancia en los pacientes con MHCCR, formado por un crecimiento de células tumorales que infiltraban el parénquima hepático normal circundante en la interfase con la MHCCR. Mentha *et al*(134) relacionó su presencia con la necesidad de conseguir resecciones R0 libres de tumor. La descripción de este halo peligroso

concuera con la de Maru *et al*(66), para los que la mayoría de las células tumorales viables se encuentran en el casquete tumoral. Para el grupo de Rubbia-Brandt(69), dos tercios de los pacientes que recibieron QT neoadyuvante presentaban células viables.

El desarrollo de nuevas técnicas y la indicación de QT neoadyuvante moderna nos ha permitido aumentar la factibilidad y seguridad en la realización de **cirugías limitadas conservadoras de parénquima** con una mortalidad postoperatoria casi nula y una tasa de morbilidad baja(101). No obstante, para algunos autores como Poultides *et al*(38) a pesar de que la neoadyuvancia ha permitido realizar más **cirugías conservadoras de parénquima** con aumento del remante hepático final, aún es controvertido el hecho de que verdaderamente permitan obtener más resecciones R0. Aunque algunos grupos han relacionado a las resecciones no anatómicas con mayores tasas de resecciones R1(7, 52, 135, 136) otros autores no han encontrado relación alguna(40, 137) incluso tras resecciones laparoscópicas(106). Basados en un estudio retrospectivo sobre 267 pacientes DeMatteo *et al*(136) observaron que las resecciones anatómicas tuvieron menor índice de resecciones R1 en comparación con las resecciones limitadas (2% vs 16%) sin embargo Zorzi *et al*(137) no describieron mayor número de resecciones R1, diferencias con el sitio de recurrencia ni con la supervivencia.

Un aspecto de carácter técnico analizado por diferentes autores(7, 42, 45, 48, 50, 96, 98, 106, 107, 117, 121, 138) es que la resección hepática se lleva a cabo utilizando un elemento de disección (en nuestro caso bisturí ultrasónico-Cavitron® CUSA Excel™ y bisturí armónico-Ultracision®) y un sistema de coagulación convencional que volatilizan, aspiran y coagulan (necrosis por radiofrecuencia) el tejido hepático adyacente a las MH durante la transección y, por tanto, brindan un margen complementario sobre la superficie de sección de 1-2 mm según algunos grupos como Pawlik *et al*(117) y de hasta 5 mm para otros autores como Bodingbauer *et al*(48). Estamos de acuerdo con la revisión de Poultides *et al*(38), el metaanálisis de Margonis *et al*(59) y con los originales de Hamady *et al*(42) y Postriganova *et al*(106), en que el análisis anatomopatológico tiende a infraestimar la distancia del margen conseguido tras la cirugía sobreestimando el porcentaje de resecciones R1. Por tanto, esta idea enlaza con la de algunos autores como Martí *et al*(55) que destacan el concepto de que el margen verdaderamente importante es el que queda en el paciente y no en la pieza de

resección, aunque es este último el que se objetiva por el estudio del patólogo. Existen algunos trabajos(139, 140) que han comparado los diferentes métodos de transección hepática y los han intentado relacionar con la pérdida hemática y la morbilidad postoperatoria pero no han encontrado diferencias significativas al determinar su influencia sobre el margen R0/R1 y la recurrencia de la enfermedad.

En el contexto de **cirugías limitadas**, recientemente series asiáticas (Takamoto *et al*, 2016)(141) han calculado por modelos matemáticos que basándose en que las MH son tumores de morfología esférica (generalmente de entre 1 cm y 5 cm de diámetro), la resección con margen libre de 1 mm eliminaría entre 0.2 ml y 4 ml de tejido hepático sano, mientras que la resección con margen libre de 1 cm obligaría a eliminar entre 3.7 ml y 47.6 ml de tejido hepático sano. Este grupo(141) a pesar de encontrar diferencias significativas entre las resecciones R0 y R1 justifican la resección microscópicamente invadida cuando la R0 no es factible.

En cuanto a cirugías limitadas quizás la figura más importante a día de hoy sea Guido Torzilli(142-144). En un estudio publicado recientemente por el grupo italiano de Torzilli(105) sobre 226 pacientes con cirugías conservadoras de parénquima se comparó la influencia entre margen R1 parenquimatoso y R1 vascular. Por definición para el grupo de Milán el despegamiento de la/s MH de un vaso intrahepático mayor es una resección R1 (R1 vascular) del mismo modo que exponer la MH a través de la línea de transección también lo es (R1 estándar)(105). Consideran que en pacientes inicialmente irresecables o no óptimamente resecables el despegamiento vascular puede convertirlos en resecables, especialmente en lesiones bilobares, mientras que en pacientes resecables de entrada se puede disminuir el número de hepatectomías mayores.

Aunque para el grupo del Paul Brousse(7) la resección R1 no fue un factor de mal pronóstico, la realización de una **hepatectomía mayor** si se relacionó de forma independiente con una menor supervivencia. Nuestros resultados se desmarcan de lo encontrado por de Haas *et al*(7) dado que en nuestra serie las resecciones R1 no se relacionaron con la realización de una hepatectomía mayor ( $p=0.415$ ). Nosotros, de acuerdo con la mayoría de los autores(98, 101-103), 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.

Para autores como Poultides *et al*(38) la presencia de MH múltiples, de gran tamaño, de localización central o próximas a estructuras biliares o vasculares, se han relacionado tradicionalmente con una mayor dificultad para obtener márgenes libres dada la complejidad de la cirugía, pero son la **multinodularidad** y la **distribución bilobar** los factores que más se han relacionado con resecciones R1(40, 109). En el estudio multicéntrico del grupo GAST(45) la sincronidad, la localización central y la resección de más de 4 MH se relacionaron con un mayor número de resecciones R1. En nuestro estudio hemos encontrado una tendencia en cuanto a una mayor presencia de lesiones bilobares en el grupo R1 (47.5% vs 31.7%,  $p=0.078$ ) por lo que nuestros resultados parecen entrar en consonancia con lo afirmado por el grupo americano(38). Estos resultados están en la línea de Eveno *et al*(40) para los que la afectación bilobar que sí implicó mayor número de resecciones R1. En la publicación del grupo de Yokohama, Tanaka *et al*(116) no encontraron diferencias en ninguna de estas variables dentro del grupo de pacientes resecables sin neoadyuvancia pero en los irresecables o no óptimamente resecables las resecciones R1 se relacionaron con el número de MH, el tamaño y la distribución bilobar. Recientemente, el grupo chino de Mao *et al*(115) ha publicado en 2017 un trabajo que relacionaron en un score descrito por Sasaki *et al*(145, 146) la carga tumoral (máximo tamaño de las MH y número de MH) con la recurrencia y supervivencia en 286 pacientes (88 pacientes con resección R1). Este grupo(115) observó que el impacto del margen de resección (R1) fue más importante en los pacientes con baja carga tumoral dado que en los pacientes con alta carga tumoral el pronóstico empeoraba con independencia de que se consiguiese una resección R0. Estos resultados enlazan con una idea que desarrollaremos posteriormente y es que con independencia de la presencia de células tumorales en el margen, existen factores biológicos inherentes al propio tumor que hoy por hoy se desconocen y que se relacionan con una biología tumoral más agresiva y más desfavorable ocasionando un peor pronóstico en el paciente. El grupo de Mao *et al*(115) concluyó que donde la cirugía cobraba más importancia para conseguir un margen R0 fue en los pacientes con baja carga tumoral.

Estamos de acuerdo con el metaanálisis de Margonis *et al*(59) y otros autores(42, 91, 121, 122) en la necesidad de hallar marcadores biológicos e inmunohistoquímicos que complementen a los clínico-patológicos (incluido el margen de resección). Pensamos que estos marcadores permitiran dar una orientación respecto a la **agresividad biológica tumoral** como ha expuesto el grupo italiano de Muratore *et al*(43) y de este modo podremos determinar la verdadera influencia de la afectación microscópica del margen tumoral en la supervivencia y recurrencia de los pacientes intervenidos con MH de cáncer colorrectal.

En nuestro estudio, los factores relacionados con una mayor agresividad biológica (como el estadio CCR,  $p=0.280$ ; la sincronidad con las MH,  $p=0.983$ ; localización bilobar,  $p=0.078$ ; y niveles elevados de CEA,  $p=0.735$ ) no han sido diferentes en función del margen obtenido, por lo que tampoco nos han orientado acerca de en qué pacientes la biología tumoral era más desfavorable. Nuestro grupo está de acuerdo con algunos autores como Pawlik *et al*(147) que han planteado la idea de que es la biología tumoral y no los milímetros, el factor que más influye en el pronóstico tras la resección. También estamos de acuerdo con Tanaka *et al*(116) en que ante la presencia de un tumor con mayor agresividad biológica el impacto negativo del margen obtenido tras la cirugía es más secundario.

Ciertos estudios han demostrado que el nivel de CEA preoperatorio tiene valor pronóstico. Sin embargo, se conoce muy poco sobre la función biológica del CEA, el cual podría actuar como molécula de adhesión cuando se expresa en la superficie celular o ser secretado como inmunomodulador(117, 148). Su función exacta no está clara y un nivel elevado de CEA podría reflejar una mayor agresividad tumoral, favoreciendo la diseminación peritoneal y la recurrencia extrahepática(148). De acuerdo con otros autores(41, 61, 148), pensamos que el nivel del **CEA tanto al diagnóstico de las MHCCR como preoperatorio** a la hepatectomía, se comporta en algunos pacientes como un indicador indirecto tanto de agresividad biológica del tumor como de su respuesta a la QT. Sin embargo, en nuestro caso no ha servido para prever la afectación microscópica del margen ( $p=0.735$ ). En contra de nuestros resultados, el grupo del Paul Brousse(7) observó que un  $\text{CEA} > 10 \text{ ng/ml}$  fue factor independiente de peor pronóstico sobre la SG, a diferencia de la resección R1 que no lo fue.

El curso evolutivo de los pacientes basado en la **morbimortalidad postoperatoria a 90 días** no ha sido diferente en función de la afectación microscópica del margen tumoral (mortalidad,  $p=0.535$ ; morbilidad,  $p=0.822$ ) por lo que la homogeneidad de las cohortes a nivel pre e intraoperatorio se ha visto mantenida en el postoperatorio. La mortalidad global de nuestra serie ha sido del **3.5%** (cifra inferior al 5% considerada como aceptable en la mayoría de las series)(3, 4, 98, 122), y la **morbilidad del 39.6%** (4.2% grados III-IV, datos no mostrados). Existen grupos como el de Truant *et al*(109) y Andreou *et al*(53) que han utilizado la clasificación de Clavien y Dindo(85, 86) en sus trabajos de cirugía hepática y márgenes R1 sin haber obtenido diferencias significativas entre ambas cohortes. Truant *et al*(109) tuvieron una mortalidad del 2.2% y una morbilidad del 38.8% (13.2% grados III-IV) mientras que Andreou *et al*(53) presentaron una mortalidad del 3% y una morbilidad del 28% (16% grados III-IV). Los resultados de nuestro estudio en cuanto a morbimortalidad justifican en la actualidad un abordaje quirúrgico agresivo en nuestros pacientes con MHCCR y cumple los estándares de calidad actuales en una unidad de referencia de cirugía hepática como la nuestra.

En la serie de De Haas *et al*(7) el 84% de los pacientes recibieron **QT adyuvante** a la hepatectomía. En nuestro estudio recibieron QT adyuvante el 64% (63.4% de los R0 y el 65.8% de los R1). Para Laurent *et al*(96), del 86% de pacientes que recibieron neoadyuvancia, tan solo el 55% recibieron adyuvancia tras la hepatectomía. Los autores justifican estas discrepancias por la toxicidad de la neoadyuvancia. Llama la atención el hecho de que en la serie de 2012 de Ayez *et al*(39) ningún paciente recibiese adyuvancia argumentando que no había hasta la fecha ningún estudio randomizado que justificase la indicación de adyuvancia tras la cirugía.

Salvo excepciones, nuestro centro tiene la misma política que el grupo francés del Paul brousse(7) y se administra QT adyuvante a los pacientes con resección R1(7) con el objetivo de eliminar los depósitos microscópicos tumorales, aunque ambos grupos fueron comparables en cuanto a la indicación de adyuvancia tras la hepatectomía( $p=0.791$ ). El impacto por tanto del margen dependería no solo del paciente sino de la biología tumoral y de la utilización de QT moderna. Este hecho, puede haber contribuido a que el margen invadido en nuestra serie no se haya confirmado como un factor pronóstico sobre la

supervivencia de nuestros pacientes al igual que en otros centros. A pesar de que Azoulay y Cherqui(40) observaron una mayor recurrencia intrahepática (incluido el lecho de resección) tras resecciones R1 la supervivencia no fue diferente, por lo que al igual que nuestro grupo tampoco consideran a la resección R1 como contraindicación para plantear una hepatectomía si va asociada a QT perioperatoria. Dos publicaciones recientes(149, 150) han expuesto que el uso de QT perioperatoria disminuye la recurrencia y alarga la supervivencia. Vigano *et al*(151) y de Jong *et al*(152) han mostrado resultados en la misma línea. Para Truant *et al*(109) la respuesta a la QT neoadyuvante ayuda a conseguir márgenes aunque sean más estrechos y el uso combinado de QT adyuvante a la hepatectomía puede ayudar a disminuir los depósitos residuales tumorales en el margen (micrometástasis). Estamos de acuerdo con este grupo y con el de Hamady *et al*(42) en que la QT perioperatoria debe ser la norma en pacientes con enfermedad más avanzada(109). No obstante, nuestro estudio no es randomizado y no ha sido diseñado para confirmar este aspecto.

Independientemente de estos resultados, nuestro grupo considera que incluso con la existencia de tratamiento quimioterápico efectivo, la intención de obtener un margen de resección negativo R0 debe ser el objetivo primordial de la hepatectomía. Dado que la resección hepática es el único tratamiento disponible con intención potencialmente curativa, avalados por los resultados de nuestro trabajo, 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 respetando suficiente remanente hepático y con independencia de la afectación microscópica final del margen tumoral.

El margen R1 no se ha confirmado como un factor pronóstico de mayor recurrencia en series como la de Figueras *et al*(49), Vandeweyer *et al*(51), Hamady *et al*(42) y Muratore *et al*(43) aunque los grupos del Paul Brousse(7) y de Wray *et al*(56) mostraron resultados opuestos. La **recurrencia** en los pacientes con resección R1 en la serie de Pawlik *et al*(117) fue del 40.4%, 68.8% en la de Muratore *et al*(43) y 74% en la de de Haas *et al*(7). Konopke *et al*(45) relacionaron el riesgo recidiva con una distancia inferior a 2 mm, obteniendo una recurrencia del 85% cuando el borde fue inferior a 2 mm. En este estudio(45), un margen inferior a 2 mm aumento significativamente la recurrencia global y hepática pero al igual que

en nuestro trabajo la supervivencia de los pacientes R1 no fue significativamente inferior de la de los R0.

En nuestra serie hemos obtenido una supervivencia libre de enfermedad a 1, 3 y 5 años en la cohorte R0 del 64.1%, 34% y 27.6% y en la cohorte R1 del 50.3%, 24.6% y 10% respectivamente ( $p=0.273$ )(datos no mostrados). Para Konopke *et al*(45), la calidad de la cirugía realizada está más representada por la recurrencia intrahepática que por la general, que incluye tanto hepática como extrahepática. Al igual que Vandeweyer *et al*(51), nuestro trabajo presenta la limitación de que sólo hemos determinado la tasa de recurrencia bruta(hepática y extrahepática) y no hemos estudiado otros patrones de recurrencia estudiados por otros grupos(42, 117, 153) por lo que desconocemos el porcentaje de recurrencia en el propio borde de resección. Tanto de Haas *et al*(7) como Bodingbauer *et al*(48) observaron que un margen de resección positivo se asoció con un mayor riesgo de **recurrencia intrahepática** pero no en el **margen quirúrgico** de resección. Para Truant *et al*(109) hasta el 40% de las recurrencias hepáticas no fueron en el mismo margen de resección, sin embargo en las series de Pawlik(117), Hamady(42), Tanaka(116), Eveno(40), Muratore *et al*(43), Nuzzo(47) y Wakai(112) sí se obtuvieron un mayor número de recurrencias en el margen de resección de los pacientes con resección R1. Del mismo modo, Kokudo *et al*(58) obtuvieron una recurrencia en el margen de resección del 13% cuando el borde fue <2 mm, del 2.8% con 2-4 mm y del 0% cuando fue >5 mm. Como hemos visto anteriormente Mao *et al*(115) relacionaron la carga tumoral (máximo tamaño de las MH y número de MH) con el pronóstico, observando que en los pacientes con baja carga tumoral y con resección R1, la recurrencia en el propio margen de resección fue significativamente mayor (32.3% vs 13.4%). Sin embargo, en este estudio(115) los pacientes con alta carga tumoral y con resección R1, la recurrencia intrahepática fue significativamente mayor (43.9% vs 26.7%) pero en el margen de resección fue solapable a los R0. En la publicación de 2013 del grupo de Azoulay y Cherqui(40) la recurrencia intrahepática fue mayor tras resecciones R1 (52% vs 27%) y en comparación con las R0 la recurrencia fue más frecuente en el lecho de resección (22% vs 3%). En contra de estos resultados de Haas *et al*(7) no encontraron más recurrencia en lecho de resección al comparar resecciones R1 y R0 (9% vs 8%).

Estamos de acuerdo con Azoulay y Cherqui(40) en que todos estos resultados ensamblan de nuevo con la idea que hemos comentado anteriormente sobre que la periferia tumoral de las MH es un territorio muy sensible donde pueden coexistir micrometástasis(59, 132) y existen células viables tras la neoadyuvancia(66, 69, 134). En esta línea, Tanaka *et al*(154) observaron que la presencia de micrometástasis en pedículos vasculares y biliares se relacionó con una mayor recurrencia en el remanente hepático.

El hecho de que la supervivencia actuarial no sea diferente entre ambas cohortes de pacientes, nos lleva a pensar que en los pacientes R1 que sufren recurrencia de su enfermedad tienen la misma posibilidad en nuestro Comité de Tumores de plantearse una nueva resección hepática-rehepatectomía(155) ( $p=0.530$ ) o a la aplicación de RF(156) (no estudiada en el presente trabajo) si la recurrencia es hepática; o de plantear una resección de la enfermedad extrahepática(157) (no estudiada en el presente trabajo) si la recurrencia es extrahepática, de forma que la supervivencia tiende a igualarse a la de los pacientes R0. Postriganova *et al*(106), sobre 155 pacientes con resecciones laparoscópicas de MHCCR pudo observar que la mayoría de las recurrencias locales tras cirugías conservadoras de parénquima eran nuevamente resecables por lo que la posibilidad de realizar una rehepatectomía pudo contribuir a que la supervivencia de los pacientes R0 y R1 fueran solapables. Nuestro grupo tiene la misma política que el grupo inglés de Hamady *et al*(42) y damos mucha importancia a la indicación de QT perioperatoria y a la indicación de rehepatectomía cuando es factible. En el futuro con una muestra más amplia de pacientes podremos realizar un análisis multivariante y podremos determinar la verdadera influencia de la QT neoadyuvante y adyuvante sobre los buenos resultados obtenidos tras resecciones con margen microscópicamente invadido.

Aunque pensamos que falta cierta estandarización entre los centros con la actitud frente a una recidiva hepática (rehepatectomía, RF, QT adyuvante, actitud expectante, etc), nuestros resultados ratifican que la estrategia de tratamiento cada vez más agresivo que actualmente sigue nuestro equipo multidisciplinar es la correcta y respeta los estándares de calidad establecidos. Creemos que este es una de las conclusiones más importantes del presente estudio dado que nuevamente se confirma que en nuestro Comité de Tumores se plantean las mismas opciones de tratamiento a todos los pacientes. Un mayor número de

pacientes con un seguimiento más prolongado del que hemos realizado en nuestra serie, junto con futuros estudios aleatorizados podrán llegar a demostrar el verdadero beneficio de este tratamiento multidisciplinar agresivo. No obstante, hasta la identificación de factores biológicos inherentes al propio tumor que actualmente todavía se desconocen, esta política parece la indicada a la vista de los resultados en el presente trabajo.

Nuestro estudio, al igual que los de otros autores, tiene varias **limitaciones** por lo que los resultados aportados hay que interpretarlos con cierta cautela por diversas razones.

Primero, que al tratarse de un análisis retrospectivo, aunque se haya realizado sobre una base de datos completada de forma prospectiva, es posible que se hayan producido algunas limitaciones o sesgos de selección; explicados tanto por la propia naturaleza del estudio como porque las cohortes de pacientes no se compararon entre sí al mismo tiempo.

Segundo, nuestro trabajo como el de otros ha sido unicéntrico y a pesar de que plantea una muestra de 144 pacientes, nuestro trabajo presenta un número de pacientes limitado si se compara con algunos estudios de la literatura, lo que hace que la generalización de nuestros resultados (validez externa) esté en cierta forma sesgada. Para minimizar estos sesgos, en el futuro sería interesante la elaboración de estudios prospectivos, multicéntricos y con mayor número de pacientes para poder extrapolar los resultados obtenidos a otros centros hospitalarios. No obstante, el realizar un estudio randomizado- aleatorizado en base a obtener márgenes R0/R1 conllevaría una carga ética que haría lo inviable.

Tercero, hemos realizado un análisis univariante y no multivariante, por lo que la verdadera influencia de la afectación microscópica del margen tumoral sobre la supervivencia de nuestros pacientes (validez interna) está aún por determinar(115).

Cuarto, como hemos comentado anteriormente sólo hemos determinado la tasa de recurrencia bruta (hepática y extrahepática) y no hemos estudiado otros patrones de recurrencia estudiados por otros grupos(42, 117, 153) por lo que desconocemos el porcentaje de recurrencia en el propio borde de resección.

Quinto, como se expone en la revisión de Jegatheeswaran *et al*.(34), el solapamiento de conceptos respecto a lo que es neoadyuvancia o adyuvancia en el CCR y en las MH

sincrónicas en las estrategias evaluadas del presente estudio hace que las comparaciones respecto a la QT en las cohortes puedan estar parcialmente sesgadas.

Sexto, aunque en nuestro estudio se ha tenido en cuenta la aplicación de QT neo y adyuvante, las diferencias en cuanto a la estructura sanitaria propia de cada país, la selección de pacientes, los protocolos utilizados, la duración, la toxicidad y la tasa de cumplimiento de la misma, hacen que algunos de los resultados sean difíciles de interpretar y comparar con los de otros grupos de trabajo(59). A través del diseño de nuestro estudio no hemos podido describir los quimioterápicos utilizados en cada paciente (incluyendo los anticuerpos monoclonales) y tampoco hemos podido identificar los pacientes “buenos” o “malos” respondedores a la neoadyuvancia(96). La utilidad de una historia clínica digital(158, 159) versátil que permita poder cribar las búsquedas en base a diferentes parámetros como la neoadyuvancia, la edad o la comorbilidad según su código ICD-11<sup>‡</sup>(160), cobra especial importancia.

---

<sup>‡</sup> *Clasificación ICD-11 de 2018*(International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 11<sup>th</sup> Revision, Version for 2018). Disponible en: <http://www.who.int/classifications/icd/revision/en/>



# **CONCLUSIONES**

- 1.- En nuestra serie de pacientes intervenidos con metástasis hepáticas de cáncer colorrectal la supervivencia global no ha sido diferente en función de la afectación microscópica del margen tumoral.
- 2.- Ninguno de los factores estudiados dependientes del paciente, del cáncer primario, de las metástasis hepáticas ni de la indicación de la QT neoadyuvante, nos ha permitido preveer preoperatoriamente en qué pacientes hubiese sido más probable realizar una resección R1.
- 3.- Los factores relacionados con una mayor agresividad biológica tumoral (como el estadio tumoral, la sincronidad, localización bilobar y niveles elevados de CEA) no han sido diferentes en función del margen obtenido, por lo que tampoco nos han orientado acerca de en qué pacientes la biología tumoral era más desfavorable.
- 4.- El curso evolutivo de los pacientes basado en la morbilidad postoperatoria a 90 días no ha sido diferente en función de la afectación microscópica del margen tumoral.
- 5.- Dado que la resección hepática es el único tratamiento con intención potencialmente curativa, avalados por los resultados de nuestro trabajo, consideramos la hepatectomía en cualquier paciente (sin contraindicación para una cirugía mayor por comorbilidad asociada) en el que sea posible extirpar toda la enfermedad respetando suficiente remanente hepático y con independencia de la afectación microscópica final del margen tumoral.
- 6.- En nuestro centro la ampliación de los criterios de resecabilidad para las MHCCR basados en un enfoque cada vez más agresivo (que combina entre otras la cirugía con la QT neo y coadyuvante, técnicas de destrucción local, técnicas de oclusión portal, resección de MH sincrónicas, resección en pacientes de edad avanzada, resección de la enfermedad extrahepática y plantea una rehepatectomía cuando es posible), ha permitido aumentar el número de pacientes candidatos a cirugía.

7.- Son necesarios más estudios multicéntricos, prospectivos y con mayor número de pacientes que valoren otros marcadores clínico-patológicos, biológicos e inmunohistoquímicos para determinar la verdadera influencia de la afectación microscópica del margen tumoral en la supervivencia y recurrencia de los pacientes intervenidos con metástasis hepáticas de cáncer colorrectal.

# **BIBLIOGRAFÍA**

1. Galceran J, Ameijide A, Carulla M, Mateos A, Quirós JR, Rojas D. *Cancer incidence in Spain, 2015*. Clin Transl Oncol. 2017; 19: 799-825.
2. Unidad de Cirugía Hepatobiliopancreática y Trasplante hepático. *Guía Clínica para el tratamiento quirúrgico de las metástasis hepáticas del carcinoma colorrectal*. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza; 2015.
3. De Haas RJ, Wicherts DA, Andreani P, Pascal G, Saliba F, Ichai P. *Impact of expanding criteria for resectability of colorectal metastases on short- and long-term outcomes after hepatic resection*. Ann Surg. 2011; 253: 1069-79.
4. Pawlik TM, Schulick RD, Choti MA. *Expanding Criteria for Resectability of Colorectal Liver Metastases*. Oncologist. 2008; 13: 51-64.
5. Van Dam RM, Lodewick TM, Van Den Broek MAJ, De Jong MC, Greve JW, Jansen RLH. *Outcomes of extended versus limited indications for patients undergoing a liver resection for colorectal cancer liver metastases*. HPB. 2014; 16: 550-9.
6. 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.
7. 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: 626-36.
8. Stremitzer S, Stift J, Gruenberger B, Tamandl D, Aschacher T, Wolf B. *KRAS status and outcome of liver resection after neoadjuvant chemotherapy including bevacizumab*. Br J Surg. 2012; 99: 1575-82.
9. Cai G-X. *Multi-modality treatment of colorectal liver metastases*. World J Gastroenterol. 2012; 18: 16.
10. 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.
11. Jaeck D, Bachellier P, Nakano, Oussoultzoglou E. *One or two-stage hepatectomy combined with portal vein embolization for initially nonresectable colorectal liver metastases*. Am J Surg. 2003; 185: 221-9.
12. 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.
13. Schnitzbauer AA, Lang SA, Goessmann H, Nadalin S. *Right portal vein ligation combined with in situ splitting induces rapid left lateral liver lobe hypertrophy enabling 2-staged extended right hepatic resection in small-for-size settings*. Ann Surg. 2012; 255: 405-14.

14. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA. *New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors (RECIST Guidelines)*. J Natl Cancer Inst. 2000; 92: 205-16.
15. Therasse P, Eisenhauer EA, Verweij J. *RECIST revisited: a review of validation studies on tumour assessment*. Eur J Cancer. 2006; 42: 1031-9.
16. 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.
17. Reddy SK, Pawlik TM, Zorzi D. *Simoultaneous resections of colorectal cancer an synchronous liver metastases: a multi-instituional analysis*. Ann Surg Oncol. 2007; 14: 3481-91.
18. Karoui M, Vigano L, Goyer P, Ferrero A, Luciani A, Aglietta M, Delbaldo C, Cirillo S, Capussotti L, Cherqui D. *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.
19. 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.
20. de Santibañes E, Fernández D, Vaccaro C. *Short-Term and Long-Term Outcomes after simultaneous resection of colorectal malignancies and synchronous liver metastases*. World J Surg. 2010; 34: 2133-40.
21. Swan PJ, Welsh FK, Chandrakumaran K, Rees M. *Long-term survival following delayed presentation and resection of colorectal liver metastases*. Br J Surg. 2011; 98: 1309-17.
22. Nakajima K, Takahashi S, Saito N, Kotaka M, Konishi M, Gotohda N, Kato Y, Kinoshita T. *Predictive factors for anastomotic leakage after simultaneous resection of synchronous colorectal liver metastasis*. J Gastrointest Surg. 2012; 16: 821-7.
23. Roxburgh CS, Richards CH, Moug SJ, Foulis AK, McMillan DC, Horgan PG. *Determinants of short- and long-term outcome in patients undergoing simultaneous resection of colorectal cancer and synchronous colorectal liver metastases*. Int J Colorectal Dis. 2012; 27: 363-9.
24. Qureshi MS, Goldsmith PJ, Maslekar S, Prasad KR, Botterill ID. *Synchronous resection of colorectal cancer and liver metastases: comparative views of colorectal and liver surgeons*. Colorectal Dis. 2012; 14: 477-85.
25. Kaibori M, Iwamoto S, Ishizaki M, Matsui K, Saito T, Yoshioka K, Hamada Y, Kwon AH. *Timing of resection for synchronous liver metastases from colorectal cancer*. Dig Dis Sci. 2010; 55: 3262-70.

26. Luo Y, Wang L, Chen C, Chen D, Huang M, Huang Y, Peng J, Lan P, Cui J, Cai S, Wang J. *Simultaneous liver and colorectal resections are safe for synchronous colorectal liver metastases*. J Gastrointest Surg. 2010; 14: 1974-80.
27. Mentha G, Roth AD, Terraz S, Giostra E, Gervaz P. *Liver first approach in the treatment of colorectal cancer with synchronous liver metastases*. Dig Surg. 2008; 25: 430-5.
28. 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.
29. Verhoef C, van der Pool AEM, Nuyttens JJ, Planting AST. *The liver first approach for patients with locally advanced rectal cancer and synchronous liver metastases*. Dis Colon Rectum. 2009; 52: 23-30.
30. de Jong MC, van Dam RM, Maas M, Bemelmans MHA. *The liver first approach for synchronous colorectal liver metastasis: a 5-year single-centre experience*. HBP. 2011; 13: 745-52.
31. Brouquet A, Mortenson MM, Vauthey JN. *Surgical strategies for synchronous colorectal liver metastases in 156 consecutive patients: classic, combined or reverse strategy?* J Am Coll Surg. 2010; 210: 934-41.
32. de Rosa A, Gomez D, Hossaini S, Duke K, Fenwick SW, Brooks A, Poston GJ, Malik HZ, Cameron IC. *Stage IV colorectal cancer: outcomes following the liver-first approach*. J Surg Oncol. 2013; 108: 444-9.
33. De Rosa A, Gomez D, Brooks A, Cameron IC. *"Liver-first" approach for synchronous colorectal liver metastases: is this a justifiable approach?* J Hepatobiliary Pancreat Sci. 2013; 20: 263-70.
34. Jegatheeswaran S, Mason JM, Hancock HC, Siriwardena AK. *The liver-first approach to the management of colorectal cancer with synchronous hepatic metastases: a systematic review*. JAMA Surg. 2013; 148: 385-91.
35. Lam VW, Laurence JM, Pang T, Johnston E, Hollands MJ, Pleass HC, Richardson AJ. *A systematic review of a liver-first approach in patients with colorectal cancer and synchronous colorectal liver metastases*. HPB (Oxford). 2014; 16: 101-8.
36. Andres A, Toso C, Adam R, Barroso E, Hubert C, Capussotti L, Gerstel E, Roth A, Majno PE, Mentha G. *A survival analysis of the liver-first reversed management of advanced simultaneous colorectal liver metastases: a LiverMetSurvey-based study*. Ann Surg. 2012; 256: 772-9.
37. 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.

38. Poultides G, Schulick R, Pawlik T. *Hepatic resection for colorectal metastases: the impact of surgical margin status on outcome*. HPB. 2010; 12: 43-9.
39. Ayez N, Lalmahomed Z, Eggermont A, Ijzermans J, de Jonge J, van Montfort K. *Outcome of Microscopic Incomplete Resection (R1) of Colorectal Liver Metastases in the Era of Neoadjuvant Chemotherapy*. Ann Surg Oncol. 2011; 19: 1618-27.
40. Eveno C, Karoui M, Gayat E, Luciani A, Auriault M, Kluger M, Baumgaertner I, Baranes L, Laurent A, Tayar C, Azoulay D, Cherqui D. *Liver resection for colorectal liver metastases with perioperative chemotherapy: oncological results of R1 resections*. HPB. 2013; 15: 359-64.
41. Sasaki K, Margonis GA, Andreatos N, Wilson A, Weiss M, Wolfgang C, Sergentanis TN, Polychronidis G, He J, Pawlik TM. *Prognostic impact of margin status in liver resections for colorectal metastases after bevacizumab*. Br J Surg. 2017; 104: 926-35.
42. Hamady ZZ, Lodge JP, Welsh FK, Toogood GJ, White A, John T, Rees M. *One-millimeter cancer-free margin is curative for colorectal liver metastases: a propensity score case-match approach*. Ann Surg. 2014; 259: 543-8.
43. Muratore A, Ribero D, Zimmitti G, Mellano A, Langella S, Capussotti L. *Resection margin and recurrence-free survival after liver resection of colorectal metastases*. Ann Surg Oncol. 2010; 17: 1324-9.
44. Rajaganesan R, Prasad R, Guillou PJ, Scott N, Poston G, Jayne DG. *Expression patterns of hypoxic markers at the invasive margin of colorectal cancers and liver metastases*. Eur J Surg Oncol. 2009; 35: 1286-94.
45. 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.
46. Bedi MM, Ramesh H. *Impact of margin width on outcome after resection of colorectal liver metastases*. Ann Surg. 2008; 247: 905-6.
47. Nuzzo G, Giuliani F, Ardito F, Vellone M, Giovannini I, Federico B, Vecchio FM. *Influence of surgical margin on type of recurrence after liver resection for colorectal metastases: a single-center experience*. Surgery. 2008; 143: 384-93.
48. 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: 1133-8.
49. Figueras J, Burdio F, Ramos E, Torras J, Llado L, Lopez-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: 1190-5.



50. Busquets J, Pelaez N, Alonso S, Grande L. *The study of cavitationally ultrasonically aspirated material during surgery for colorectal liver metastases as a new concept in resection margin*. Ann Surg. 2006; 244: 634-5.
51. 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.
52. Welsh FKS, Tekkis PP, O'Rourke T, John TG, Rees M. *Quantification of risk of a positive (R1) resection margin following hepatic resection for metastatic colorectal cancer: An aid to clinical decision-making*. Surg Oncol. 2008; 17: 3-13.
53. Andreou A, Aloia TA, Brouquet A et al. *Margin status remains an important determinant of survival after surgical resection of colorectal liver metastases in the era of modern chemotherapy*. Ann Surg. 2013; 257: 1079-88.
54. 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.
55. Martí J, Marta M, Fuster J, Comas J, Cosa R, Ferrer J, Molina V, Romero J, Fondevila C, Charco R, García-Valdecasas JC. *Prognostic factors and time-related changes influence results of colorectal liver metastases surgical treatment: A single-center analysis*. World J Gastroenterol. 2009; 15: 2587-94.
56. 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.
57. 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.
58. Kokudo N, Miki Y, Sugai S, Yanagisawa A. *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.
59. Margonis GA, Sergentanis TN, Ntanasis-Stathopoulos I, Andreatos N, Tzanninis IG, Sasaki K, Psaltopoulou T, Wang J, Buettner S, Papalois AE, He J, Wolfgang CL, Pawlik TM, Weiss MJ. *Impact of Surgical Margin Width on Recurrence and Overall Survival Following R0 Hepatic Resection of Colorectal Metastases: A Systematic Review and Meta-analysis*. Ann Surg. 2017
60. Amorín Calzada MJ. Mapa Sanitario de la Comunidad de Aragón 2007. Sector de Zaragoza III. Gobierno de Aragón. Departamento de Salud y Consumo. Zaragoza, octubre de 2008. [Consultado en Enero, 2018]. Disponible en: <http://redcan.org/es/index.cfm>  
[https://www.aragon.es/estaticos/ImportFiles/.../SECTOR\\_ZARAGOZA\\_III\\_2007.pdf](https://www.aragon.es/estaticos/ImportFiles/.../SECTOR_ZARAGOZA_III_2007.pdf)

61. 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.
62. Poultides 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.
63. 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.
64. Rajaganeshan R, Prasad R, Guillou PJ, Poston G, Scott N, Jayne DG. *The role of hypoxia in recurrence following resection of Dukes' B colorectal cancer.* Int J Colorectal Dis. 2008; 23: 1049-55.
65. 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.
66. Maru DM, Kopetz S, Boonsirikamchai P, Agarwal A, Chun YS, Wang H, Abdalla EK, Kaur H, Charnsangavej C, Vauthey JN, Loyer EM. *Tumor thickness at the tumor-normal interface: a novel pathologic indicator of chemotherapy response in hepatic colorectal metastases.* Am J Surg Pathol. 2010; 34: 1287-94.
67. Borrego-Estella VM, Hörndler-Argarate C, Molinos-Arruebo I, Ramia-Angel JM, Esarte-Muniain JM, Serrablo A. *Histology and immunohistochemical analysis in patients with liver metastases for colorectal cancer based on tissue microarrays.* J Gastroenterol Hepatol Res. 2012; 1: 294-301.
68. Abengózar M, Fernández-Aceñero MJ, Chaves S, Celdrán A. *Prognostic utility of tumor thickness at the tumor-normal interface in chemotherapy-treated hepatic colorectal metastasis.* Pathol Res Pract. 2012; 208: 235-9.
69. 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.
70. Chan G, Hassanain M, Chaudhury P, Vrochides D, Neville A, Cesari M, Kavan P, Marcus V, Metrakos P. *Pathological response grade of colorectal liver metastases treated with neoadjuvant chemotherapy.* HPB (Oxford). 2010; 12: 277-84.

71. Klinger M, Tamandl D, Eipeldauer S, Hacker S, Herberger B, Kaczirek K, Dorfmeister M, Gruenberger B, Gruenberger T. *Bevacizumab improves pathological response of colorectal cancer liver metastases treated with XELOX/FOLFOX*. Ann Surg Oncol. 2010; 17: 2059-65.
72. Gervaz P, Rubbia-Brandt L, Andres A, Majno P, Roth A, Morel P, Mentha G. *Neoadjuvant chemotherapy in patients with stage IV colorectal cancer: a comparison of histological response in liver metastases, primary tumors, and regional lymph nodes*. Ann Surg Oncol. 2010; 17: 2714-9.
73. 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.
74. Capussotti L, Vigano L, Ferrero A, Lo Tesoriere R. *Timing of resection of liver metastases synchronous to colorectal tumor: proposal of prognosis-based decisional model*. Ann Surg Oncol. 2007; 14: 1143-50.
75. Capussotti L, Ferrero A, Viganò L. *Major liver resections synchronous with colorectal surgery*. Ann Surg Oncol. 2007; 14: 195-201.
76. Donati M, Stavrou G, Oldhafer K. *Current position of ALPPS in the surgical landscape of CRLM treatment proposals*. World J Gastroenterol. 2013; 19: 6548-54.
77. De Santibañes E, Álvarez FA, Ardiles V. *How to avoid postoperative liver failure: a novel method*. World J Surg. 2012; 36: 125-8.
78. Govil S. *Rapid improvement in liver volume induced by portal vein ligation and staged hepatectomy: the ALPPS procedure*. HBP. 2012; 14: 874.
79. Torres O, Fernandes E, Oliveira C, Lima C, Waechter F, Moraes-Junior JM, Pinto R, Herman P, Machado M. *Associating Liver Partition and Portal Vein Ligation for Staged Hepatectomy (ALPPS): The Brazilian experience*. Arq Bras Cir Dig. 2013; 26: 40-3.
80. *IHPBA Brisbane 2000 Terminology of Liver anatomy and resections*. HPB. 2000; 2: 333-9.
81. 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.
82. Keats AS. *The ASA classification of physical status, a recapitulation*. Anesthesiology. 1978; 49: 233-6.
83. Fitz-Henry J. *The ASA classification and peri-operative risk*. Ann R Coll Surg Engl. 2011; 93: 185-7.

84. Edge SB, Byrd DR, Compton CC. Colon and rectum. En: AJCC. Cancer Staging Manual. 7th ed. New York: Springer, 2010. p. 143-164.
85. 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.
86. 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.
87. 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.
88. 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.
89. 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.
90. Marín C, Robles R, Pérez D, López A. *Factores pronósticos tras resección hepática de metástasis hepáticas de cáncer colorrectal*. Cir Esp. 2009; 85: 32-9.
91. 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.
92. Colton T et al. *Estadística en Medicina*. Brown, editor; Barcelona: Ediciones Masson-Salvat. 1995. ISBN: 978-84-8227-016-6.
93. 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. ISBN: 0-521-47154-0.
94. Kaplan EL, Meier P. *Non parametric estimation from incomplete observations*. J Am Stat Assoc. 1958; 53: 457-81.
95. Breslow NE. *Covariance analysis of censored survival data*. Biometrics. 1974; 30: 89-99.
96. Laurent C, Adam JP, Denost Q, Smith D, Saric J, Chiche L. *Significance of R1 Resection for Advanced Colorectal Liver Metastases in the Era of Modern Effective Chemotherapy*. World J Surg. 2016; 40: 1191-9.

97. Liu W, Sun Y, Zhang L, Xing BC. *Negative surgical margin improved long-term survival of colorectal cancer liver metastases after hepatic resection: a systematic review and meta-analysis*. Int J Colorectal Dis. 2015; 30: 1365-73.
98. Molinos-Arruebo I. *Surgical treatment of patients with colorectal liver metastases in a third level hospital. Study of the survival prognostic factors*. University of Zaragoza Editions. 2013, 31. ISSN: 2254-7606. ISBN-10: 84-697-0170-3. ISBN-13: 978-84-697-0170-6.
99. 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.
100. Capussotti L et al. *Surgical treatment of colorectal liver metastases*. Capussotti L, editor; Italia: 2011.
101. Tamandl D, Gruenberger B, Herberger B, Schoppmann S, Bodingbauer M, Schindl M, Puhalla H, Fleischmann E, Schima W, Jakesz R, Laengle F, Gruenberger T. *Selective resection of colorectal liver metastases*. Eur J Surg Oncol. 2007; 33: 174-82.
102. 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.
103. 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.
104. 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.
105. Viganò L, Procopio F, Cimino MM, Donadon M, Gatti A, Costa G, Del Fabbro D, Torzilli G. *Is Tumor Detachment from Vascular Structures Equivalent to R0 Resection in Surgery for Colorectal Liver Metastases? An Observational Cohort*. Ann Surg Oncol. 2016; 23: 1352-60.
106. Postriganova N, Kazaryan AM, Røsok BI, Fretland Å, Barkhatov L, Edwin B. *Margin status after laparoscopic resection of colorectal liver metastases: does a narrow resection margin have an influence on survival and local recurrence?* HPB (Oxford). 2014; 16: 822-9.
107. Cucchetti A, Ercolani G, Cescon M, Bigonzi E, Peri E, Ravaioli M, Pinna AD. *Impact of subcentimeter margin on outcome after hepatic resection for colorectal metastases: a meta-regression approach*. Surgery. 2012; 151: 691-9.
108. Dhir M, Lyden ER, Wang A et al. *Influence of margins on overall survival after hepatic resection for colorectal metastasis: a meta-analysis*. Ann Surg. 2011; 254: 234-42.

109. Truant S, Séquier C, Leteurtre E, Boleslawski E, Elamrani M, Huet G, Duhamel A, Hebbbar M, Pruvot FR. *Tumour biology of colorectal liver metastasis is a more important factor in survival than surgical margin clearance in the era of modern chemotherapy regimens*. HPB (Oxford). 2015; 17: 176-84.
110. Arru M, Aldrighetti L, Castoldi R et al. *Analysis of prognostic factors influencing long-term survival after hepatic resection for metastatic colorectal cancer*. World J Surg. 2008; 32: 93-103.
111. Herman P, Pinheiro RS, Mello ES et al. *Surgical margin size in hepatic resections for colorectal metastasis: impact on recurrence and survival*. Arq Bras Cir Dig. 2013; 26: 309-14.
112. Wakai T, Shirai Y, Sakata J et al. *Appraisal of 1 cm hepatectomy margins for intrahepatic micrometastases in patients with colorectal carcinoma liver metastasis*. Ann Surg Oncol. 2008; 15: 2472-81.
113. Bramhall SR, Gur U, Coldham C et al. *Liver resection for colorectal metastases*. Ann Royal Coll Surg Engl. 2003; 85: 334-9.
114. Sadot E, Groot Koerkamp B, Leal JN et al. *Resection margin and survival in 2368 patients undergoing hepatic resection for metastatic colorectal cancer: surgical technique or biologic surrogate?* Ann Surg. 2015; 262: 476-85.
115. Mao R, Zhao JJ, Bi XY, Zhang YF, Li ZY, Zhou JG, Zhao H, Cai JQ. *Interaction of margin status and tumour burden determines survival after resection of colorectal liver metastases: A retrospective cohort study*. Int J Surg. 2017. In press.
116. Tanaka K, Nojiri K, Kumamoto T, Takeda K, Endo I. *R1 resection for aggressive or advanced colorectal liver metastases is justified in combination with effective prehepatectomy chemotherapy*. Eur J Surg Oncol. 2011; 37: 336-43.
117. 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.
118. Moya-Andía JL. *Study of clinical-pathological features and its influence on short- and long-term outcomes in elderly patients with surgery for adenocarcinoma colorectal liver metastases in a specialized unit*. University of Zaragoza Editions. 2014, 64. ISSN: 2254-7606. ISBN-10: 84-697-0847-3. ISBN-13: 978-84-697-0847-7.
119. Angelsen JH, Horn A, Eide GE et al. *Surgery for colorectal liver metastases: the impact of resection margins on recurrence and overall survival*. World J Surg Oncol. 2014; 12: 127.
120. 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.

121. 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.
122. Saudí-Moro S. *New clinical and histological prognostic factors in the study of colorectal liver metastases*. University of Zaragoza Editions. 2013, 92. ISSN: 2254-7606. ISBN-10: 84-695-8821-4. ISBN-13: 978-84-695-8821-5.
123. 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.
124. Chua TC, Saxena A, Liauw W, Kokandi A, Morris DL. *Systematic review of randomized and nonrandomized trials of the clinical response and outcomes of neoadjuvant systemic chemotherapy for resectable colorectal liver metastases*. Ann Surg Oncol. 2010; 17: 492-501.
125. 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.
126. 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.
127. Talal El-Abur I. *Analysis of different oncosurgical approaches on short- and long-term outcomes in patients with synchronous colorectal adenocarcinoma liver metastases in a third level hospital*. University of Zaragoza Editions. 2015. ISSN: 2254-7606. ISBN: 978-84-608-6101-0.
128. Ng JK, Urbanski SJ, Mangat N et al. *Colorectal liver metastases contract centripetally with a response to chemotherapy: a histomorphologic study*. Cancer. 2008; 112: 362-71.
129. Van Cutsem E, Rivera F, Berry S, Kretschmar A, Michael M, DiBartolomeo M, Mazier MA, Canon JL, Georgoulas 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.
130. 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.
131. Gruenberger B, Tamandl D, Schueller J, Scheithauer W, Zielinski C, Herbst F, Gruenberger T. *Bevacizumab, capecitabine, and oxaliplatin as neoadjuvant therapy for patients with potentially curable metastatic colorectal cancer*. J Clin Oncol. 2008; 26: 1830-5.

132. Yamamoto J, Sugihara K, Kosuge T, Takayama T, Shimada K, Yamasaki S et al. Pathologic support for limited hepatectomy in treatment of liver metastases of colorectal cancer. *Ann Surg.* 1995; 221: 74-8.
133. Lunevicius R, Nakanishi H, Ito S, Kozaki K, Kato T, Tatematsu M, Yasui K. *Clinicopathological significance of fibrotic capsule formation around liver metastasis from colorectal cancer.* *J Cancer Res Clin Oncol.* 2001; 127: 193-9.
134. 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.
135. Wray CJ, Lowy AM, Mathews JB, Park S, Choe KA, Hanto DW et al. *The significance and clinical factors associated with a subcentimetre resection of colorectal liver metastases.* *Ann Surg Oncol.* 2005; 12: 374-80.
136. DeMatteo RP, Palese C, Jarnagin WR, Sun RL, Blumgart LH, Fong Y. *Anatomic segmental hepatic resection is superior to wedge resection as an oncologic operation for colorectal liver metastases.* *J Gastrointest Surg.* 2000; 4: 178-84.
137. Zorzi D, Mullen JT, Abdalla EK, Pawlik TM, Andres A, Muratore A et al. *Comparison between hepatic wedge resection and anatomic resection for colorectal liver metastases.* *J Gastrointest Surg.* 2006; 10: 86-94.
138. Thomas RL, Lordan JT, Devalia K, Quiney N, Fawcett W, Worthington TR, Karanjia ND. *Liver resection for colorectal cancer metastases involving the caudate lobe.* *Br J Surg.* 2011; 98: 1476-82.
139. Lesurtel M, Selzner M, Petrowsky H et al. *How should transection of the liver be performed?: a prospective randomized study in 100 consecutive patients: comparing four different transection strategies.* *Ann Surg.* 2005; 242: 814-23.
140. Rahbari N, Koch M, Schmidt T et al. *Meta-analysis of the clamp-crushing technique for transection of the parenchyma in elective hepatic resection: back to where we started?* *Ann Surg Oncol.* 2009; 16: 630-9.
141. Takamoto T, Sugawara Y, Hashimoto T, Shimada K, Inoue K, Maruyama Y, Makuuchi M. *Two-dimensional assessment of submillimeter cancer-free margin area in colorectal liver metastases.* *Medicine (Baltimore).* 2016; 95: e4080.
142. Torzilli G, Montorsi M, Donadon M et al. *“Radical but conservative” is the main goal for ultrasonography-guided liver resection: prospective validation of this approach.* *J Am Coll Surg.* 2005; 201: 517-28.
143. Torzilli G, Procopio F, Botea F et al. *One-stage ultrasonographically guided hepatectomy for multiple bilobar colorectal metastases: a feasible and effective alternative to the 2-stage approach.* *Surgery.* 2009; 146: 60-71.



144. Torzilli G, Montorsi M, Del Fabbro D et al. *Ultrasonographically guided surgical approach to liver tumours involving the hepatic veins close to the caval confluence*. Br J Surg. 2006; 93: 1238-46.
145. Sasaki K, Margonis GA, Andreatos N, Zhang XF, Buettner S, Wang J, Deshwar A, He J, Wolfgang CL, Weiss M, Pawlik TM. *The prognostic utility of the "Tumor Burden Score" based on preoperative radiographic features of colorectal liver metastases*. J Surg Oncol. 2017; 116: 515-23.
146. Sasaki K, Morioka D, Conci S, Margonis GA, Sawada Y, Ruzzenente A, Kumamoto T, Iacono C, Andreatos N, Guglielmi A, Endo I, Pawlik TM. *The Tumor Burden Score: A New "Metro-ticket" Prognostic Tool For Colorectal Liver Metastases Based on Tumor Size and Number of Tumors*. Ann Surg. 2018; 267: 132-41.
147. Pawlik TM, Vauthey JN. *Surgical margins during hepatic surgery for colorectal liver metastases: complete resection not millimeters defines outcome*. Ann Surg Oncol. 2008; 15: 677-79.
148. 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.
149. Hill CR, Chagpar RB, Callender GG, Brown RE, Gilbert JE, Martin RC, 2nd et al. *Recurrence following hepatectomy for metastatic colorectal cancer: development of a model that predicts patterns of recurrence and survival*. Ann Surg Oncol. 2011; 19: 139-44.
150. D'Angelica M, Kornprat P, Gonen M, DeMatteo RP, Fong Y, Blumgart LH et al. *Effect on outcome of recurrence patterns after hepatectomy for colorectal metastases*. Ann Surg Oncol. 2011; 18:1096-1103.
151. Vigano L, Russolillo N, Ferrero A, Langella S, Sperti E, Capussotti L. *Evolution of long-term outcome of liver resection for colorectal metastases: analysis of actual 5-year survival rates over two decades*. Ann Surg Oncol. 2012; 19: 2035-44.
152. de Jong MC, Pulitano C, Ribero D, Strub J, Mentha G, Schulick RD et al. *Rates and patterns of recurrence following curative intent surgery for colorectal liver metastasis: an international multi-institutional analysis of 1669 patients*. Ann Surg. 2009; 250: 440-8.
153. 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.
154. Tanaka K, Shimada H, Kubota K, Ueda M, Endo I, Sekido H, Togo S. *Effectiveness of prehepatectomy intra-arterial chemotherapy for multiple bilobar colorectal cancer metastases to the liver: a clinicopathologic study of peritumoral vasculobiliary invasion*. Surgery. 2005; 137: 156-64.

155. 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.
156. 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.
157. 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.
158. 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.
159. Vigal Brey G, Trelles Martín A. *Two years experience of computerised medical records in a regional hospital*. Cir Esp. 2012; 90: 490-4.
160. World Health Organization. *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 11th Revision, Version for 2018*. Disponible en: <http://www.who.int/classifications/icd/revision/en/>

# **ANEXO**

## **ACUERDO DE CONFIDENCIALIDAD**

**Acuerdo de confidencialidad con la Dirección Médica del hospital Clínico Lozano Blesa (Zaragoza).**

458



**ACUERDO DE CONFIDENCIALIDAD Y DE FINALIDAD DE USO  
EN ESTUDIOS DE INVESTIGACIÓN**

D/ Dña: Estefanía Casas Sicilia, con DNI 72992947D, domiciliado en Zaragoza, dependiente de la Institución Salud, con título de proyecto *Análisis de las características clínico-patológicas de los pacientes intervenidos de las metástasis hepáticas de adenocarcinoma colorrectal en función del margen de resección*, asume que está sujeto al deber de secreto con respecto a los datos a los que tenga acceso y, por tanto, estará obligado a no reproducir, modificar, hacer pública o divulgar a terceros la información a la que pueda tener conocimiento con motivo de la realización de un proyecto de investigación dentro del Sector Zaragoza III. Sólo podrán divulgarse, en medios y con fines exclusivamente científicos los resultados derivados de los objetivos propios de la investigación, aunque siempre asegurando que no existe posibilidad alguna, bien directa o indirectamente, de identificar personalmente a los pacientes.

El solicitante se reconoce con capacidad para obligarse a cumplir el presente Acuerdo de Confidencialidad y No Divulgación de Información en base a las siguientes **ESTIPULACIONES:**

**Primera:** El solicitante únicamente podrá utilizar la información para fines ligados a la realización del proyecto de investigación, comprometiéndose a mantener la más estricta confidencialidad de la información, aún después de la conclusión de dicho proyecto.

**Segunda:** Que, de conformidad con lo establecido en la Ley 41/2002, el acceso a la Historia Clínica con fines de investigación, obliga a preservar los datos de identificación personal de paciente, separados de los de carácter clínico-asistencial, de manera que quede asegurado el anonimato, salvo que el propio paciente haya dado su consentimiento para no separarlos.

**Tercera:** En caso de que la información resulte relevada o divulgada por cualquier medio (impreso, gráfico, electrónico, etc.,) por el solicitante, de cualquier forma distinta del objeto de este Acuerdo, ya sea de carácter doloso o por mera negligencia, será responsable de acciones civiles o penales en su contra emprendidas por la autoridad correspondiente.

**Cuarta:** El solicitante se obliga a devolver la información en cualquier momento en el supuesto que existiere un cese de la relación entre ambas partes por cualquier motivo.

**Quinta:** El presente Acuerdo entrará en vigor en el momento de la firma por ambas partes, extendiéndose su vigencia de forma indefinida.

En Zaragoza, a 01 de Mayo de 2018

Firma de la Dirección:

*[Firma manuscrita]*  
Fdo.: Isabel Gutiérrez Cía  
HOSPITAL CLINICO  
UNIVERSITARIO  
LOZANO BLESA  
DIRECCIÓN

Firma del Solicitante:

*[Firma manuscrita]*

Fdo.: Casas Sicilia, Estefanía

Anexo II: PE-03-1\_Z3(X)\_Rev.B\_Acuerdo de Confidencialidad.