

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



TRABAJO FIN DE MASTER

***“ESTUDIO DE LAS COMPLICACIONES POSTOPERATORIAS EN
250 PACIENTES INTERVENIDOS DE METÁSTASIS HEPÁTICAS DE
ADENOCARCINOMA COLORRECTAL”***

TERESA GIMÉNEZ MAUREL

Zaragoza, 2013

ÍNDICE

ÍNDICE	1
CAPÍTULO I.- INTRODUCCIÓN	3
CAPÍTULO II.- OBJETIVOS	12
CAPÍTULO III.- MATERIAL Y MÉTODOS	15
CAPÍTULO IV.- RESULTADOS	24
CAPÍTULO V.- DISCUSIÓN	32
CAPÍTULO VI.- CONCLUSIONES	43
CAPÍTULO VII.- BIBLIOGRAFÍA	45
CAPÍTULO VIII.- ANEXOS	

ANEXO I.- NIVELES DE EVIDENCIA, FUERZA DE LAS RECOMENDACIONES Y GRADOS DE CONSENSO

ANEXO II.- CLASIFICACIÓN DE LAS COMPLICACIONES POSTOPERATORIAS

TABLA 1.- Clasificación de las Complicaciones Quirúrgicas y del Riesgo Anestésico.

TABLA 2.- Ejemplos clínicos de los Grados de Complicación (Clasificación de Clavien y Dindon, 2009)

TABLA 3.- Clasificación de la American Society of Anesthesiologists (ASA) para estimar el riesgo anestésico (Clasificación de ASA, 1978)

I. INTRODUCCIÓN

En la actualidad, existe suficiente experiencia como para considerar la resección hepática como el tratamiento de elección o gold standard, ya que es el único con capacidad de aumentar la supervivencia a largo plazo en pacientes con MHCCR e incluso conseguir su curación¹⁻¹⁹. No obstante, la evidencia clínica de las series consultadas está supeditada a los resultados analizados de forma retrospectiva, algo que ocurre en muchos otros capítulos dentro de la cirugía oncológica. Por tanto, el verdadero beneficio de la cirugía, es decir, el que se concluye a partir de estudios controlados diseñados de forma prospectiva y aleatorizada, es imposible de analizar, ya que la ética profesional nunca permitiría un estudio comparativo de pacientes con MHCCR resecables y de características epidemiológico-patológicas similares en el que a uno de los grupos se le negase la opción quirúrgica⁴.

Hasta hace pocas décadas, las resecciones hepáticas presentaban una mortalidad de un 5-15% (generalmente relacionada con la hemorragia perioperatoria, la sepsis y la insuficiencia hepática) y una morbilidad del 20-40%, pero actualmente estas cifras han descendido de forma importante, con cifras de mortalidad <5% y de morbilidad <20% en centros con gran casuística como es el nuestro^{1-7, 20, 21}.

Son varios los factores que han contribuido a la mejora de estos resultados^{3, 6, 7, 10-13, 15, 17, 18, 22} mejor selección de los pacientes, mejores técnicas de imagen; nuevas líneas de quimioterapia (QT) neo y adyuvante (con menor hepatotoxicidad); mejora de la técnicas radiológicas intervencionistas, quirúrgicas y anestésicas; mejor conocimiento de la anatomía quirúrgica del hígado; mayor experiencia de los equipos gracias al trasplante hepático; desarrollo de nuevos aspectos técnicos (maniobra de Pringle, exclusión vascular total, ligadura extrahepática de grandes vasos, técnicas de oclusión portal, etc.); desarrollo de nuevo instrumental auxiliar (ecografía intraoperatoria, bisturí ultrasónico, coagulador monopolar, etc.), mejores cuidados perioperatorios de los pacientes; etc.

Dado que la resección hepática es la única opción terapéutica con intención potencialmente curativa y con el objetivo de aumentar el número de pacientes que se beneficiarían del tratamiento quirúrgico, a lo largo de esta última década se ha producido un cambio en los criterios “clásicos” de selección de los enfermos con MHCCR, evolucionando hacia unos criterios menos restrictivos o “ampliados” con el objetivo de rescatar y convertir en resecables a los pacientes con lesiones inicialmente irresecables^{2, 7, 10-12, 22, 23}.

Las indicaciones “clásicas” de resección incluyen MH descubiertas metacrónicamente, únicas ó <4 nódulos pero unilobulares, con un tamaño <5 cm. y ausencia de enfermedad extrahepática. Actualmente, algunos grupos con gran experiencia han ampliado las indicaciones quirúrgicas (indicaciones “ampliadas o expandidas”), a otras situaciones clínicas en las cuales hasta hace poco tiempo se descartaba la opción quirúrgica (como tumores múltiples, bilobares, de gran tamaño, presencia de enfermedad extrahepática resecable, ganglios linfáticos afectados en el hilio hepático, imposibilidad de obtener margen de seguridad >1 cm., recidiva hepática, locorregional y pulmonar, etc.), demostrando que, incluso en pacientes con varios factores de mal pronóstico, es posible alcanzar cifras de supervivencia de más de 5 años (Nivel de evidencia III; Grado de recomendación C)^{2, 8, 12, 23, 24}.

En la actualidad, se admite que la única premisa para la resección de las MHCCR es que sea posible extirpar toda la enfermedad neoplásica con un margen libre de seguridad adecuado y dejando suficiente parénquima hepático remanente (Nivel de evidencia II; Grado de recomendación B)^{2, 3, 9, 12, 19, 23, 24}. Los límites de la resecabilidad ya no vienen definidos por la cantidad de parénquima hepático resecado, actualmente se basa en el remanente hepático que queda tras la resección y su capacidad funcional^{5, 12}.

Actualmente, en pacientes seleccionados con MHCCR resecables, es posible obtener una tasa de supervivencias a los 5 años que oscila, según las series, entre un 20 y un 58%^{1, 20-28, 39-67} (elevando esta cifra hasta el 70% para MHCCR únicas en algunas series)^{11, 54, 56, 59}.

El objetivo de mejorar los índices de supervivencia y conseguir índices de operabilidad y resecabilidad más altos, se basa en un tratamiento multidisciplinario (Nivel de evidencia II; Grado de recomendación B)^{2, 3, 5, 6, 9, 12, 23, 24, 68}: cirugía oncológica del tumor primario, seguimiento sistemático, estudio de extensión preoperatorio e intraoperatorio sensible y específico, política agresiva de resección con procedimientos para el rescate quirúrgico (QT neoadyuvante, métodos de destrucción local, métodos de hipertrofia hepática, etc.), realización de hepatectomías y administración de QT adyuvante. Esto sólo es posible si los pacientes con esta patología se remiten a centros con la experiencia e infraestructura necesaria. Sólo así los resultados pueden cumplir y mejorar los estándares establecidos^{2, 3, 7, 10, 23}.

Dado que la resección hepática es la única opción con intención potencialmente curativa, el objetivo primordial del tratamiento es rescatar y convertir en resecables las lesiones de los pacientes que inicialmente son irresecables^{3, 4, 6, 7, 10, 11, 16, 21}. El empleo de QT neoadyuvante, para disminuir el tamaño de las lesiones (downsizing-downstaging chemotherapy) cuando éste es el motivo de considerar una lesión como irresecable, la realización de técnicas de oclusión portal o bipartición hepática (para conseguir la hipertrofia del hígado remanente en casos en que la resección hepática necesaria implique un futuro remanente hepático insuficiente con el consiguiente riesgo de desarrollar una insuficiencia hepática postoperatoria letal), la aplicación de métodos de destrucción local (en situaciones donde el margen quirúrgico es insuficiente o para destruir MH contralaterales), la resección hepática en dos tiempos (two stage hepatectomy) tras un intervalo de que permita la regeneración hepática y otras estrategias terapéuticas que ya serán expuestas posteriormente, pueden rescatar para resección hasta un 15-30% de los casos

considerados inicialmente como irresacables^{3, 4, 6, 7, 10, 13-18, 21, 23, 24}. Por tanto, hoy en día, se puede afirmar que de los pacientes con CCR y presencia de metástasis exclusivamente hepáticas, aproximadamente una tercera parte, pasan a ser técnicamente resecables gracias a las técnicas previamente comentadas (Nivel de evidencia II; Grado de recomendación B)^{2, 19}.

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

- En torno a un 10-30% de los casos de CCR, las MH están presentes en el momento del diagnóstico (MHCCR sincrónicas) y alrededor del 40-50% de los pacientes presentarán afectación hepática durante el seguimiento, tras la resección del CCR (MHCCR metacrónicas)^{1, 3, 5, 9, 12, 13}.

- La resección de las MHCCR en el momento de su diagnóstico es sólo posible en un 10-30% de los casos^{2, 5, 9, 10}.

- El 70-90% de los pacientes que no son candidatos a la cirugía tienen mal pronóstico a pesar de recibir tratamiento con QT neoadyuvante, sufriendo, muchos de ellos, progresión de su enfermedad^{4, 23}. Este alto porcentaje de pacientes con lesiones irresecables y supervivencia inferior a 2 años (supervivencia media 20 meses)²⁴ ha implicado a diferentes grupos de trabajo (entre los que nos encontramos) en el desarrollo de la cirugía de rescate tras la administración de QT neoadyuvante (downsizing-downstaging chemotherapy), con índices de respuesta próximos al 70% tras la introducción de los agentes biológicos (Cetuximab-Erbix®, Panitumumab-Vectibix®, Bevacizumab-Avastin®, etc.)^{4, 9, 10, 13}.

- A pesar de los esfuerzos dirigidos hacia una mejor selección preoperatoria de los pacientes con MHCCR, hacia innovaciones tecnológicas en el instrumental quirúrgico empleado, hacia la constitución de unidades quirúrgicas especialmente formadas para la realización de este tipo de cirugía y a la aparición de nuevas líneas de quimioterapia adyuvante administrada de forma regional (mediante bombas de infusión en la arteria hepática o bien de forma sistémica) la supervivencia media a los 5 años no ha registrado grandes variaciones y se ha estancado en torno al 20-60%^{21, 25, 67}.

- Finalmente, el 50-75% de los pacientes con MHCCR resecadas fallecerá a causa de una recidiva de la enfermedad que, en la mitad de los casos, tendrá lugar en el propio hígado remanente. El alto índice de recidiva después de la hepatectomía es, sin duda, debido a que las metástasis hepáticas de CCR son la expresión de una enfermedad sistémica, por lo que la resección por sí sola puede ser un tratamiento insuficiente^{2, 4, 9, 16, 18, 21, 24, 49, 57}.

En nuestro centro de trabajo, se aplica, desde hace más de 8 años, una política agresiva en cuanto a la indicación quirúrgica en el tratamiento de las MHCCR y en el seguimiento intencionado de las recidivas. Dada la baja morbilidad de este tipo de resección en los centros con experiencia, actualmente se indica la resección hepática incluso en los casos con factores predictivos de mala evolución (Nivel de evidencia II; Grado de recomendación B)^{2, 19}. Por ello, aunque las bases del tratamiento de las MHCCR están bien establecidas, es preciso revisar sus puntos débiles para superarlos y aumentar en la medida de lo posible el rendimiento de los tratamientos aplicados. La recogida prospectiva y sistemática de los datos y

variables que se ha llevado a cabo a lo largo de estos años convierte a nuestra serie de pacientes, en un buen instrumento para analizar en ella las cuestiones antes planteadas.

En los últimos años, se ha comprobado que la combinación de QT y cirugía es la estrategia óptima para aumentar la supervivencia de los pacientes con MHCCR inicialmente irresecables. Los nuevos agentes quimioterápicos y sus combinaciones ofrecen a algunos pacientes con MHCCR inicialmente irresecables, la posibilidad de una cirugía de rescate con intención curativa y ha mejorado de forma sustancial su esperanza de vida. Sin embargo, en los últimos años un gran número de estudios como el de Gómez-Ramírez et al ⁶⁹ en 2010 sobre un estudio prospectivo en 45 pacientes, sugieren el efecto tóxico de los agentes quimioterápicos sobre el parénquima hepático demostrándose cambios histológicos específicamente relacionados con algunos fármacos. Tanto en la enfermedad hepática grasa no alcohólica (NAFLD-Non Alcoholic Fatty Liver Disease) como en el síndrome de obstrucción sinusoidal (SOS) están relacionados con algunos fármacos utilizados en la QT de las MHCCR, en concreto con Irinotecan y Oxaliplatino. Además, el uso de estos quimioterápicos en regímenes combinados puede tener efecto tóxico hepático sinérgico.

El amplio espectro de cambios histopatológicos que engloba la NAFLD comprende la esteatosis, esteatohepatitis (CASH-Chemotherapy Associated SteatoHepatitis o NASH-Non Alcoholic SteatoHepatitis ⁶⁹⁻⁷¹), fibrosis avanzada y cirrosis. Mientras que la esteatosis y la esteatohepatitis interfieren directamente con la función de los hepatocitos, el SOS afecta a las células endoteliales de los sinusoides hepáticos y puede llegar a producir hipertensión portal, ascitis, hiperbilirrubinemia y, en casos severos, insuficiencia hepática ⁶⁹⁻⁷¹.

Uno de los problemas presentes en la revisión de la literatura actual, es que la información existente en los diferentes estudios sobre la correlación entre la QT, la potencial lesión hepática producida por la misma y su impacto en la evolución de los pacientes comprende diferencias en las definiciones de las patologías específicas y los resultados postoperatorios. En ocasiones los patólogos están en desacuerdo sobre los criterios para establecer la diferencia entre esteatosis y esteatohepatitis. Otras veces, algunos trabajos muestran todos los casos de dilatación sinusoidal, mientras que otros publican sólo casos graves. Además, la definición de mortalidad postoperatoria también es variable, ya que algunos autores aportan sólo las cifras de mortalidad a 30 días mientras que otros tienen en cuenta intervalos largos de tiempo desde la cirugía. Estas diferencias probablemente hacen que los resultados sean heterogéneos y las conclusiones diferentes ⁶⁹.

Tal y como afirman Chun et al ⁷² en una revisión reciente publicada en 2009, creemos que los tratamiento citotóxicos deben ser evaluados e individualizados para cada paciente por un comité multidisciplinar, ya que estos agentes pueden influir en la recuperación de los pacientes tras la intervención quirúrgica, si bien, como queda demostrado en el estudio multicéntrico EORTC-40983 ⁷³, los beneficios de

esta terapia, aplicada en los pacientes adecuados y con las precauciones debidas, superan de forma amplia a los posibles inconvenientes o complicaciones.

La asociación entre la estosis y la QT se describió hace más de 20 años inicialmente en relación al 5-FU, aunque más recientemente en los estudios de la MD Anderson (Vauthey et al ⁷⁴, 2006) ha quedado demostrado que cualquier quimioterápico empleado en el tratamiento del CCR y de las MHCCR pueden producir potencialmente mayor o menor grado de esteatosis hepática.

La esteatosis hepática se ha relacionado con un mayor índice de complicaciones postoperatorias (30-62%), produciendo un aumento en las cifras de transfusión sanguínea, insuficiencia hepática, fuga biliar, complicaciones infecciosas y mayor estancia media en UCI ⁷⁵.

La esteatohepatitis como complicación del tratamiento con QT se describió por primera vez en una pequeña serie de pacientes estudiada por Fernández et al ⁷⁶. En su trabajo, los autores describieron un aumento significativo de esteatohepatitis en 12 de los 14 pacientes sometidos a cirugía tras tratamiento con Irinotecan. La duración del tratamiento y la dosis total no se correlacionó con el grado de esteatohepatitis, pero sí el índice de masa corporal (IMC). Posteriormente Vauthey et al ⁷⁴ en un estudio multicéntrico retrospectivo de 406 pacientes sometidos a hepatectomía por metástasis, comprobaron que el 20% de los pacientes tratados con regímenes de QT basados en Irinotecan presentaron esteatohepatitis. El riesgo fue mayor en pacientes obesos con IMC >25 kg./m²., por lo que recomiendan prudencia con la administración de Irinotecan en la neoadyuvancia de pacientes con obesidad, sobre todo si se plantea una hepatectomía mayor.

El hígado graso no alcohólico (NAFLD) es un proceso caracterizado por la acumulación de sustancia lipídica en el hígado. Aunque el mecanismo de la NAFLD no está claramente establecido, existen evidencias que apoyan la resistencia a la insulina como principal mecanismo implicado. Una fuente adicional de estrés oxidativo es capaz de superar los mecanismos de defensa celulares, y como consecuencia de esto, se produce un proceso inflamatorio junto con degeneración y fibrosis ⁶⁹. No obstante, como se ha expuesto con anterioridad, aunque se acepta que la esteatohepatitis es parte de la NAFLD, en ocasiones es difícil para los patólogos diferenciar o definir la esteatosis con inflamación del parénquima hepático de la esteatohepatitis ^{69, 70}. Por ello Kleiner et al ⁷⁷ propusieron un sistema de gradación (NAS: Non alcoholic Fatty Liver Disease Activity Score) para determinar la gravedad de la esteatohepatitis en función de una serie de características.

Hasta la fecha, existen pocos estudios que analicen el impacto de la esteatohepatitis sobre la morbimortalidad tras la resección hepática. El estudio de Vauthey et al ⁷⁴, es el único en el que se observa que los pacientes con esteatohepatitis presentaron mayor mortalidad a 90 días que aquellos que no la padecían (14.7 *vs* 1.6%). Además, la presencia de esteatohepatitis se asoció con un riesgo significativamente mayor de mortalidad por fallo hepático (6 *vs* 1%). Por el contrario, otros estudios de pequeñas series

quirúrgicas no mostraron diferencias en la morbilidad y mortalidad en pacientes tratados preoperatoriamente con esquemas de QT que incluían Irinotecan ⁶⁹.

El estudio de Rubbia-Brandt et al ⁷⁸ fue el primero en relacionar la administración de Oxaliplatino como agente citotóxico para las MHCCR con el desarrollo del síndrome de dilatación y obstrucción sinusoidal en el tejido hepático. En su estudio retrospectivo encontraron que el 79% de los pacientes tratados con Oxaliplatino desarrollaron lesiones perisinusoidales que incluyeron dilatación y congestión con fibrosis y oclusión venosa. Esta relación fue independiente de la dosis administrada y persistió durante al menos 4 meses tras el último ciclo de QT. Otros trabajos realizados posteriormente han confirmado esta relación ^{74, 79, 80}.

En todos estos estudios existe una clara tendencia a relacionar el uso de Oxaliplatino con el daño sinusoidal y su potencial desarrollo de peliosis, hiperplasia nodular regenerativa y fibrosis de la vena centrolobulillar. La mayoría de los trabajos publicados relacionan el uso de QT basada en Oxaliplatino con el desarrollo del síndrome de obstrucción sinusoidal (SOS) o con un aumento en la morbilidad y mortalidad, pero son pocos los trabajos que relacionan entre sí estas dos variables ⁶⁹. Recientemente, Overman et al ⁸¹ en 2010, describieron el desarrollo de esplenomegalia dosis-dependiente con el uso de neoadyuvancia basada en ciclos de Oxaliplatino en el 86% de sus pacientes con un incremento en el tamaño del bazo >50% en el 24% de ellos, creando una predisposición a padecer una trombocitopenia manifiesta. Estos autores correlacionaron también el incremento en el tamaño del bazo con el grado de SOS, lo que desde su punto de vista era útil para identificar pacientes que desarrollan toxicidad al Oxaliplatino durante la administración de QT.

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

En el estudio de Nakano et al ⁸² se describe un aumento en la estancia media en pacientes con daño sinusoidal (14.7 días *vs* 11.7) sobre su serie de 90 pacientes tratados con QT preoperatoria. Al analizar el subgrupo de 36 pacientes sometidos a una hepatectomía mayor, se observa una mayor tasa de complicaciones hepáticas en el grupo con daño sinusoidal (40% *vs* 6.3%). En este estudio, los autores sugieren la utilidad de la biopsia hepática preoperatoria en pacientes de riesgo sometidos a QT previa. De igual modo, Aloia et al ⁷⁹ también describieron una mayor tasa de transfusiones en pacientes en los que se demostró SOS por Oxaliplatino.

Por el contrario, en diversos trabajos no se ha observado un aumento de complicaciones en pacientes con SOS. Vauthey et al ⁷⁴ observaron que la lesión sinusoidal no se asociaba con mayores tasas de morbilidad ni mortalidad tras la hepatectomía. Igualmente, un análisis patológico de 57 pacientes del

estudio EORTC-40983 ⁷³ que comparó el parénquima hepático de pacientes asignados de forma aleatorizada a recibir QT preoperatoria o cirugía aislada, no encontró un aumento en las tasas de morbilidad y mortalidad en pacientes con daño sinusoidal.

El uso de QT neoadyuvante con Bevacizumab tradicionalmente se ha relacionado con una mayor morbilidad postoperatoria (Scappatici et al ⁸³, 2005). Sin embargo, actualmente existen estudios que amparan su seguridad como el de Kesmodel et al ⁸⁴, en el que se comparaban 81 pacientes sometidos a tratamiento con Bevacizumab frente a 44 que no lo recibieron, sin observar diferencias en cuanto a morbilidad y mortalidad.

El tiempo medio de aclaramiento de Bevacizumab es de 20 días, por lo que también está en discusión el tiempo que debe pasar desde su suspensión hasta la resección hepática. Generalmente se acepta un “periodo ventana” de 6-8 semanas, reducible si se evita la administración de Bevacizumab en el último ciclo antes de la intervención quirúrgica ⁷⁰.

Como hallazgo interesante, en varios estudios recientes ^{85, 86} se ha puesto de manifiesto un potencial efecto de protección frente a la lesión sinusoidal provocada por la terapia con Oxaliplatino al añadir Bevacizumab como tratamiento neoadyuvante. Este efecto protector de Bevacizumab se observó por primera vez por Ribero et al ⁸⁵ y posteriormente se ha descrito también por Klinger et al ⁸⁶. Sin embargo, hasta la fecha no se sabe si las lesiones parenquimatosas graves asociadas con Oxaliplatino, como la hiperplasia regenerativa nodular y el SOS, son reversibles con Bevacizumab y estos resultados se deben confirmar mediante la realización de nuevos estudios, ya que en otros trabajos publicados no se ha encontrado este efecto protector del Bevacizumab.

Respecto a Cetuximab, existen pocos datos sobre su potencial toxicidad hepática. El grupo del Paul Brousse de (Adam et al ⁸⁷, 2007), administró como tratamiento de segunda línea ciclos de QT basada en Cetuximab a pacientes que no respondieron a una primera línea de QT. De los 151 pacientes con MHCCR inicialmente irresecables, 27 experimentaron downsizing-downstaging de sus lesiones y se pudo llevar a cabo la resección hepática con intención curativa. La mortalidad postoperatoria a 60 días fue del 3.7% con una morbilidad del 50%. Los cambios histológicos se demostraron en el 36% de los pacientes.

II. OBJETIVOS

1.- Comprobar si se cumplen los estándares de calidad actuales en el tratamiento quirúrgico de los pacientes con MHCCR en nuestra unidad de cirugía hepática de referencia, en base a los datos de morbilidad y mortalidad del postoperatorio inmediato y a su influencia sobre los resultados a largo plazo (supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad).

2.- Detectar qué factores pronósticos preoperatorios (dependientes del paciente y de las MH), han influido en los resultados a corto plazo (morbilidad y mortalidad del postoperatorio inmediato) de los pacientes intervenidos con MHCCR de nuestra serie.

3.- Reconocer qué factores pronósticos dependientes de la propia resección hepática, han influido en los resultados a corto plazo (morbilidad y mortalidad del postoperatorio inmediato) de los pacientes intervenidos con MHCCR de nuestra serie.

III. MATERIAL Y MÉTODOS

III.1.- MATERIAL

Se ha realizado un estudio retrospectivo a partir de una base de datos completada de forma prospectiva con los datos de 250 pacientes intervenidos quirúrgicamente de cualquier tipo de resección hepática con intención curativa (292 resecciones hepáticas*), desde Enero de 2004 hasta Julio de 2012. Todos los pacientes se habían diagnosticado de adenocarcinoma colorrectal confirmado histológicamente (tanto en nuestro hospital como en otros centros) y presentaban MHCCR, sincrónicas o metacrónicas, consideradas resecables en el momento de la decisión quirúrgica.

Como punto de partida para la recogida de datos, se asumió el momento del diagnóstico de las MHCCR, realizando desde 2004 un muestreo consecutivo para no introducir sesgos de selección muestral y evitar así la selección de los casos más favorables**.

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

Con el objetivo de evaluar comparativamente el efecto de la morbilidad en los pacientes con MHCCR (n=250) dividimos la muestra en 2 cohortes o grupos de pacientes en función de si presentaron **complicaciones postoperatorias** (n=81, 32.4%) o **no** (n=169, 67.6%) y de si **fallecieron** (n=7, 2.8%) o **no** (n=243, 97.2%) en el postoperatorio inmediato.

Todos los grupos se compararon según las características clínicopatológicas definidas posteriormente en nuestro estudio.

Tras realizar esta comparación, procedimos en las cohortes de pacientes a determinar y comparar los resultados obtenidos a largo plazo (curvas Kaplan-Meier de supervivencia actuarial y de supervivencia libre de enfermedad a 5 años respectivamente).

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

** Todas las laparotomías se realizaron con “intención de tratar” y la cirugía sólo se consideró en los casos en los que a priori, se consideraba factible una resección intra o/extrahepática de las metástasis. Han quedado excluidos del estudio, 10 pacientes en los que tras realizar la laparotomía se evidenció carcinomatosis peritoneal y no se realizó ningún tipo de RH y que consideramos que no son el objetivo de este trabajo.

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

Este estudio se inició en Enero de 2004, finalizando la recogida de datos de nuevos casos para este trabajo en Julio de 2012, con el posterior seguimiento ambulatorio de los pacientes en consulta. Este trabajo ha sido el inicio de un estudio a largo plazo, que continúa en la actualidad dentro de la Unidad de Cirugía Hepatobiliopancreática perteneciente al Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza y por el que se pretende seguir estudiando las consecuencias del cáncer colorrectal y de su abordaje en un hospital de las características ya descritas.

Los pacientes fueron informados en todo momento de la utilización de los datos de su historia clínica para la realización del estudio, obteniendo una respuesta masiva y positiva, no encontrándose ninguna abstención ni negativa a su inclusión en el trabajo. Todos los pacientes están incluidos en el listado.

Todos los datos referentes al paciente, así como las exploraciones complementarias diagnósticas, los aspectos relacionados con la técnica quirúrgica y el seguimiento se incluyeron en un protocolo diseñado de forma prospectiva.

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

III.2.- METODOLOGÍA

III.2.1.- METODOLOGÍA CLÍNICA

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

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

III.2.2.- METODOLOGÍA ESTADÍSTICA

III.2.2.1.- Parámetros analizados. Codificación de datos

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

Tras valorar todos los parámetros se llevó a cabo una codificación general con 18 variables. Se realizó una ficha en soporte informático en la que se recogen datos básicos del paciente, datos clínicos y analíticos que posteriormente evaluaremos y que se encuentran reunidas bajo cuatro apartados fundamentales:

- A. DATOS DE FILIACIÓN/COMORBILIDAD DEL PACIENTE***
- B. DATOS DEL DIAGNÓSTICO DE LAS METÁSTASIS HEPÁTICAS***
- C. DATOS DE LA RESECCIÓN HEPÁTICA***
- D. DATOS DEL SEGUIMIENTO POSTOPERATORIO***

III.2.2.2.- Protocolo estadístico

La recogida de datos ha sido metódica y exhaustiva, constituyendo una ficha de recogida de datos que se expone a continuación. Esta ficha tabula todas las variables que se van a estudiar, según los parámetros recogidos en los distintos tipos de celdas. Las 18 variables en estudio se distribuyeron de la siguiente manera:

- A. DATOS DE FILIACIÓN/COMORBILIDAD DEL PACIENTE***

1. Sexo

- ☐ *Mujer: 0*
- ☐ *Hombre: 1*

2. Edad (años hasta la fecha de la hepatectomía)**3. Riesgo ASA***

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

B. DATOS DEL DIAGNÓSTICO DE LAS METÁSTASIS HEPÁTICAS**Sincronicidad de las MH con el CCR**

- ☐ *No: 0*
- ☐ *Sí: 1*

Localización

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

QT neoadyuvante prehepatectomía

- ☐ *No: 0*
- ☐ *Sí: 1*

C. DATOS DE LA RESECCIÓN HEPÁTICA**Transfusión de sangre**

- ☐ *No: 0*
- ☐ *Sí: 1*

Número de segmentos resecados**

* Riesgo anestésico ASA según Keats AS ⁸⁸.

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

D. DATOS DEL SEGUIMIENTO POSTOPERATORIO

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

Consideramos complicaciones postoperatorias a aquellas acontecidas durante los 90 días siguientes a la realización de la primera hepatectomía ^{22,74, 89-97} y definidas por la *Clasificación de Clavien y Dindo* en 2004 ⁹⁸ y 2009 ⁹⁹ (ver Anexo II). Hemos considerado como complicaciones “mayores” (grados III, IV y V de la *Clasificación de Clavien y Dindo*), a la insuficiencia hepática, sangrado postoperatorio y a la fistula 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 FOD), infección de herida quirúrgica, neumonía nosocomial e ileo postoperatorio, que no requirieron intervencionismo radiológico ni quirúrgico. Desde 2011, hemos empleado los criterios de Rahbari et al ^{100,101} para definir la insuficiencia hepática ¹⁰⁰ y la hemorragia postoperatoria ¹⁰¹ y los criterios de Koch et al ¹⁰² para la fistula biliar postoperatoria. Sin embargo, en años anteriores nos basamos en las clasificaciones de Balzan et al ¹⁰³ para la insuficiencia hepática, la clasificación de Dindo et al ⁹⁸ para la hemorragia postoperatoria y la clasificación de Bruce et al ¹⁰⁴ para la fistula biliar postoperatoria.

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

***La supervivencia se definió desde la fecha de la cirugía hepática hasta la de la última revisión clínica en consulta o el fallecimiento ^{5-9, 20-67, 89-95, 105-171}. Quedaron excluidos del análisis estadístico de supervivencia global y libre de enfermedad, los pacientes que fallecieron en el postoperatorio inmediato (90 días siguientes a la primera hepatectomía ^{22,74, 89-92, 94-97}), tal y como realizan otros de los autores ^{8, 57}.

****El índice de supervivencia libre de enfermedad se objetivó desde la fecha de la cirugía hepática, hasta la de la última revisión clínica en consulta en la cual el paciente no presentaba recidiva hepática o/y extrahepática, enfermedad residual o progresión de la enfermedad a ningún nivel, todo ello en base a los resultados de la última prueba de imagen (TC, ECO, etc.) o/y analítica (marcadores tumorales, etc.). Para analizar la supervivencia libre de enfermedad por factores (recurrencia hepática o/y extrahepática), se ha tomado como referencia la primera hepatectomía, y se han considerado como pacientes no libres de enfermedad, a todos aquellos que fueron diagnosticados de recidiva hepática o extrahepática y que permanecieran vivos en el momento de corte final del estudio ^{5-9, 20-67, 89-96, 105-206}.

III.2.2.3.- Programa estadístico

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

III.2.2.4.- Estudio Estadístico

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

Una vez introducidos los diferentes parámetros en la base de datos, los resultados se analizan de tal forma que, en primer lugar se constituya el estudio estadístico descriptivo y posteriormente como variables independientes, para obtener así, el estudio estadístico inferencial, utilizando el correspondiente test de correlación según la naturaleza, tanto cualitativa como cuantitativa, de cada variable ²⁰⁷.

Se ha asumido un nivel de significación α del 0.05, debido a que es el que mejor se adapta a las pruebas de contraste de hipótesis de la estadística inferencial en las Ciencias Biomédicas ²⁰⁷ porque conjuga los riesgos antagónicos alfa y beta. Consideramos que los valores de probabilidad “ p ”, para pruebas de dos colas, como estadísticamente significativos según un *pvalor* $p < 0.05$ ²⁰⁷.

Hemos calculado el tamaño muestral necesario para probar nuestras hipótesis de trabajo, admitiendo un riesgo α del 0.05 y un riesgo β del 0.10, tanto para los test de comparación de medias como de proporciones, rebasando nuestra casuística el número requerido ²⁰⁷.

La redacción y confección del presente trabajo se ha realizado siguiendo las recomendaciones del Consejo de Editores de Biología ²⁰⁸.

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

III.2.2.4.1.- Estadística Descriptiva: Síntesis de datos y Presentación de los mismos ²⁰⁷

Dentro de la estadística básica hemos procedido en primer lugar a la descripción de las variables, diferenciando las cuantitativas de las cualitativas ²⁰⁷.

III.2.2.4.1.1.- Variables cuantitativas

Respecto a las variables cuantitativas se ha obtenido una descripción de todas ellas mediante el cálculo de la **medida de tendencia central** (media [**X**] o mediana [**Me**]) y su **medida de dispersión** correspondiente (desviación típica [**DT**] o recorrido intercuartílico [**RI**]) con un intervalo de confianza del 95% ²⁰⁷. 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 ²⁰⁷. Si la variable cuantitativa sigue una distribución “normal” (*p*-valor $p > 0.05$) hemos empleado como medida de tendencia central la media [**X**] y como medida de dispersión la desviación típica [**DT**]. En caso contrario (*p*-valor $p < 0.05$) hemos empleado como medida de tendencia central la mediana [**Me**] y como medida de dispersión el recorrido intercuartílico [**RI**].

III.2.2.4.1.2.- Variables cualitativas

Para las variables cualitativas, se han calculado sus valores absolutos de frecuencias, así como sus porcentajes ²⁰⁷.

Una vez obtenidos los datos es preciso mostrarlos de una forma ordenada y comprensible. La forma más sencilla es colocarlos en una tabla, donde se muestran las variables, las categorías de cada variable y el número de eventos de cada categoría ²⁰⁷.

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

En cuanto a la estadística inferencial, para la comparación entre variables cuantitativas con una distribución normal se han utilizado, en función de si la comparación era de dos o más medias, el Test t de Student-Fisher y análisis de la varianza (ANOVA) respectivamente, y en aquellas con distribución no normal las pruebas U de Mann-Whitney y de Kruskal-Wallis respectivamente, como pruebas no paramétricas ²⁰⁷.

Respecto a las variables cualitativas, las comparaciones han sido establecidas mediante la utilización del Test de Chi cuadrado ²⁰⁷.

III.2.2.4.2.1.- Técnicas Univariantes ²⁰⁷

III.2.2.4.2.1.1.- Variables cuantitativas

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

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

Comparación de 2 medias **

b) *Análisis de la varianza (ANOVA):*

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

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

a) *Test U de Mann-Whitney*

b) *Test de Kruskal-Wallis*

III.2.2.4.2.1.2.- Variables cualitativas*

a) *Test Chi-cuadrado*

b) *F de Fisher*

c) *Tablas de contingencia (análisis de correspondencias)*

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

** Aplicaremos un test de una o dos colas, admitiendo que para $n > 30$, las medias de las muestras de n individuos están distribuidas normalmente alrededor de la verdadera media poblacional y el test “t” es riguroso para grandes muestras, permitiendo cierta elasticidad y pudiéndose aplicar en la mayoría de los casos, aunque la conformación a una curva normal sea sólo aproximada ²⁰⁷.

* Con tamaños de muestreo pequeños $n < 200$, aplicaremos una corrección de continuidad (*Corrección de Yates*) ²⁰⁷.

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

El análisis de Kaplan-Meier ²⁰⁹ es uno de los métodos de análisis de supervivencia más empleados, donde se presentan proporciones de pacientes vivos (enfermos o no) y fallecidos durante un tiempo determinado. Cuando se analiza el efecto de un tratamiento o padecimiento en relación con el tiempo, generalmente se tienen diseños de antes/después, o de algunos puntos en el tiempo (1, 3 y 5 años después) ²⁰⁹.

Las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier son instrumentos muy útiles para el análisis del comportamiento temporal del tratamiento en estudio. Una vez que se tiene la tabla de vida con los intervalos, es fácil obtener la curva mediante los valores de la columna intervalo para el eje de las x , y los valores de supervivencia para el eje de las y ²⁰⁹.

Es posible calcular el significado estadístico de la supervivencia y el método más común es el de logaritmo/rango. Con este método pueden observarse las diferencias entre la supervivencia de un tratamiento con respecto a un valor fijo, o entre dos o más tratamientos en un determinado periodo ²⁰⁹. La fórmula para calcularlo es compleja e implica álgebra matricial ²¹⁰, no obstante, casi todos los paquetes estadísticos (incluido el que manejamos en el presente trabajo, Statistical Package for the Social Sciences®-SPSS® versión 15.0 para Windows XP®*) incluyen esta función.

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

III. RESULTADOS

IV.1.- ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA

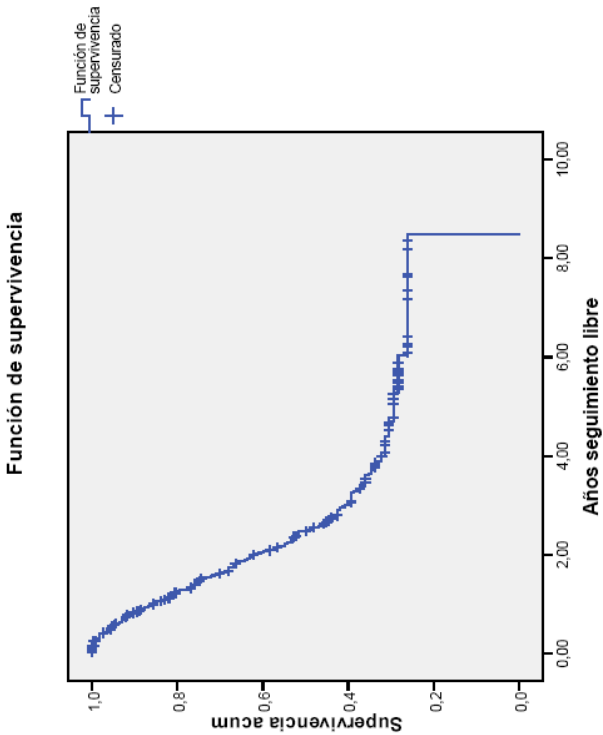
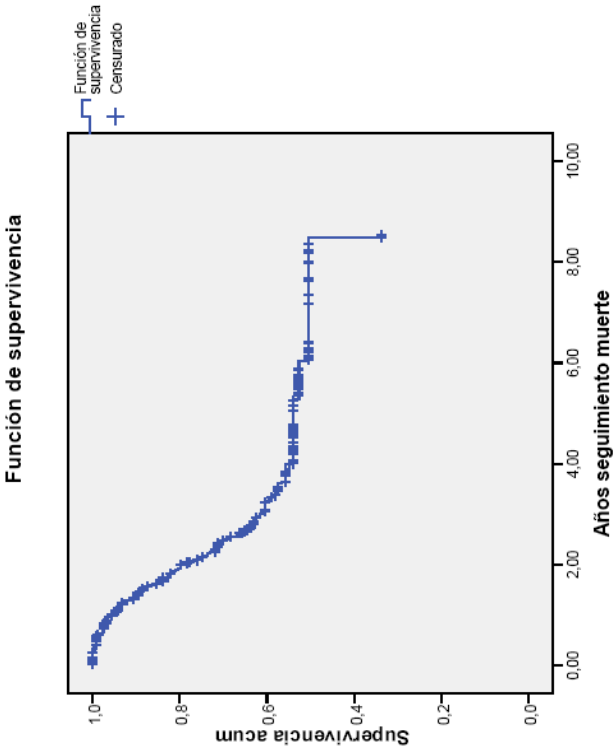
		Casos, n (Me±RI)	Casos, n (%)
Factores dependientes del paciente			
Edad (años)		250 (64.8±10.4)*	
Sexo (n=250)			
	<i>Hombre</i>		154 (61.6%)
	<i>Mujer</i>		96 (38.4%)
Riesgo ASA (n=250)			
	<i>ASA 1</i>		0 (0%)
	<i>ASA 2</i>		181 (72.4%)
	<i>ASA 3</i>		69 (27.6%)
	<i>ASA 4</i>		0 (0%)
Factores preoperatorios dependientes de las MH			
Sincronicidad (n=250)			
	<i>No</i>		125 (50%)
	<i>Sí</i>		125 (50%)
Localización MH (n=250)			
	<i>Unilateral</i>		143 (57.2%)
	<i>Bilateral</i>		107 (42.8%)
QT neoadyuvante prehepatectomía (n=250)			
	<i>No</i>		132 (52.8%)
	<i>Sí</i>		118 (47.2%)
Factores dependientes de la RH			
Transfusión intraoperatoria (n=250)			
	<i>No</i>		116 (46.4%)
	<i>Sí</i>		134 (53.6%)
Nº segmentos resecaados		250 (3±2)	
Nº segmentos resecaados (n=250)			
	<i>Hepatectomía mayor (≥3 segmentos)</i>		139 (55.6%)
	<i>Hepatectomía menor (<3 segmentos)</i>		111 (44.4%)
Nº segmentos resecaados (n=250)			
	<i>Hepatectomía ampliada (≥5 segmentos)</i>		28 (11.2%)
	<i>Hepatectomía no ampliada (<5 segmentos)</i>		222 (88.8%)
Factores dependientes del seguimiento postoperatorio			
Mortalidad ingreso postoperatorio (<i>Grado V de Clavien y Dindo</i>) (n=250)			
	<i>No</i>		243 (97.2%)
	<i>Sí</i>		7 (2.8%)
Morbilidad ingreso postoperatorio (n=250)			
	<i>No</i>		169 (67.6%)
	<i>Complicaciones Menores (Grados I-II de Clavien y Dindo)</i>		42 (16.8%)
	<i>Complicaciones Mayores (Grados III-IV de Clavien y Dindo)</i>		39 (15.6%)
Radiología intervencionista/Reintervención quirúrgica (n=81)			
	<i>No</i>		55 (67.9%)
	<i>Radiología intervencionista</i>		18 (22.2%)
	<i>Reintervención quirúrgica</i>		8 (9.9%)
Estancia Media (días)		250 (9±7)	

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

IV.2.- CURVAS DE SUPERVIVENCIA O DE KAPLAN-MEIER
(Supervivencia actuarial y supervivencia libre de enfermedad tras la hepatectomía a 1-3-5 años)

IV.2.1.- Curvas de supervivencia o de Kaplan-Meier en la muestra global (n=243)

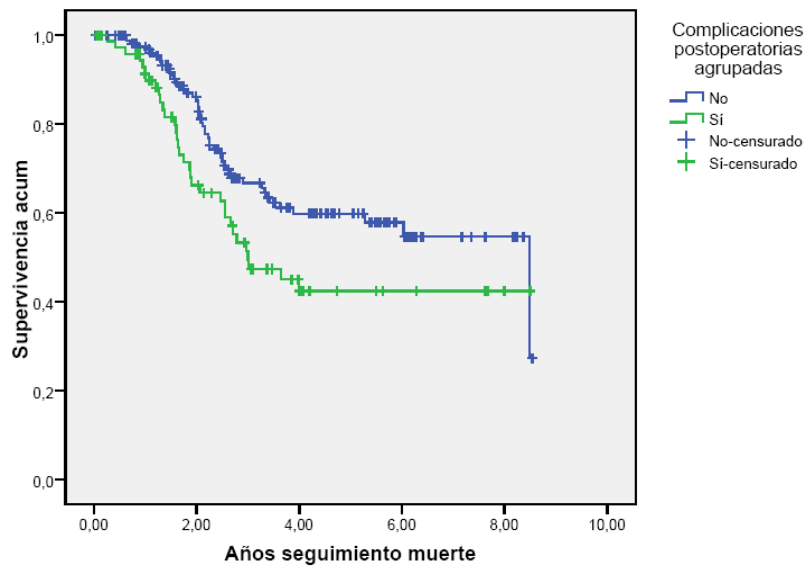
	1 año, %	3 años, %	5 años, %	Seguimiento Follow up (meses), Me±RI
Supervivencia actuarial tras la hepatectomía	95.5%	61.7%	54.1%	27.1±33.4
Supervivencia libre enfermedad tras la hepatectomía	85.7%	40.6%	29.5%	21.1±24.6



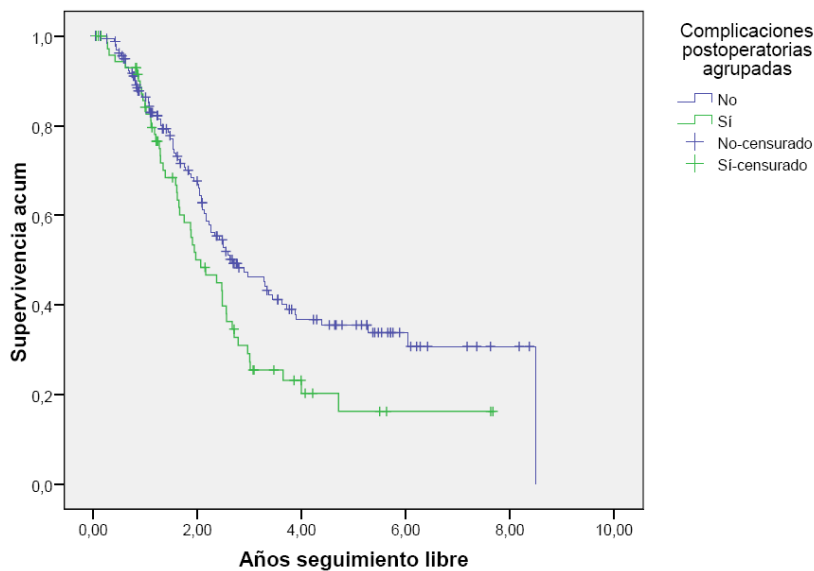
IV.2.2.- Curvas de supervivencia o de Kaplan-Meier en función de si presentaron **complicaciones** (n=81, 32.4%) o **no** (n=169, 67.6%) en el postoperatorio inmediato (muestra global, n=243).

	Casos, n (%)	SG 1 año, %	SG 3 años, %	SG 5 años, %	P	SLE 1 año, %	SLE 3 años, %	SLE 5 años, %	P
Morbilidad ingreso postoperatorio (n=243)									
<i>No</i>	168 (69.1%)	97.4%	66.7%	59.8%	0.027	86.4%	46.3%	35.5%	0.020
<i>Sí</i>	75 (30.9%)	91.3%	51.3%	42.4%		84.1%	29.1%	16.2%	

Funciones de supervivencia



Funciones de supervivencia



IV.3.- ESTADÍSTICA INFERENCIAL

IV.3.1.- Estadística inferencial. Variables comparadas en relación a la morbilidad.

		Muestra global	Grupo SIN morbilidad	Grupo CON morbilidad	P
		Casos, n (%)	Casos, n (%)	Casos, n (%)	
Factores dependientes del paciente					
Edad (años) (n=250)	<70 años	166 (66.4%)	113 (66.9%)	53 (65.4%)	0.823
	≥70 años	84 (33.6%)	56 (33.1%)	28 (34.6%)	
Sexo (n=250)	Hombre	154 (61.6%)	106 (62.7%)	48 (59.3%)	0.598
	Mujer	96 (38.4%)	63 (37.3%)	33 (40.7%)	
Riesgo ASA (n=250)	ASA 1-2	181 (72.4%)	127 (75.1%)	54 (66.7%)	0.160
	ASA 3-4	69 (27.6%)	42 (24.9%)	27 (33.3%)	
Factores dependientes de las MH					
Sincronicidad (n=250)	No	125 (50%)	89 (52.7%)	36 (44.4%)	0.224
	Sí	125 (50%)	80 (47.3%)	45 (55.6%)	
Localización MH (n=250)	Unilateral	143 (57.2%)	98 (58%)	45 (55.6%)	0.716
	Bilateral	107 (42.8%)	71 (42%)	36 (44.4%)	
QT neoadyuvante prehepatectomía (n=250)	No	132 (52.8%)	95 (55.6%)	37 (45.7%)	0.141
	Sí	118 (47.2%)	74 (44.4%)	44 (54.3%)	

IV.3.1.- Estadística inferencial. Variables comparadas en relación a la morbilidad (continuación).

	Muestra global	Grupo SIN morbilidad	Grupo CON morbilidad	<i>P</i>
	Casos, n (%)	Casos, n (%)	Casos, n (%)	
Factores dependientes de la RH				
Nº segmentos resecados (n=250)				
Hepatectomía menor (<3 segmentos)	111 (44.4%)	82 (48.5%)	29 (35.8%)	0.058
Hepatectomía mayor (≥3 segmentos)	139 (55.6%)	87 (51.5%)	52 (64.2%)	
Nº segmentos resecados (n=250)				
Hepatectomía ampliada (≥5 segmentos)	28 (11.2%)	15 (8.9%)	13 (16%)	0.092
Hepatectomía no ampliada (<5 segmentos)	222 (88.8%)	154 (91.1%)	68 (84%)	
Transfusión intraoperatoria (n=250)				
No	116 (46.4%)	86 (50.9%)	30 (37%)	0.040
Si	134 (53.6%)	83 (49.1%)	51 (63%)	
Mortalidad ingreso postoperatorio (Grado V de Clavien y Dindo) (n=250)				
No	243 (97.2%)	168 (69.1%)	75 (30.9%)	0.002
Si	7 (2.8%)	0 (0%)	7 (100%)	
Estancia Media (días)				
<15 días	195 (78%)	161 (95.3%)	34 (42%)	0.001
≥15 días	55 (22%)	8 (4.7%)	47 (58%)	

IV.3.2.- Estadística inferencial. Variables comparadas en relación a la mortalidad.

		Muestra global	Grupo SIN mortalidad	Grupo CON mortalidad	P
		Casos, n (%)	Casos, n (%)	Casos, n (%)	
Factores dependientes del paciente					
Edad (años) (n=250)	<70 años	166 (66.4%)	162 (66.7%)	4 (57.1%)	0.559
	≥70 años	84 (33.6%)	81 (33.3%)	3 (42.9%)	
Sexo (n=250)	Hombre	154 (61.6%)	150 (61.7%)	4 (57.1%)	0.806
	Mujer	96 (38.4%)	93 (38.3%)	3 (42.9%)	
Riesgo ASA (n=250)	ASA 1-2	181 (72.4%)	179 (73.7%)	2 (28.6%)	0.009
	ASA 3-4	69 (27.6%)	64 (26.3%)	5 (71.4%)	
Factores dependientes de las MH					
Sincronicidad (n=250)	No	125 (50%)	122 (50.2%)	3 (42.9%)	0.701
	Sí	125 (50%)	121 (49.8%)	4 (57.1%)	
Localización MH (n=250)	Unilateral	143 (57.2%)	139 (57.2%)	4 (57.1%)	0.998
	Bilateral	107 (42.8%)	104 (42.8%)	3 (42.9%)	
QT neoadyuvante prehepatectomía (n=250)	No	132 (52.8%)	129 (53.1%)	3 (42.9%)	0.200
	Sí	118 (47.2%)	114 (46.9%)	4 (57.1%)	

IV.3.2.- Estadística inferencial. Variables comparadas en relación a la mortalidad (continuación).

	Muestra global	Grupo SIN mortalidad	Grupo CON mortalidad	P
	Casos, n (%)	Casos, n (%)	Casos, n (%)	
Factores dependientes de la RH				
Nº segmentos resecados (n=250)				
Hepatectomía menor (<3 segmentos)	139 (55.6%)	135 (55.6%)	4 (57.1%)	0.934
Hepatectomía mayor (≥3 segmentos)	111 (44.4%)	108 (44.4%)	3 (42.9%)	
Nº segmentos resecados (n=250)				
Hepatectomía ampliada (≥5 segmentos)	28 (11.2%)	26 (10.7%)	2 (28.6%)	0.139
Hepatectomía no ampliada (<5 segmentos)	222 (88.8%)	217 (89.3%)	5 (71.4%)	
Transfusión intraoperatoria (n=250)				
No	116 (46.4%)	115 (47.3%)	1 (14.3%)	0.084
Si	134 (53.6%)	128 (52.7%)	6 (85.7%)	
Morbilidad ingreso postoperatorio (n=250)				
No	169 (67.6%)	168 (69.1%)	1 (14.3%)	0.002
Si	81 (32.4%)	75 (30.9%)	6 (85.7%)	
Morbilidad ingreso postoperatorio (n=250)				
<i>Complicaciones Menores (Grados I-II de Clavien y Dindo)</i>				
No	208 (83.2%)	201 (82.7%)	7 (100%)	0.228
Si	42 (16.8%)	42 (17.3%)	0 (0%)	
Morbilidad ingreso postoperatorio (n=250)				
<i>Complicaciones Mayores (Grados III-IV de Clavien y Dindo)</i>				
No	211 (84.4%)	211 (86.4%)	0 (0%)	0.001
Si	39 (15.6%)	32 (13.6%)	7 (100%)	
Morbilidad ingreso postoperatorio (n=250)				
<i>Complicaciones Menores (Grados I-II de Clavien y Dindo)</i>	42 (16.8%)	42 (56%)	0 (0%)	0.008
<i>Complicaciones Mayores (Grados III-IV de Clavien y Dindo)</i>	39 (15.6%)	32 (44%)	7 (100%)	

IV. DISCUSIÓN

El comportamiento biológico y clínico de las MHCCR ha condicionado que los resultados de su resección quirúrgica sean menos pesimistas que en otros tumores sólidos ⁵, por lo que algunos grupos consideraron, desde los años sesenta ²¹¹, el tratamiento quirúrgico de esta enfermedad. En la década de los noventa ya se publicaron series de pacientes con MHCCR sometidos a resección hepática, obteniendo cifras de supervivencia a 5 años del 25-40% y con una mortalidad inferior al 5% ^{5, 26-31}. Sin embargo, en nuestro centro de trabajo, se realizaron muy pocas resecciones hepáticas hasta el año 2004. A partir de entonces, en base a los buenos resultados publicados por otros grupos pioneros en España ^{2, 9}, se ha valorado, por parte de oncólogos y cirujanos, esta posibilidad terapéutica y, adoptando una política de trabajo en equipo multidisciplinar con diferentes centros de la Comunidad Aragonesa, se ha conseguido una progresión geométrica en el número de MH resecadas.

Actualmente hay gran interés en el impacto que tienen la especialización y la agrupación de casos sobre los resultados quirúrgicos de ciertas afecciones y se ha preconizado la centralización ^{2, 3, 7, 10, 23, 212} de algunas patologías, entre ellas la cirugía hepática, en determinados centros. En este sentido, nuestro centro es un hospital de referencia de tercer nivel que posee la experiencia y la infraestructura necesarias para realizar resecciones hepáticas cumpliendo y mejorando los estándares establecidos ^{2, 3, 7, 10, 23}.

Según la mayoría de los autores ^{2, 3, 5, 6, 9, 12, 23, 24, 68}, sólo un equipo multidisciplinar descartará la resecabilidad de las MHCCR. En este sentido, en nuestro centro se realiza una reunión multidisciplinar semanal del comité de tumores del área HBP con integrantes de diferentes servicios del hospital.

Aunque la ampliación de los criterios de resecabilidad para las MHCCR ha permitido aumentar el número de pacientes candidatos a cirugía, sus resultados en cuanto a supervivencia a corto y largo plazo todavía están por determinar, por lo que hemos querido mostrar nuestra experiencia de 8 años evaluando qué factores pronósticos perioperatorios han influido sobre la supervivencia global y la supervivencia libre de enfermedad en los pacientes con MHCCR intervenidos bajo indicación de criterios clásicos y ampliados ^{22, 49}. Al mismo tiempo, hemos querido valorar si el abordaje quirúrgico agresivo con la ampliación de criterios está justificado y cumple los estándares de calidad actuales en términos de supervivencia y morbilidad en una unidad de referencia de cirugía hepática como la nuestra.

Para ello, hemos realizado un estudio retrospectivo a partir de una base de datos completada de forma prospectiva con los datos clínicos de 250 pacientes intervenidos quirúrgicamente de 292 resecciones hepáticas con intención curativa. Todos los pacientes se habían diagnosticado de adenocarcinoma colorrectal confirmado histológicamente (tanto en nuestro hospital como en otros centros) y presentaban MHCCR, sincrónicas o metacrónicas,

consideradas resecables en el momento de la decisión quirúrgica. El presente estudio representa la continuación de los resultados obtenidos previamente en nuestro centro de trabajo y ya publicados^{64†}.

Este mismo proceso prospectivo de recopilación de datos y su posterior análisis estadístico retrospectivo es el que siguen la mayoría de los autores ^{2, 3, 5-9, 20, 21, 23-67, 213}, aunque con algunas diferencias entre ellos, sobre todo en cuanto al tamaño muestral. Aunque el objetivo para un futuro próximo es que aumente el número de pacientes, el tamaño muestral de este estudio es pequeño en relación con algunas series ^{27, 28, 31, 33, 35, 42, 44, 47, 51, 52, 55, 57, 60, 62, 63, 65}, sobre todo si lo comparamos con estudios multicéntricos ^{28, 50, 54, 58, 67, 123, 124}. No obstante, nuestra serie posee un tamaño similar a las de otros autores ^{24, 25, 30, 32, 38-41} y es superior al de los estudios de otros centros ^{20, 21, 26, 29, 34, 36, 37, 43, 45, 46, 48, 49, 53, 56, 59, 61, 66}.

Nuestro grupo considera que para evaluar la aplicabilidad general de las conclusiones de los distintos estudios sobre los factores pronósticos en los pacientes con CCR y MH, es necesaria la validación externa (no sólo la interna) de todos ellos. El valor clínico de estos factores pronósticos puede verse en cierta forma sesgado, por lo que pensamos que la realización de estudios multicéntricos como el de Nordlinger et al ²⁸, Cummings et al ⁵⁰, Abdalla et al ⁵⁴, Zakaria et al ⁵⁸, LiverMetSurvey® ^{67*}, Minagawa et al ¹²³ y Yamaguchi et al ¹²⁴ es útil para minimizar estos sesgos. Desde nuestro punto de vista, es recomendable la creación de Registros de Metástasis que permitan un control de calidad en cada una de las fases del procedimiento, siendo el nexo de unión entre los diferentes especialistas implicados en el tratamiento de estos pacientes. En este sentido y desde que comenzamos en 2004, hemos participado en la adhesión de nuestros datos a otros registros, aportando progresivamente todos los resultados obtenidos de nuestro estudio al registro internacional LiverMetSurvey®.

La mayoría de las series publicadas están constituidas por gran número de pacientes y describen el progreso de la cirugía hepática hacia una cirugía más segura, sobre todo en la última década ^{20, 27, 28, 33} aunque algunos autores no reflejan las mejoras quirúrgicas y perioperatorias que se han conseguido en estos años ^{6, 21}. Una ventaja de nuestro estudio es que los datos que presentamos son recientes, ya que hemos comprobado que en la literatura hay pocos estudios recientes que se basen exclusivamente en pacientes tratados a partir del año 2000 con el uso de nuevas líneas de QT ^{20, 33, 38, 183}. En este sentido, hemos comparado los resultados obtenidos con los de otros autores sin diseñar en nuestro estudio dos cohortes históricas ²⁰ (en función del año

† Borrego-Estella VM, Hörndler C, Molinos I, Ramia JM, Esarte 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.

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

de aprobación e introducción en sus respectivos centros de la QT “moderna” basada en regímenes de Irinotecan o/y Oxaliplatino) tal y como han realizado otros grupos como los del Hospital Clínic de Martí et al ²¹, del Memorial Sloan-Kettering Cancer Center de House et al ⁶³, del Hospital Paul Brousse de Haas et al ²² y del Johns Hopkins Hospital de Choti et al ⁴⁰.

No obstante, al realizar un análisis retrospectivo, es posible que se hayan producido algunos sesgos de selección explicados por la propia naturaleza del estudio y por la variación en los criterios de selección de los pacientes durante el periodo de recogida de datos (8 años). De igual modo, otra limitación podría ser el hecho de que nuestro hospital es un centro de referencia, por lo que podría haber sesgos de selección en cuanto a que los pacientes más complejos se derivan a este centro ²².

En nuestro estudio, todas las laparotomías se realizaron con intención potencialmente curativa y la resección hepática sólo se consideró en los casos en los que a priori, era factible una resección intra o/y extrahepática de las metástasis. En consonancia con otros grupos ², se han excluido del estudio 10 pacientes en los que tras realizar la laparotomía se evidenció carcinomatosis peritoneal y no se realizó ningún tipo de RH por lo que el índice de resecabilidad de nuestra serie ha sido del 96%. Esta cifra es superior a la de otros grupos nacionales como el de López-Andújar et al ⁵ (resecabilidad del 86%), Figueras et al ² (resecabilidad del 91.3%) y Martí et al ²¹ (resecabilidad del 80%).

En nuestra serie de 250 pacientes sometidos a resección, los resultados de supervivencia a largo plazo han sido: supervivencia actuarial general a 1, 3 y 5 años del 95.5, el 61.7 y el 54.1% y supervivencia actuarial libre de enfermedad para los mismos periodos del 85.7, el 40.6 y el 29.5% respectivamente, lo que puede compararse de forma positiva con las series de pacientes de otros centros de referencia de cirugía hepática ^{5, 6, 24, 26-42}. Estas cifras favorables de supervivencia junto con una mortalidad del 2.8%, cifra inferior al 5% considerada como aceptable en la mayoría de las series ^{5, 9, 22, 24, 26-42, 191, 213}, justifican en la actualidad un abordaje quirúrgico agresivo en nuestros pacientes con MHCCR ⁶³. En este sentido, incluso autores como Karoui et al ²¹⁴ y Tamandl et al ²⁰ han descrito series de pacientes en un periodo de 5 años sin mortalidad postoperatoria y con cifras bajas de morbilidad.

El descenso de la morbimortalidad en las resecciones hepáticas ha sido un factor importante para el gran desarrollo acaecido en el tratamiento quirúrgico de las MHCCR. En la actualidad, para estar en consonancia con los resultados de los centros de referencia, las cifras de mortalidad y morbilidad deben ser inferiores al 5% y al 20% respectivamente, aunque esta última es un concepto no unificado en las diferentes series, pero puede servir como referencia ^{5, 24, 26-42}. En este sentido, las cifras de morbilidad postoperatoria de entre el 22% y el 45% tras la resección hepática se han descrito en varias series con gran número de pacientes ^{22, 213}. Sin

embargo, la mayoría de estos trabajos se basan en una muestra muy heterogénea, incluyendo patología benigna y maligna como indicación para la resección hepática y perfiles de pacientes muy diferentes. Si tenemos en cuenta sólo los pacientes sometidos a resección hepática por MHCCR, que es actualmente una de las indicaciones más importantes para la cirugía hepática, los estudios publicados han obtenido cifras de morbilidad a 30 días del 16% al 41% ^{20, 22, 27, 33, 40, 60, 120}.

Nuestra cifra de morbilidad postoperatoria del 32.4% está en consonancia con la de otros grupos ^{24, 33, 39, 42, 50, 66}, sin embargo, ha sido superior a la obtenida por otros autores ^{20, 27, 31, 32, 35, 37, 40, 48, 54, 60, 67}. Esto puede deberse al hecho de que nuestro hospital, al ser un centro de referencia, es al que se derivan pacientes más complejos ²² y a que el abordaje multidisciplinar que llevamos a cabo es cada vez es más agresivo ^{20, 22} (en la mayoría de los pacientes la aplicación de QT ha precedido a la resección hepática).

Otro factor importante es el periodo de tiempo que se ha determinado para definir la morbilidad y mortalidad perioperatoria. En nuestro estudio, hemos considerado un periodo de 90 días tras la resección hepática ²². Sin embargo, en la literatura revisada, se considera con frecuencia un periodo de 30 días tras la cirugía, lo que podría explicar que nuestros datos de morbilidad postoperatoria sean algo superiores a los obtenidos por otros autores ^{22, 74, 89-97}. Mullen et al ⁹⁷ han observado recientemente un aumento de un 47% en las cifras de mortalidad al comparar los datos obtenidos a los 30 días y a los 90 días del postoperatorio, además han concluido que considerando un periodo de 30 días se puede subestimar el verdadero riesgo de la cirugía hepática mayor ²². Las complicaciones postoperatorias se han definido según la clasificación de Clavien y Dindo en 2004 ⁹⁸ y 2009 ⁹⁹.

Una limitación de nuestro estudio podría ser la propia estratificación de las complicaciones postoperatorias en función de la clasificación de Clavien y Dindo de forma retrospectiva. Sin embargo, pensamos que esta forma de clasificación, aunque sea retrospectiva, es bastante precisa, ya que se basa en las consecuencias terapéuticas derivadas de la complicación. Además, nuestro estudio es uno de los primeros ^{22, 89, 149} en aportar resultados a corto y largo plazo tras la hepatectomía por MHCCR basándose en la clasificación de Clavien y Dindo en relación con los cambios en los criterios de resecabilidad.

De los pacientes que tuvieron algún tipo de morbilidad postoperatoria (en total 81/250 pacientes, 32.4%), 42/250 pacientes (16.8%) han sido complicaciones menores (grados I-II de Clavien y Dindo ⁹⁹) y 39/250 pacientes (15.6%) sufrieron complicaciones mayores (grados III-IV de Clavien y Dindo ⁹⁹).

En consonancia con los resultados de diferentes grupos ^{22, 217, 216}, la morbilidad postoperatoria ha sido un factor de mal pronóstico en nuestra serie al influir sobre la supervivencia de estos pacientes a 1, 3 y 5 años (91.3, 66.7% y 59.8%) en comparación con los pacientes sin morbilidad postoperatoria (97.4, 66.7% y 59.8%) ($p=0.027$). Estas diferencias han resultado significativas también en cuanto a la supervivencia libre de enfermedad o recurrencia de la enfermedad al comparar entre sí el grupo de pacientes con complicaciones postoperatorias y el de los pacientes sin morbilidad postoperatoria tanto a 3 años (29.1% vs 46.3%) como a 5 años (16.2% vs 35.5%) ($p=0.020$). Otros grupos como el de Tamandl et al ²⁰, no encuentran diferencias en cuanto a la influencia de la morbilidad postoperatoria sobre la supervivencia o la recurrencia de la enfermedad. No obstante, tanto Tamandl et al ²⁰ como de Haas et al ²², parecen estar de acuerdo con nosotros en que para mejorar los resultados a largo plazo se debe disminuir la incidencia de complicaciones postoperatorias significativas.

Tal y como apuntan diferentes autores ²², las complicaciones mayores están íntimamente relacionadas con la mortalidad, y así se ha demostrado en nuestra serie ($p=0.001$). Las causas de los fallecimientos (grado V de la clasificación de Clavien y Dindo ⁹⁹) (7/250 pacientes, 2.8%) fueron: 3 FMO (grado IVb), dos de los cuales dos tuvieron lugar durante el primer día postoperatorio (uno de los pacientes se sometió a reintervención previa por sangrado postoperatorio el mismo día de la hepatectomía) y el tercero tuvo lugar al quinto día postoperatorio, 1 insuficiencia hepática (grado IVa) tras 21 días de ingreso (que requirió drenaje radiodirigido por un bilioma previo), 1 broncoaspiración que mantuvo a la paciente intubada 33 días en la UCI (grado IV), 1 CID (grado IV) en las primeras 24 horas tras la hepatectomía (con reintervención previa por hemorragia masiva el mismo día de la hepatectomía) y 1 peritonitis (grado IV) que precisó intervención quirúrgica urgente por perforación de ciego secundaria a una oclusión de cáncer de recto previamente asintomático (este paciente se intervino de sus MH sincrónicas en el contexto de una cirugía secuencial inversa mientras esperaba la administración de RT pélvica). De estos 7 pacientes, 4 fueron hombres y 3 mujeres. 5 ASA 3 y 2 ASA 2. Sólo dos de los pacientes fallecidos eran mayores de 70 años y ambas eran mujeres ASA 3. Cuatro de los pacientes fallecidos se habían sometido a resecciones mayores (2 de ellos hepatectomías ampliadas) y también cuatro de ellos presentaban enfermedad en estadio IV al diagnóstico, con MHCCR sincrónicas (2 con cáncer de recto) de los que 3 se intervinieron mediante cirugía secuencial clásica CCR/MH y 2 a través de cirugía secuencia inversa MH/CCR. 5 recibieron tratamiento con QT neoadyuvante (3 de ellos con 12 ciclos basados en 5-FU y Oxaliplatino).

Para nosotros y para otros grupos ²² de igual modo que las complicaciones mayores están íntimamente relacionadas con la mortalidad, las complicaciones menores lo están con la estancia media hospitalaria. En nuestra serie, la morbilidad postoperatoria estuvo directamente relacionada con la mortalidad postoperatoria ($p=0.002$), con una estancia igual o superior a 15

días ($p=0.001$) y con la necesidad de transfusión intra o postoperatoria ($p=0.040$). Estos resultados se discutirán posteriormente.

La mejoría en los cuidados y detección de las complicaciones menores y mayores han aumentado en los últimos años, lo que consecuentemente ha resultado en un mejor tratamiento de las mismas ²¹ y para corroborar este hecho, hemos observado que las complicaciones menores no han influido sobre la mortalidad de nuestros pacientes ($p=0.228$). De los 81 pacientes que presentaron morbilidad a 90 días de la intervención, 18 requirieron radiología intervencionista (grado IIIa) y 8 algún tipo de reintervención quirúrgica (grado IIIb). De los pacientes que requirieron reintervención quirúrgica (8/250, 3.2%) por complicaciones en el postoperatorio inmediato (grado IIIb de la clasificación de Clavien y Dindo ⁹⁹) 2 fallecieron (grado V de la clasificación de Clavien y Dindo ⁹⁹) por FMO y CID (pacientes ya comentados). De los otros 6 pacientes reintervenidos que no fallecieron en el postoperatorio, 3 presentaban estadio IV de la enfermedad con MH sincrónicas (2 hemicolectomías derechas con 2 resecciones sincrónicas hepáticas mayores y una en el contexto de una cirugía secuencial inversa). De estos pacientes con MH sincrónicas, 2 pacientes se reoperaron por dehiscencia de la anastomosis colónica y un paciente por una gangrena de Fournier como consecuencia de la abscesificación de su neoplasia de recto. De los pacientes reoperados con MH metacrónicas, en dos de ellos la causa de la reintervención fue la hemorragia postoperatoria y en uno de ellos la evisceración.

Si analizamos las series publicadas, puede apreciarse que nuestra muestra presentaba pacientes con factores de mal pronóstico preoperatorios: un 33.3% de los pacientes eran de edad ≥ 70 años con 26.3% de pacientes con riesgo ASA 3-4, 84.4% de los pacientes presentaban enfermedad en estadios III-IV, con un 49.8% de sincronidad, 42.8% con localización bilateral y un 13.6% de ellos con enfermedad extrahepática resecable. El porcentaje de pacientes con factores de mal pronóstico no es inferior al de otras series y, en la mayoría de los casos, se superponen a los datos publicados en la literatura ^{5, 6, 33, 40}. A pesar de que estos pacientes tienen a priori peor pronóstico, hemos obtenido una tasa de resección elevada de las MHCCR (96%) con una supervivencia a 5 años del 54.1% así como una mortalidad perioperatoria por debajo del 5% (2.8%), cifra inferior series publicadas por otros autores ^{2, 21, 23, 24, 28, 33, 35, 112, 217} lo cual encaja con nuestra política de indicación de resección siguiendo criterios “ampliados” ²¹.

Esta tendencia favorable en cuanto a los resultados en comparación con otras series retrospectivas, posiblemente se debe a que estas últimas se desarrollaron antes de la introducción de nuevas líneas de QT y algunas de estas series no reflejan los avances quirúrgicos perioperatorios que se han conseguido en la última década ^{6, 21}. Son varios los factores que han contribuido a mejorar la seguridad de las resecciones hepáticas y, al igual que otros autores ^{3, 6, 7, 10-13, 15, 17, 18, 21, 22, 63}, pensamos que estas cifras de supervivencia, resecabilidad y morbilidad

están íntimamente relacionadas con varios hechos, algunos de ellos difíciles de contrastar a través del diseño de nuestro estudio: mejor selección de los pacientes; mejores técnicas de imagen; nuevas líneas de QT neo y adyuvante con menor hepatotoxicidad; mejora de la técnicas radiológicas intervencionistas, quirúrgicas y anestésicas; mejor conocimiento de la anatomía quirúrgica del hígado; mayor experiencia de los equipos gracias al trasplante hepático; desarrollo de nuevos aspectos técnicos (maniobra de Pringle, exclusión vascular total, ligadura vascular extrahepática de grandes vasos y técnicas de oclusión portal); desarrollo de nuevo instrumental auxiliar (ecografía intraoperatoria, bisturí ultrasónico y coagulador monopolar), mejores cuidados perioperatorios de los pacientes (avances en anestesia, unidades de reanimación y cuidados intensivos), centralización de los pacientes, etc.

En nuestro equipo multidisciplinar, los pacientes con factores de mal pronóstico serían tributarios de tratamiento con QT neoadyuvante o adyuvante a la resección, sobre todo si además, como consideran otros autores como Adam et al ²¹⁸, la enfermedad está en progresión. Sin embargo, desde nuestro punto de vista y, en consonancia con otros grupos de trabajo ²¹⁹⁻²²², consideramos que los factores pronósticos no son lo suficientemente fiables como para basar en ellos una contraindicación absoluta para la resección hepática, por diferentes motivos: en primer lugar, porque la cirugía es el tratamiento gold standard, el único capaz de conseguir cifras de supervivencia elevadas e incluso la curación del paciente, por lo que es difícil contraindicar la cirugía en los casos en que se pueda conseguir una resección R0 ⁸. En segundo lugar, se debe tener en cuenta que en todas las series publicadas hay pacientes que sobreviven a largo plazo en casos teóricamente de mal pronóstico, lo que indica que existen factores biológicos inherentes al propio tumor no conocidos que determinan estas diferencias en la evolución ^{21, 24, 57}. En este sentido, el hecho de que haya grupos de pacientes de peor pronóstico que tengan en nuestra serie una supervivencia actuarial y libre de enfermedad favorables al compararlas con otras series sin aumento de la morbilidad, refuerza la teoría de que los factores pronósticos no deben ser motivo de exclusión ^{2, 23, 27, 28, 33, 35, 46}.

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 ^{1-7, 9-11, 16, 18, 21, 23, 70, 71}. Sin tratamiento quirúrgico, la supervivencia media es inferior a 2 años ^{10, 11, 13, 24, 63, 70, 71} 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 ^{1-7, 9-11, 16, 18, 21, 23, 70, 71}.

A la espera de estudios aleatorizados, consideramos que las lesiones metacrónicas resecables son indicación de resección. Al igual que para muchos autores ^{5, 10, 11, 13, 70, 71, 223-248}, la QT neoadyuvante se aplica en nuestro centro en los casos en los que la enfermedad hepática se consideró irresecable por imposibilidad de obtener un margen de tejido sano con suficiente parénquima hepático residual o en aquellos casos no óptimamente resecables en los que concurrían varios factores de mal pronóstico (incluyendo MH sincrónicas) ^{1-7, 9-11, 16, 18, 21, 23, 70}. Además, según una revisión reciente (Lehmann et al ⁷¹, 2012) en los pacientes con lesiones resecables pero con factores de mal pronóstico (lesiones múltiples, bilobares, sincrónicas, etc.), la neoadyuvancia puede ayudar a identificar pacientes buenos respondedores con biología tumoral favorable y que pueden obtener un beneficio claro de supervivencia.

En nuestra serie, el 46.5% de los pacientes (114/243 pacientes) recibieron QT neoadyuvante a la resección de las MH. Ésta es una cifra elevada en comparación con otras series ^{5, 20, 44}, pero se explica por el alto porcentaje de metástasis sincrónicas, localización bilateral y otros factores de mal pronóstico presentes en nuestra serie ya expuestos con anterioridad. No obstante, otros grupos de trabajo han obtenido cifras similares a las nuestras en este aspecto^{226, 235}. Para diferentes grupos ²³, la resección hepática tras la respuesta tumoral a la QT puede permitir cifras de supervivencia similares a las de los pacientes con resección inicial de sus MH o con factores de mejor pronóstico.

Tanto nuestros resultados como los de otros grupos ²⁰ sugieren que los pacientes pueden tratarse con cifras bajas de morbilidad tras la neoadyuvancia ²⁰. A diferencia de otros autores ²², la administración de ésta en los pacientes de nuestra serie no se asoció con una mayor mortalidad ($p=0.200$) ni con un mayor índice de complicaciones postoperatorias ($p=0.141$) a pesar de que ambos datos se han relacionado en otras series ^{20, 22} con un aumento importante de la administración de QT preoperatoria en los pacientes operados (118, 47.2%). Desde nuestro punto de vista y el de otros autores ^{1-19, 21-23, 29, 50-52, 66, 249-252}, las técnicas de disección modernas y la mejora de los cuidados perioperatorios han contribuido a esta baja tasa de morbilidad. El hecho de si las anomalías en el parénquima hepático no tumoral provocadas por la QT neoadyuvante influyen de forma negativa sobre morbilidad tras la resección, para algunos grupos como el del Paul Brousse ²² o el de la MD Anderson Cancer Center ⁷⁴ continúa siendo controvertido ^{22, 253} y en un futuro tendremos que estudiar con una muestra más amplia de pacientes si la QT basada en oxaliplatino (108/118 pacientes, 91.5%) relacionada para algunos autores con alteraciones sinusoidales ^{22, 78, 254}, la QT basada en irinotecan (34/118 pacientes, 28.8%) relacionada con esteatohepatitis ^{20, 22, 74, 254}, así como el uso creciente de terapias diana con fármacos antiangiogénicos ^{83, 87} (61/118, 51.7%) pueden estar relacionadas con la morbilidad.

El desarrollo de nuevas técnicas nos ha permitido aumentar la seguridad en la realización de cirugías limitadas conservadoras de parénquima con una mortalidad postoperatoria casi nula y una tasa de morbilidad baja ²⁰. Nosotros, de acuerdo con la mayoría de los autores ^{7, 8, 20, 23, 29, 255-257}, consideramos que las lesiones no palpables, profundas o próximas a los grandes vasos deberían tratarse con mayor radicalidad mediante resección segmentaria o hepatectomía reglada y, en el caso de lesiones superficiales múltiples o cuando haya dudas de la reserva hepática, son aconsejables las resecciones limitadas o conservadoras, en las que la prioridad es el margen de resección, por encima de la técnica elegida.

Aunque no podemos olvidar que con la ECOI se puede modificar la actitud quirúrgica diseñada en el preoperatorio, en un 10-40% de los casos según diferentes series publicadas ^{5, 9, 21} la mayor seguridad técnica ha conseguido que aumente el número de resecciones parciales de menos de 3 segmentos (segmentectomías y resecciones limitadas) (111 pacientes en nuestra serie, 44.4%) y disminuya el número de resecciones ampliadas con 5 ó más segmentos (28 pacientes en nuestra serie, 11.2%). En la serie del Memorial Sloan-Kettering Cancer Center ²⁵⁸, el porcentaje de segmentectomías aumentó y el número de resecciones ampliadas disminuyó con el fin de aumentar el parénquima hepático remanente, factor trascendental para evitar la insuficiencia hepática postoperatoria, sobre todo en intervenciones sobre pacientes con un hígado cirrótico, que han recibido QT neoadyuvante o que se han sometido a alguna hepatectomía previa. En el estudio publicado por la MD Anderson Cancer Center (Vauthey et al ⁷⁴) la tasa de resecciones ampliadas fue del 67.7%, aunque las características de los tumores hepáticos probablemente habrían permitido realizar cirugía más limitada (lesiones únicas 50.7%, tamaño medio de 3.5 cm. y número medio de lesiones de 2). Este concepto ya se investigó en la era prequimioterapia por Kokudo et al ²⁵⁷, que no encontraron diferencias en cuanto a la supervivencia ni en la recurrencia de las MH cuando clasificaban a los pacientes en función del tipo de resección. Además, encontraron que en más del 80% de los casos una hepatectomía mayor era innecesaria y que una resección limitada habría sido técnicamente posible. Teniendo en cuenta estos datos, algunos grupos ^{7, 20, 255, 256} consideran que con el uso de QT neoadyuvante, habrá un aumento de las resecciones limitadas sobre la realización de hepatectomías mayores, sin embargo, en el futuro habrá que comprobar si el hecho de que cada vez más se intervengan pacientes con más MH sincrónicas (125/250 pacientes, 50%), más MH bilaterales (107/250 pacientes, 42.8%) y con más frecuencia de administración de QT neoadyuvante (118/250 pacientes, 47.2%), se mantendrá esta tendencia.

No obstante, si fuese necesaria la realización tanto de una resección mayor como de una hepatectomía ampliada, éstas, según distintos autores ⁷, se pueden realizar sin que haya un aumento significativo en la morbilidad de los pacientes. En este sentido, aunque nuestros resultados parecen mostrar una tendencia hacia un aumento de complicaciones postoperatorias

al llevar a cabo resecciones mayores o resecciones ampliadas, están en consonancia con los de las series citadas previamente y no han influido significativamente en los resultados a corto plazo de morbilidad ($p=0.058$ y $p=0.092$, respectivamente) ni de mortalidad en nuestra serie ($p=0.934$ y $p=0.139$, respectivamente). En el futuro, un aumento en el tamaño muestral ayudará a determinar la verdadera asociación entre estas variables.

A diferencia de otros autores ⁵, en nuestro grupo hemos tenido una tasa de transfusión elevada (53.6%). Sin embargo, como hemos expuesto anteriormente, con técnicas minuciosas de sección del parénquima hepático y con la ayuda de los medios instrumentales actuales, se pueden realizar hepatectomías mayores sin clampaje vascular ni transfusión, como ya han demostrado otros autores ⁵ y comprobamos también en nuestra serie. Para poder encontrar una explicación a la elevada tasa de transfusión debemos observar la magnitud de las resecciones que hemos realizado. En nuestra serie hay un alto índice de resecciones mayores (55.6%) y ampliadas (11.2%). A diferencia de otros grupos ⁶⁶, tanto las resecciones mayores ($p=0.015$) como las ampliadas ($p=0.001$), se han relacionado con la tasa de transfusión intra y postoperatoria (datos no mostrados). En nuestro trabajo, el 60.4% de los pacientes transfundidos se sometieron a una resección mayor y el 82.1% a una resección ampliada. Otra posible explicación a la alta tasa de transfusión es el programa de autotransfusión ^{255, 259} que se siguió en nuestra unidad durante los primeros 5 años de este estudio cuyo protocolo ya publicó nuestro grupo[†]. Este programa dejó de aplicarse al no mostrar un claro beneficio para el paciente, ya que en algunos casos se producía la anemización del mismo ante la extracción de sangre los días previos a la cirugía, dando lugar después a una mayor tasa de transfusión durante la intervención quirúrgica.

Algunos grupos han comparado la transfusión con la duración de la intervención ²⁶⁰ porque plantean que puede ser un indicador indirecto de la magnitud de la cirugía hepática realizada, pero este aspecto y la posible relación con la PVC intraoperatoria ^{3, 7, 8, 251, 252, 259, 261, 262}, han quedado pendientes de valorar en nuestro estudio.

La hemorragia intraoperatoria y, por consiguiente, la necesidad de transfusión, se asocian a mayor morbilidad y mortalidad en las resecciones hepáticas ^{5, 9, 258}. Distintos autores han descrito una mayor necesidad de transfusión intraoperatoria y un aumento de la morbilidad en los pacientes sobre los que se ha administrado un tratamiento quimioterápico prolongado ^{22, 80, 82, 214, 263}.

En el estudio actual, aunque la neoadyuvancia no se ha relacionado con las complicaciones postoperatorias ($p=0.141$), sí se ha relacionado con una mayor tasa de transfusión ($p=0.009$) y la necesidad de transfusión sanguínea perioperatoria ha sido un buen

[†] Serrablo A, García-Erce JA, Rasal S, Muñoz Gómez M. *Integrated blood conservation programme to minimise blood loss and transfusion requirements in hepatic resection*. HPB (Oxford). 2002; 4: 199-200.

predictor en el desarrollo de complicaciones ($p=0.040$), marcando una tendencia importante hacia una mayor mortalidad postoperatoria en nuestra serie ($p=0.084$). La transfusión sanguínea intraoperatoria se ha relacionado con el desarrollo de complicaciones postoperatorias probablemente causadas por la complejidad y la magnitud del procedimiento quirúrgico, por la neoadyuvancia o por ambas, tal y como ya han demostrado otros grupos como el del Paul Brousse (de Haas et al ²²). En consonancia con de Haas et al ²², pensamos que la identificación en nuestra serie de estos factores predictores en cuanto al desarrollo de complicaciones no es inesperado porque todos ellos están relacionados con la extensión de la cirugía y la ampliación de criterios de reseccabilidad.

La mediana de estancia postoperatoria en nuestra serie ha sido de 9 días, cifra en consonancia con el grupo austriaco de Tamandl et al ²⁰. Sin embargo, fue superior a la serie del Hospital la Fe ⁵ y a la del Memorial Sloan-Kettering Cancer Center ³³, con más de 1000 resecciones por MH, pues consiguen una mediana en los últimos años de 8 días. No obstante, estas cifras contrastan con las medianas de 19 días para primeras resecciones y de 22 días para segundas resecciones en series orientales ⁶³. Tras la intervención, la mayoría de nuestros pacientes se trasladan a la unidad de Reanimación o de Cuidados Intensivos, donde permanecen 24-48 horas y en la planta de hospitalización se inicia la tolerancia oral y la deambulación, lo que influye de forma favorable en el alta precoz ⁵. Al igual que para Tamandl et al ²⁰, la estancia hospitalaria superior a 15 días se relacionó de forma significativa con la morbilidad postoperatoria ($p=0.001$), posiblemente debido al número de complicaciones menores que ha habido en nuestra serie y que del mismo modo, también han influido sobre la estancia de nuestros pacientes ($p=0.001$). En este sentido, debemos tener en cuenta que pueden existir otras razones médicas para una estancia postoperatoria prolongada además de la propia hepatectomía ²⁰ como el reinicio de tratamiento anticoagulante, la polineuropatía postquimioterapia, etc.

V. CONCLUSIONES

1.- En base a los datos de morbilidad y mortalidad del postoperatorio inmediato, en nuestra unidad de cirugía hepática se cumplen los estándares de calidad actuales en el tratamiento quirúrgico de los pacientes con MHCCR. No obstante el presentar morbilidad postoperatoria, ha sido factor de mal pronóstico significativo sobre la supervivencia global y sobre la supervivencia libre de enfermedad.

2.- En nuestra serie de pacientes intervenidos de MHCCR, en relación a los factores pronósticos preoperatorios dependientes del paciente y de las MHCCR, un grado ASA 3-4 ha sido factor de mal pronóstico significativo en relación a la mortalidad de estos pacientes. Sin embargo, no hemos encontrado factores pronósticos preoperatorios significativos en relación a la morbilidad.

3.- En nuestra serie de pacientes intervenidos de MHCCR, en relación a los factores pronósticos dependientes de la propia resección hepática, la necesidad de transfusión intra/postoperatoria y una estancia media ≥ 15 días han sido factores pronósticos significativos relacionados la morbilidad. Asimismo, la presencia de morbilidad postoperatoria y la existencia de complicaciones mayores (III-IV) han sido factores pronósticos significativos relacionados con la mortalidad de estos pacientes.

VI. BIBLIOGRAFÍA

1. Figueras J. *Metástasis hepáticas masivas de carcinoma colorrectal*. Cir Esp. 2005; 77: 313-4.
2. Figueras J, Torras J, Valls C, Ramos E et al. *Resección de metástasis hepáticas de carcinoma colorrectal. Índice de reseccabilidad y supervivencia a largo plazo*. Cir Esp. 2001; 70: 27-33.
3. Torras J, Figueras J. *Metástasis hepáticas de carcinoma colorrectal*. Cir Esp. 2003; 73: 68-73.
4. Durán Giménez-Rico H, García Aguilar J, Iborra P, Guerrero V. *Metástasis hepáticas de origen colorrectal: ¿Es posible la cirugía basada en la mejor evidencia clínica?* Cir Esp. 2005; 78: 75-85.
5. 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.
6. Artigas V, Marín Hargreaves G, Marcuello E, Pey A et al. *Resección quirúrgica de metástasis hepáticas de cáncer colorrectal. Experiencia del Hospital de Sant Pau*. Cir Esp. 2007; 81: 339-44.
7. Robles R, Marín C, Fernández JA, Ramírez P et al. *Hacia la mortalidad cero en las resecciones hepáticas. Presentación de 200 casos consecutivos*. Cir Esp. 2005; 78: 19-27.
8. Marín C, Robles R, Pérez D, López A et al. *Factores pronósticos tras resección hepática de metástasis hepáticas de cáncer colorrectal*. Cir Esp. 2009; 85: 32-9.
9. Figueras J, Torras J, Martí-Rague J, Valls C, Ramos E, Navarro M et al. *Resección quirúrgica de las metástasis hepáticas de carcinoma colorrectal. Tratamiento de las recidivas*. Cir Esp. 2004; 76: 292-9.
10. Adam R, Hoti E, Bredt LC. *Estrategias oncoquirúrgicas en el cáncer hepático metastático*. Cir Esp. 2011; 89: 10-19.
11. Abdalla E. *Surgical management of colorectal liver metastases*. Commun Oncol. 2009; 6: 349-57.
12. Pawlik TM, Schlick RD, Choti MA. *Expanding criteria for resectability of colorectal liver metastases*. The Oncologist. 2008; 13: 51-64.
13. Abdalla EK, Adam R, Bilchik AJ, Jaeck D, Vauthey JN, Mahvi D. *Improving resectability of hepatic colorectal metastases: expert consensus statement*. Ann Surg Oncol. 2006; 13: 1271-80.
14. Fusai G, Davidson BR. *Strategies to increase the resectability of liver metastases from colorectal cancer*. Dig Surg. 2003; 20: 481-496.
15. Primrose JN. *Surgery for colorectal liver metastases*. Br J Cancer. 2010; 102: 1313-18.
16. Penna C, Nordlinger B. *Surgery and local treatments of liver metastases from colorectal cancer: How to improve results*. Scand J Surg. 2003; 92: 90-6.

17. Mentha G, Majno P, Terraz S, Rubbia-Brandt L, Gervaz P, Andres A, Allal AS, Morel P, Roth AD. *Treatment strategies for the management of advanced colorectal liver metastases detected synchronously with the primary tumour*. Eur J Surg Oncol. 2007; 33: S76-83.
18. Adam R, Lucidi V, Bismuth H. *Hepatic colorectal metastases: Methods of improving resectability*. Surg Clin N Am. 2004; 84: 659-71.
19. Gardner OJ, Rees M, Poston GJ, Mirza D, Saunders M, Ledermann J, Primrose JN, Parks RW. *Guidelines for resection of colorectal cancer liver metastases*. Gut. 2006; 55: 1-8.
20. 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.
21. 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.
22. de Haas RJ, Wicherts DA, Andreani P, Pascal G, Saliba F, Ichai P, Adam R, Castaing D, Azoulay D. *Impact of expanding criteria for resectability of colorectal metastases on short-and long-term outcomes after hepatic resection*. Ann Surg. 2011; 253: 1069-79.
23. Figueras J, Torras J, Valls C, Lladó L, Ramos E, Martí Ragué J, Serrano T, Fabregat J. *Surgical resection of colorectal liver metastases in patients with expanded indications: a single center experience with 501 patients*. Dis Colon Rectum. 2007; 50: 478-88.
24. Figueras J, Valls C, Rafecas A, Fabregat J, Ramos E, Jaurrieta E. *Resection rate and effect of postoperative chemotherapy on survival after surgery for colorectal liver metastases*. Br J Surg. 2001; 88: 980-5.
25. Rosen CB, Nagorney DM, Taswell HF, Helgeson SL, Ilstrup DM, Van Heerden JA et al. *Perioperative blood transfusion and determinants of survival after liver resection for metastatic colorectal cancer: analysis of survival after liver resection for metastatic colorectal carcinoma*. Ann Surg. 1992; 216: 493-504.
26. Gayowski TJ, Iwatsuki S, Madariaga JR, Selby R, Todo S et al. *Experience in hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of clinical and pathologic risk factors*. Surgery. 1994; 116: 703-10.
27. Scheele J, Stang R, Altendorf-Hofmann A, Paul M. *Resection of colorectal liver metastases*. World J Surg. 1995; 19: 59-71.
28. Nordlinger B, Guiguet M, Vaillant JC, Balladur P, Boudjema K, Bachellier P et al. *Surgical resection of colorectal carcinoma metastases to the liver. A prognostic scoring system to improve case selection, based on 1568 patients*. Association Francaise de Chirurgie. Cancer. 1996; 77: 1254-62.
29. [Taylor M, Forster J, Langer B, Taylor BR et al.](#) *A study of prognostic factors for hepatic resection for colorectal metastases*. Am J Surg. 1997; 173: 467-71.

30. Jamison R, Donohue J, Nagomey D, Rosen CH, Harmsen S, Ilstrup D. *Hepatic resection for metastatic colorectal cancer results in cure for some patients*. Arch Surg. 1997; 132: 505-11.
31. Bakalakos EA, Kim JA, Young DC, Martin EW Jr. *Determinants of survival following hepatic resection for metastatic colorectal cancer*. World J Surg. 1998; 22: 399-404.
32. Cady B, Jenkins RL, Steele GD Jr, Lewis WD, Stone MD et al. *Surgical margin in hepatic resection for colorectal metastasis: a critical and improvable determinant of outcome*. Ann Surg. 1998; 227: 566-71.
33. Fong Y, Fortner J, Sun RL, Brennan MF, Blumgart LH. *Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases*. Ann Surg. 1999; 230: 309-18.
34. [Ambiru S, Miyazaki M, Isono T, Ito H, Nakagawa K, Shimizu H, Kusashio K, Furuya S, Nakajima N](#). *Hepatic resection for colorectal metastases: analysis of prognostic factors*. Dis Colon Rectum. 1999; 42: 632-9.
35. Iwatsuki S, Dvorchik I, Madariaga JR, Marsh JW et al. *Hepatic resection for metastatic colorectal adenocarcinoma: a proposal of prognostic scoring system*. J Am Coll Surg. 1999; 189: 291-9.
36. [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.
37. Seifert JK, Bottger TC, Weigel TF, Gonner U. *Prognostic factors following liver resection for hepatic metastases from colorectal cancer*. Hepatogastroenterology. 2000; 47: 239-46.
38. Minagawa M, Makuuchi M, Torzilli G, Takayama T, Kawasaki S, Kosuge T et al. *Extension of the frontiers of surgical indications in the treatment of liver metastases from colorectal cancer: long term results*. Ann Surg. 2000; 231: 487-99.
39. Jaeck D, Nakano H, Bachellier P, Inoue K, Weber JC, Oussoultzoglou E et al. *Significance of hepatic pedicle lymph node involvement in patients with colorectal liver metastases: a prospective study*. Ann Surg Oncol. 2002; 9: 430-8.
40. Choti M, Sitzmann J, Tiburi ME, Sumetchotimetha W, Rangsri R et al. *Trends in long term survival following liver resection for hepatic colorectal metastases*. Ann Surg. 2002; 235: 759-66.
41. Ercolani G, Grazi GL, Ravaioli M et al. *Liver resection for multiple colorectal metastases. Influence of parenchymal involvement and total tumor volume, vs number or location, on long-term survival*. Arch Surg. 2002; 137: 1187-92.
42. Laurent C, Sa Cunha A, Couderc P, Rullier E, Saric J. *Influence of postoperative morbidity on long term survival following liver resection for colorectal metastases*. Br J Surg. 2003; 90: 1131-6.
43. Abdalla EK, Vauthey JN, Ellis LM et al. *Recurrence and outcomes following hepatic resection, radiofrequency ablation, and combined resection/ablation for colorectal liver metastases*. Ann Surg. 2004; 239: 818-825.

44. Adam R, Delvart V, Pascal G, Valeanu A, Castaing D, Azoulay D et al. *Rescue surgery for unresectable colorectal liver metastases downstaged by chemotherapy: a model to predict long-term survival.* Ann Surg. 2004; 240: 644-58.
45. Fernández FG, Drebin JA, Lienhan DC et al. *Five-year survival after resection of hepatic metastases from colorectal cancer in patients screened by positron emission tomography with F-18 fluorodeoxyglucose (FDG-PET).* Ann Surg. 2004; 240: 438-447.
46. Mutsaerts EL, Van Ruth S, Zoetmulder FA, Rutgers EJ, Hart AA, Van Coevorden F. *Prognostic factors and evaluation of surgical management of hepatic metastases from colorectal origin: a 10 year single-institute experience.* J Gastrointest Surg. 2005; 9: 178-86.
47. 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.
48. Belev N, Takorov I, Dimov P, Vladov N, Penov V. *Aggressive surgery in the multimodality treatment of liver metastases from colorectal cancer.* J Buon. 2007; 12: 209-13.
49. Tanaka K, Shimada H, Ueda M, Matsuo K, Endo I, Togo S. *Long-Term characteristics of 5-year survivors after liver resection for colorectal metastases.* Ann Surg Oncol. 2007; 14: 1336-46.
50. Cummings LC, Payes JD, Cooper GS. *Survival after hepatic resection in metastatic colorectal cancer: a population based study.* Cancer. 2007; 109: 718-26.
51. Shah SA, Bromberg R, Coates A, Rempel E, Simunovic M. *Survival after liver resection for metastatic colorectal carcinoma in a large population.* J Am Coll Surg. 2007; 205: 676-83.
52. Jonas S, Thelen A, Benckert C, Spinelli A, Sammain S, Neumann U, Rudolph B, Neuhaus P. *Extended resections of liver metastases from colorectal cancer.* World J Surg. 2007; 31: 511-21.
53. Ahmad A, Chen SL, Bilchik AJ. *Role of repeated hepatectomy in the multimodal treatment of hepatic colorectal metastases.* Arch Surg. 2007; 142: 526-31.
54. Abdalla EK, Ribero D, Pawlik TM, Zorzi D, Curley SA, Muratore A, Andres A, Mentha G, Capussotti L, Vauthey JN. *Resection of hepatic colorectal metastases involving the caudate lobe: perioperative outcome and survival.* J Gastrointest Surg. 2007; 11: 66-72.
55. Malik HZ, Prasad R, Halazun KJ et al. *Preoperative prognostic score for predicting survival after hepatic resection for colorectal liver metastases.* Ann Surg. 2007; 246: 806-814.
56. White RR, Avital I, Sofocleous CT, Brown KT, Brody LA, Covey A, Getrajdman GI, Jarnagin WR, Dematteo RP, Fong Y, Blumgart LH, D'Angelica M. *Rates and patterns of recurrence for percutaneous radiofrequency ablation and open wedge resection for solitary colorectal liver metastasis.* J Gastrointest Surg. 2007; 11: 256-63.

57. 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.
58. Zakaria S, Donohue JH, Que FG, Farnell MB, Schleck CD, Ilstrup DM. *Hepatic resection for colorectal metastases: value for risk scoring systems?* Ann Surg. 2007; 246: 183-91.
59. Lee WS, Yun SH, Chun HK, Lee WY, Kim SJ, Choi SH, Heo JS, Joh JW, Choi D, Kim SH, Rhim H, Lim HK. *Clinical outcomes of hepatic resection and radiofrequency ablation in patients with solitary colorectal liver metastasis.* J Clin Gastroenterol. 2008; 42: 945-9.
60. 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.
61. Viganò L, Ferrero A, Lo Tesoriere R et al. *Liver surgery for colorectal metastases: Results after 10 years of follow up. Long term survivors, late recurrences, and prognostic role of morbidity.* Ann Surg Oncol. 2008; 15: 2458-64.
62. de Jong MC, Pulitano C, Ribero D et al. *Rates and patterns of recurrence following curative intent surgery for colorectal liver metastases. An international multi-institutional analysis of 1669 patients.* Ann Surg. 2009; 250: 440-8.
63. House MG, Ito H, Gönen M et al. *Survival after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: Trends in outcomes for 1600 patients during two decades at a single institution.* J Am Coll Surg. 2010; 210: 744-54.
64. Borrego-Estella VM. Resultados. En: *Estudio de las metástasis hepáticas de cáncer colorrectal con rescate quirúrgico en un hospital de tercer nivel. Identificación de marcadores biológicos pronósticos.* Borrego-Estella VM, editor. Salamanca: Colección VITOR; 2010. p. 177-193.
65. 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.
66. Lendoire J, Raffin G, Duek F, Barros P, Quaqrin C, Garay V, Gil L, Inventarza O. *Estudio de factores pronósticos en resecciones hepáticas por metástasis de carcinoma colorrectal. Análisis de dos scores.* Acta Gastroenterol Latinoam. 2011; 41: 96-103.
67. Livermetsurvey. *International registry of liver metastases of colorectal cancer.* [Consultado en Agosto, 2012]. Disponible en: <http://www.livermetsurvey.org>
68. Lordan JT, Karanjia ND, Quiney N, Fawcett WJ, Worthington TR. *A 10-year study of outcome following hepatic resection for colorectal liver metastases. The effect of evaluation in a multidisciplinary team setting.* Eur J Surg Oncol. 2009; 35: 302-6.
69. Gómez-Ramírez J, Martín-Pérez E, Amat CG, Sanz IG, Bermejo E, Rodríguez A, Larrañaga E. *Influencia de la quimioterapia preoperatoria en el parénquima hepático y en la evolución postquirúrgica de pacientes sometidos a hepatectomía por metástasis de carcinoma colorrectal.* Cir Esp. 2010; 88: 404-12.

70. Capussotti L et al. *Preoperative chemotherapy*. En: *Surgical treatment of colorectal liver metastases*. Capussotti L, editor; Italia: Springer-Verlag. 2011. p. 75-100.
71. 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.
72. Chun YS, Laurent A, Maru D, Vauthey JN. *Management of chemotherapy-associated hepatotoxicity in colorectal liver metastases*. Lancet Oncol. 2009; 10: 278-86.
73. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, Poston GJ, Schlag PM, Rougier P, Bechstein WO, Primrose JN, Walpole ET, Finch-Jones M, Jaeck D, Mirza D, Parks RW, Collette L, Praet M, Bethe U, Van Cutsem E, Scheithauer W, Gruenberger T; EORTC Gastro-Intestinal Tract Cancer Group; Cancer Research UK; Arbeitsgruppe Lebermetastasen und-tumoren in der Chirurgischen Arbeitsgemeinschaft Onkologie (ALM-CAO); Australasian Gastro-Intestinal Trials Group (AGITG); Fédération Francophone de Cancérologie Digestive (FFCD). *Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): a randomised controlled trial*. Lancet. 2008; 371: 1007-16.
74. Vauthey JN, Pawlik TM, Ribero D, Wu TT, Zorzi D, Hoff PM, Xiong HQ, Eng C, Lauwers GY, Mino-Kenudson M, Risio M, Muratore A, Capussotti L, Curley SA, Abdalla EK. *Chemotherapy regimen predicts steatohepatitis and an increase in 90-day mortality after surgery for hepatic colorectal metastases*. J Clin Oncol. 2006; 24: 2065-72.
75. Kooby DA, Fong Y, Suriawinata A, Gonen M, Allen PJ, Klimstra DS, DeMatteo RP, D'Angelica M, Blumgart LH, Jarnagin WR. *Impact of steatosis on perioperative outcome following hepatic resection*. J Gastrointest Surg. 2003; 7: 1034-44.
76. Fernandez FG, Ritter J, Goodwin JW, Linehan DC, Hawkins WG, Strasberg SM. *Effect of steatohepatitis associated with irinotecan or oxaliplatin pretreatment on resectability of hepatic colorectal metastases*. J Am Coll Surg. 2005; 200: 845-53.
77. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, Behling C, Contos MJ, Cummings OW, Ferrell LD, Liu YC, Torbenson MS, Unalp-Arida A, Yeh M, McCullough AJ, Sanyal AJ; Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network. *Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease*. Hepatology. 2005; 41: 1313-21.
78. Rubbia-Brandt L, Audard V, Sartoretti P, Roth AD, Brezault C, Le Charpentier M, Dousset B, Morel P, Soubrane O, Chaussade S, Mentha G, Terris B. *Severe hepatic sinusoidal obstruction associated with oxaliplatin-based chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer*. Ann Oncol. 2004; 15: 460-6.
79. Aloia T, Sebagh M, Plasse M, Karam V, Lévi F, Giacchetti S, Azoulay D, Bismuth H, Castaing D, Adam R. *Liver histology and surgical outcomes after preoperative chemotherapy with fluorouracil plus oxaliplatin in colorectal cancer liver metastases*. J Clin Oncol. 2006; 24: 4983-90.
80. Mehta NN, Ravikumar R, Coldham CA, Buckels JA, Hubscher SG, Bramhall SR, Wigmore SJ, Mayer AD, Mirza DF. *Effect of preoperative chemotherapy on liver resection for colorectal liver metastases*. Eur J Surg Oncol. 2008; 34: 782-6.

81. Overman MJ, Maru DM, Charnsangavej C, Loyer EM, Wang H, Pathak P, Eng C, Hoff PM, Vauthey JN, Wolff RA, Kopetz S. *Oxaliplatin-mediated increase in spleen size as a biomarker for the development of hepatic sinusoidal injury*. J Clin Oncol. 2010; 28: 2549-55.
82. Nakano H, Oussoultzoglou E, Rosso E, Casnedi S, Chenard-Neu MP, Dufour P, Bachellier P, Jaeck D. *Sinusoidal injury increases morbidity after major hepatectomy in patients with colorectal liver metastases receiving preoperative chemotherapy*. Ann Surg. 2008; 247: 118-24.
83. Scappaticci FA, Fehrenbacher L, Cartwright T, Hainsworth JD, Heim W, Berlin J, Kabbinnavar F, Novotny W, Sarkar S, Hurwitz H. *Surgical wound healing complications in metastatic colorectal cancer patients treated with bevacizumab*. J Surg Oncol. 2005; 91: 173-80.
84. Kesmodel SB, Ellis LM, Lin E, Chang GJ, Abdalla EK, Kopetz S, Vauthey JN, Rodriguez-Bigas MA, Curley SA, Feig BW. *Preoperative bevacizumab does not significantly increase postoperative complication rates in patients undergoing hepatic surgery for colorectal cancer liver metastases*. J Clin Oncol. 2008; 26: 5254-60.
85. Ribero D, Wang H, Donadon M, Zorzi D, Thomas MB, Eng C, Chang DZ, Curley SA, Abdalla EK, Ellis LM, Vauthey JN. *Bevacizumab improves pathologic response and protects against hepatic injury in patients treated with oxaliplatin-based chemotherapy for colorectal liver metastases*. Cancer. 2007; 110: 2761-7.
86. Klinger M, Eipeldauer S, Hacker S, Herberger B, Tamandl D, Dorfmeister M, Koelblinger C, Gruenberger B, Gruenberger T. *Bevacizumab protects against sinusoidal obstruction syndrome and does not increase response rate in neoadjuvant XELOX/FOLFOX therapy of colorectal cancer liver metastases*. Eur J Surg Oncol. 2009; 35: 515-20.
87. Adam R, Aloia T, Lévi F, Wicherts DA, de Haas RJ, Paule B et al. *Hepatic resection after rescue cetuximab treatment for colorectal liver metastases previously refractory to conventional systemic therapy*. J Clin Oncol. 2007; 25: 4593-602.
88. Keats AS. *The ASA classification of physical status, a recapitulation*. Anesthesiology. 1978; 49: 233-6.
89. Narita M, Oussoultzoglou E, Jaeck D, Fuschschuber P et al. *Two-stage hepatectomy for multiple bilobar colorectal liver metastases*. Br J Surg. 2011; 98: 1463-75.
90. Tsai S, Marques HP, de Jong MC, Mira P et al. *Two-stage strategy for patients with extensive bilateral colorectal liver metastases*. HPB. 2010; 12: 262-9.
91. Bowers KA, O'Reilly DM, Bond-Smith GE, Huntchins RR. *Feasibility study of two-stage hepatectomy for bilobar liver metastases*. Am J Surg. 2012; 203: 691-7.
92. Martin RC 2nd, Augenstein V, Reuter NP et al. *Simultaneous versus staged resection for synchronous colorectal cancer liver metastases*. J Am Coll Surg. 2009; 208: 842-50.
93. Thelen A, Jonas S, Benckert C et al. *Simoultaneous versus staged liver resection of synchronous liver metastases from colorectal cancer*. Int J Colorectal Dis. 2007; 2: 1269-76.

94. Brouquet A, Mortenson MM, Vauthey JN et al. *Surgical strategies for synchronous colorectal liver metastases in 156 consecutive patients: classic, combined or reverse strategy?* J Am Coll Surg. 2010; 210: 934-41.
95. de Jong MC, van Dam RM, Maas M, Bemelmans MHA et al. *The liver first approach for synchronous colorectal liver metastasis: a 5-year single-centre experience.* HBP. 2011; 13: 745-52.
96. Andreou A, Brouquet A, Abdalla EK, Aloia TA, Curley SA, Vauthey JN. *Repeat hepatectomy for recurrent colorectal liver metastases is associated with a high survival rate.* HBP. 2011; 13: 774-782.
97. Mullen JT, Ribero D, Reddy SK, Donadon M, Zorzi D, Gautam S, Abdalla EK, Curley SA, Capussotti L, Clary BM, Vauthey JN. *Hepatic insufficiency and mortality in 1059 noncirrhotic patients undergoing major hepatectomy.* J Am Coll Surg. 2007; 204: 854-62.
98. 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.
99. 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.
100. 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.
101. 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.
102. 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.
103. Balzan S, Belghiti J, Farges O, Oagta S, Sauvanet A, Delefosse D et al. *The "50-50 criteria" on postoperative day 5: an accurate predictor of liver failure and death after hepatectomy.* Ann Surg. 2005; 242: 511-6.
104. Bruce J, Krukowski ZH, Al-Khairi G, Russel EM, Park KG. *Systematic review of the definition and measurement of anastomotic leak after gastrointestinal surgery.* Br J Surg. 2001; 88: 1157-68.
105. Lopez P, Marzano E, Piardi T, Pessaus P. *Repeat hepatectomy for liver metastases from colorectal primary cancer: A review of the literature.* J Visc Surg. 2012; 149: 97-103.
106. Figueras J, Burdio F, Ramos E, Torras J, Llado L, López-Ben S, Codina-Barreras A, Mojal S. *Effect of subcentimeter nonpositive resection margin on hepatic recurrence in patients undergoing hepatectomy for colorectal liver metastases. Evidences from 663 liver resections.* Ann Oncol. 2007; 18: 1190-95.

107. 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.
108. 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.
109. Muratore A, Ribero D, ZimmittiG, Mellano A et al. *Resection margin and recurrence-free survival after liver resection of colorectal metastases*. Ann Surg Oncol. 2010; 17: 1324-29.
110. 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.
111. 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.
112. Fortner JG, Silva JS, Golbey RB, Cox EB, Maclean BJ. *Multivariate analysis of a personal series of 247 consecutive patients with liver metastases from colorectal cancer. Treatment by hepatic resection*. Ann Surg. 1984; 199: 306-316.
113. Ohlsson B, Stenram U, Tranberg KG et al. *Resection of colorectal liver metastases: 25 year experience*. World J Surg. 1998; 22: 268-76.
114. Adachi Y, Inomata M, Kakisako K, Sato K, Shiraishi N, Kitano S. *Histopathologic characteristics of colorectal cancer with liver metastasis*. Dis Colon Rectum. 1999; 42: 1053-6.
115. Ueno H, Mochizuki H, Hatsuse K, Hase K, Yamamoto T. *Indicators for treatment strategies of colorectal liver metastases*. Ann Surg. 2000; 231: 59-66.
116. 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.
117. Tanaka K, Shimada H, Fujii Y et al. *Pre-hepatectomy prognostic staging to determine treatment strategy for colorectal cancer metastases to the liver*. Langenbecks Arch Surg. 2004; 389: 371-9.
118. Nagashima I, Takada T, Matsuda K, Adachi M, Nagawa H, Muto T, Okinaga K. *A new scoring system to classify patients with colorectal liver metastases: proposal of criteria to select candidates for hepatic resection*. J Hepatobiliary Pancreat Surg. 2004; 11: 79-83.
119. Schindl M, Wigmore SJ, Currie U et al. *Prognostic scoring in colorectal cancer liver metastases. Development and validation*. Arch Surg. 2005; 140: 183-89.
120. Wei AC, Greig PD, Grant D et al. *Survival after hepatic resection for colorectal metastases: a 10-year experience*. Ann Surg Oncol. 2006; 13: 668-76.

121. Nagashima I, Takada T, Adachi M, Nagawa H, Mutoo T, Okinaga K. *Proposal of criteria to select candidates with colorectal liver metastases for hepatic resection: comparison of our scoring system to the positive number of risk factors.* World J Gastroenterol. 2006; 21; 12: 6305-9.
122. Leporrier J, Maurel J, Chiche L, Bara S, Segol P. *A population based study of the incidence, management and prognosis of hepatic metastases from colorectal cancer.* Br J Surg. 2006; 93: 465-74.
123. 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.
124. Yamaguchi T, Mori T, Takahashi K, Matsumoto H, Miyamoto H, Kato T. *A new classification system for liver metastases from colorectal cancer in Japanese multicenter analysis.* Hepatogastroenterology. 2008; 55: 173-8.
125. Tan MC, Castaldo ET, Gao F, Chari RS, Linehan DC, Wright JK, Hawkins WG, Siegel BA, Delbeke D, Pinson CW, Strasberg SM. *A prognostic system applicable to patients with resectable liver metastasis from colorectal carcinoma staged by positron emission tomography with 18F-fluoro-2-deoxy-D-glucose: role of primary tumor variables.* J Am Coll Surg. 2008; 206: 857-68.
126. Konope R, Kersting S, Distler M, Dietrich J, Gastmeier J, Heller A, Kulisch E, Saeger HD. *Prognostic factors and evaluation of a clinical score for predicting survival after resection of colorectal liver metastases.* Liver Int. 2009; 29: 89-102.
127. Wicherts DA, de Haas RJ, Andreani P, Sotirov D et al. *Impact of portal vein embolization on long-term survival of patients with primarily unresectable colorectal liver metastases.* Br J Surg. 2010; 97: 240-50.
128. Oussoultzoglou E, Bachellier P, Rosso E, Scurtu R et al. *Right portal vein embolization before right hepatectomy for unilobar colorectal liver metastases reduces the intrahepatic recurrence rate.* Ann Surg. 2006; 244: 71-9.
129. Elias D, de Baere T, Roche A, Ducreux M et al. *During liver regeneration following right portal embolization the growth rate of liver metastases is more rapid than of the liver parenchyma.* Br J Surg. 1999; 86: 784-8.
130. Homayounfar K, Liersch T, Schuetze G, Niessner M et al. *Two-stage hepatectomy (R0) with portal vein ligation towards curing patients with extended bilobular colorectal liver metastases.* Int J Colorectal Dis. 2009; 24: 409-18.
131. Zorzi D, Chun YS, Madoff DC et al. *Chemotherapy with bevacizumab does not affect liver regeneration after portal vein embolization in the treatment of colorectal liver metastases.* Ann Surg Oncol. 2009; 15: 2765-72.
132. Aussilhou B, Dokmak S, Faivre S et al. *Preoperative liver hypertrophy induced by portal flow occlusion before major hepatic resection for colorectal metastases can be impaired by bevacizumab.* Ann Surg Oncol. 2009; 16: 1553-9.

133. de Baere T, Robinson JM, Deschamps F, Rao P et al. *Preoperative portal vein embolization tailored to prepare the liver for complex resections: initial experience.* Cardiovasc Intervent Radiol. 2010; 33: 976-82.
134. Okabe H, Beppu T, Ishiko T et al. *Preoperative portal vein embolization (PVE) for patients with hepatocellular carcinoma can improve resectability and may improve disease-free survival.* J Surg Oncol. 2011; 104: 641-6.
135. de Graaf W, van Lienden KP, van den Esschert JW et al. *Increase in future remnant liver function after preoperative portal vein embolization.* Br J Surg. 2011; 98: 825-34.
136. de Baere T, Teriitehau C, Deschamps F et al. *Predictive factors for hypertrophy of the future remnant liver after selective portal vein embolization.* Ann Surg Oncol. 2010; 17: 2081-89.
137. Palavecino M, Chun YS, Madoff DC et al. *Major hepatic resection for hepatocellular carcinoma with or without portal vein embolization: perioperative outcome and survival.* Surgery. 2009; 145: 399-405.
138. Pamecha V, Glantzounis G, Davies N et al. *Long-term survival and disease recurrence following portal vein embolization prior to major hepatectomy for colorectal metastases.* Ann Surg Oncol. 2009; 16: 1202-7.
139. Jaeck D, Bachellier P, Nakano, Oussoultzoglou E et al. *One or two-stage hepatectomy combined with portal vein embolization for initially nonresectable colorectal liver metastases.* Am J Surg. 2003; 185: 221-9.
140. 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.
141. Wicherts DA, Miller R, de Haas R, Bitsakou G et al. *Long-term results of two-stage hepatectomy for unresectable colorectal cancer liver metastases.* Ann Surg. 2008; 248: 994-1005.
142. Jaeck D, Oussoultzoglou E, Rosso E, Greget M et al. *A two-stage hepatectomy procedure combined with portal vein embolization to achieve curative resection for initially unresectable multiple and bilobar colorectal liver metastases.* Ann Surg. 2004; 240: 1037-51.
143. Narita M, Oussoultzoglou E, Bachellier P, Rosso E et al. *Two-stage hepatectomy procedure to treat initially unresectable multiple bilobar colorectal liver metastases: technical aspects.* Dig Surg. 2011; 28: 121-6.
144. Shimada H, Tanaka K, Masui H, Nagano Y et al. *Results of surgical treatment for multiple (≥ 5 nodules) bi-lobar hepatic metastases from colorectal cancer.* Arch Surg. 2004; 389: 114-21.
145. Tanaka K, Shimada K, Matsuo M, Ueda I et al. *Remnant liver regeneration after two-stage hepatectomy for multiple bilobar colorectal metastases.* Eur J Surg Oncol. 2007; 33: 329-35.
146. Tanaka K, Shimada H, Matsuo K, Ueda M et al. *Regeneration after two-stage hepatectomy vs repeat resection for colorectal metastasis recurrence.* J Gastrointest Surg. 2007; 11: 1154-61.

147. Muratore A, Zimmitti G, Ribero D, Mellano A et al. *Chemotherapy between the first and second stages of a two-stage hepatectomy for colorectal liver metastases: should we routinely recommend it?* Ann Surg Oncol. 2012; 19: 1310-5.
148. Chun YS, Vauthey JN, Ribero D, Donadon M et al. *Systemic chemotherapy and two-stage hepatectomy for extensive bilateral colorectal liver metastases: perioperative safety and survival.* J Gastrointest Surg. 2007; 11: 1498-505.
149. Karoui M, Vigano L, Goyer P, Ferrero A et al. *Combined first-stage hepatectomy and colorectal resection in a two-stage hepatectomy strategy for bilobar synchronous liver metastases.* Br J Surg. 2010; 97: 1354-62.
150. Pamecha V, Nedjat-Shokouhi B, Gurusamy K, Glantzounis GK, Sharma D, Davidson BR. *Prospective Evaluation of Two-Stage Hepatectomy Combined with Selective Portal Vein Embolisation and Systemic Chemotherapy for Patients with Unresectable Bilobar Colorectal Liver Metastases.* Dig Surg. 2008; 25: 387-93.
151. Capussotti L, Vigano L, Ferrero A, Lo Tesoriere R et al. *Timing of resection of liver metastases synchronous to colorectal tumor: proposal of prognosis-based decisional model.* Ann Surg Oncol. 2007; 14: 1143-50.
152. de Santibañes E, Lassalle EB, McCormack L, Pekolj J et al. *Simultaneous colorectal and hepatic resections for colorectal cancer: postoperative and longterm outcomes.* J Am Coll Surg. 2002; 195: 196-202.
153. Lyass S, Zamir G, Matot I et al. *Combined colon and hepatic resection for synchronous colorectal liver metastases.* J Surg Oncol. 2001; 78: 17-21.
154. Tanaka K, Shimada H, Matsuo K, Nagano Y, Endo I, Sekido H, Togo S. *Outcome after simultaneous colorectal and hepatic resection for colorectal cancer with synchronous metastases.* Surgery. 2004; 136: 650-9.
155. Fujita S, Akasu T, Moriya Y. *Resection of synchronous liver metastases from colorectal cancer.* Jpn J Clin Oncol. 2000; 30: 7-11.
156. Hillingsø JG, Jorgensen PW. *Staged or simultaneous resection of synchronous liver metastases from colorectal cancer. A systematic review.* Colorectal Dis. 2008; 2: 3-10.
157. Reddy SK, Pawlik TM, Zorzi D et al. *Simultaneous resections of colorectal cancer and synchronous liver metastases: a multi-institutional analysis.* Ann Surg Oncol. 2007; 14: 3481-91.
158. Weber JC, Bachellier P, Oussoultzoglou E et al. *Simultaneous colorectal and hepatic resections for colorectal primary tumor and synchronous liver metastases.* Br J Surg. 2003; 90: 956-62.
159. Chua HK, Sondenaa L, Tsiotos GG et al. *Concurrent vs staged colectomy and hepatectomy for primary colorectal cancer with synchronous metastases.* Dis Colon Rectum. 2004; 47: 1310-16.
160. Capussotti L, Ferrero A, Viganò L et al. *Major liver resections synchronous with colorectal surgery.* Ann Surg Oncol. 2007; 14: 195-201.

161. Martin R, Paty P, Fong Y, Grace A, Cohen A, DeMatteo R, Jarnagin W, Blumgart L. *Simultaneous liver and colorectal resections are safe for synchronous colorectal liver metastasis*. J Am Coll Surg. 2003; 197: 233-41.
162. Bolton JS, Fuhrman GM. *Survival after resection of multiple bilobar hepatic metastases from colorectal carcinoma*. Ann Surg. 2000; 231: 743-751.
163. de Santibañes E, Fernández D, Vaccaro C et al. *Short-Term and Long-Term Outcomes after simultaneous resection of colorectal malignancies and synchronous liver metastases*. World J Surg. 2010; 34: 2133-40.
164. Yan TD, Chu F, Black D, King DW, Morris DL. *Synchronous resection of colorectal primary cancer and liver metastases*. World J Surg. 2007; 31: 1496-1501.
165. 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.
166. Vassiliou I, Arkadopoulos N, Theodosopoulos T, Fragulidis G, Marinis A et al. *Surgical approaches or resectable synchronous colorectal liver metastases: timing considerations*. World J Gastroenterol. 2007; 13: 1431-4.
167. de Haas RJ, Adam R, Wicherts DA, Azoulay D, Bismuth H et al. *Comparison of simultaneous or delayed liver surgery for limited synchronous colorectal metastases*. Br J Surg. 2010; 97: 1279-89.
168. Marín-Hargreaves G, Artigas V, González JA, Martínez C, Marcuello E, Trías-Folch M. *Cirugía secuencial inversa después de quimioterapia neoadyuvante por metástasis hepáticas sincrónicas de cáncer colorrectal*. Cir Esp. 2007; 82: 235-7.
169. Mentha G, Roth AD, Terraz S, Giostra E, Gervaz P et al. *Liver first approach in the treatment of colorectal cancer with synchronous liver metastases*. Dig Surg. 2008; 25: 430-5.
170. 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.
171. Verhoef C, van der Pool AEM, Nuyttens JJ, Planting AST et al. *The liver first approach for patients with locally advanced rectal cancer and synchronous liver metastases*. Dis Colon Rectum. 2009; 52: 23-30.
172. Jones NB, McNally ME, Malhotra L, Abdel-Misih S, Martin EW, Bloomston M, Schmidt CR. *Repeat hepatectomy for metastatic colorectal cancer is safe but marginally effective*. Ann Surg Oncol. 2012; 19: 2224-9.
173. Vaillant JC, Balladur P, Nordlinger B et al. *Repeat liver resection for recurrent colorectal metastases*. Br J Surg. 1993; 80: 340-44.
174. Elias D, Lasser P, Hoang JM et al. *Repeat hepatectomy for cancer*. Br J Surg. 1993; 80: 977-80.

175. Que FG, Nagorney DM. *Resection of recurrent colorectal metastases to the liver*. Br J Surg. 1994; 81: 255-8.
176. Fong Y, Blumgart LA, Cohen A et al. *Repeat hepatic resections for metastatic colorectal cancer*. Ann Surg. 1994; 220: 657-62.
177. Nordlinger V, Vaillant JC, Guiguet M et al. *Survival benefit of repeat liver resections for recurrent colorectal metastases*. J Clin Oncol. 1994; 12: 1491-96.
178. Fernández-Trigo V, Sharmas F, Sugarbaker PH et al. *Repeat liver resections from colorectal metastasis. Repeat hepatic metastases registry*. Surgery. 1995; 117: 296-304.
179. Riesener KP, Kasperk R, Winkeltau G et al. *Repeat resection of recurrent hepatic metastases. Improvement in prognosis?* Eur J Surg. 1996; 162: 709-15.
180. Tuttle TM, Curley SA, Roh MS. *Repeat hepatic resection as effective treatment for recurrent colorectal liver metastases*. Ann Surg Oncol. 1997; 4: 125-30.
181. Adam R, Bismouth H, Castaing D et al. *Repeat hepatectomy for colorectal liver metastases*. Ann Surg. 1997; 225: 51-62.
182. Kin T, Nakajima Y, Kanehiro H et al. *Repeat hepatectomy for recurrent colorectal metastases*. World J Surg. 1998; 22: 1087-91.
183. Yamamoto J, Kosuge T, Shimada K et al. *Repeat liver resection for recurrent colorectal liver metastases*. Am J Surg. 1999; 178: 275-81.
184. Imamura H, Kawasaki S, Moyagawa S et al. *Aggressive surgical approach to recurrent tumors after hepatectomy for metastatic spread of colorectal cancer to the liver*. Surgery. 2000; 127: 528-35.
185. Suzuki S, Sakaguchi T, Yokoi Y et al. *Impact of repeat hepatectomy on recurrent colorectal liver metastases*. Am J Surg. 1999; 4: 125-30.
186. Muratore A, Polastri R, Bouzari H et al. *Repeat hepatectomy for colorectal liver metastases: a worthwhile operation?* J Surg Oncol. 2001; 76: 127-32.
187. Petrowsky GH, Gonen M, Jarnagin W et al. *Second liver resections are safe and effective treatment for recurrent hepatic metastases from colorectal cancer. A biinstitutional analysis*. Ann Surg. 2002; 235: 863-71.
188. Takahashi S, Inoue K, Konishi M et al. *Prognostic factors for poor survival after hepatectomy in patients with colorectal liver metastases*. Surgery. 2003; 133: 627-34.
189. Adam R, Pascal G, Azoulay D et al. *Liver resection for colorectal metastases: the third hepatectomy*. Ann Surg. 2003; 238: 871-83.
190. 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.

191. Tanaka K, Shimada H, Ohta M, Togo S, Saitou S, Yamaguchi S, Endo I, Sekido H. *Procedures of choice for resection of primary and recurrent liver metastases from colorectal cancer*. World J Surg. 2004; 28: 482-7.
192. Hamy A, Benounna J, Heymann MF et al. *Repeat hepatectomy for colorectal liver metastases from colorectal cancer*. Int Surg. 2005; 90: 189-97.
193. Sugawara G, Isogai M, Kaneoka Y et al. *Repeat hepatectomy for recurrent colorectal metastases*. Surg Today. 2005; 35: 282-9.
194. Shaw IM, Rees M, Welsh FK et al. *Repeat hepatic resection for recurrent colorectal liver metastases is associated with favourable long-term survival*. Br J Surg. 2006; 93: 457-64.
195. Ishiguro S, Akasu T, Fujimoto Y et al. *Second hepatectomy for recurrent colorectal liver metastasis: analysis of preoperative prognosis factors*. Ann Surg Oncol. 2006; 13: 1579-87.
196. Nishio H, Hamady ZZ, Malik HZ et al. *Outcome following repeat liver resection for colorectal liver metastases*. Eur J Surg Oncol. 2007; 33: 729-34.
197. Ahmad A, Chen SL, Bilchik AJ. *Role of repeated hepatectomy in the multimodal treatment of hepatic colorectal metastases*. Arch. Surg. 2007; 142: 526-32.
198. Sa Cunha A, Laurent C, Rault A et al. *A second liver resection due to recurrent colorectal liver metastases*. Arch Surg. 2007; 142: 1144-49.
199. Thelen A, Jonas S, Benckert C et al. *Repeat liver resection for recurrent liver metastases from colorectal cancer*. Eur J Surg Oncol. 2007; 33: 324-28.
200. Treska V, Skalicky T, Liska V et al. *Repeated procedures for colorectal liver metastases*. Hepatogastroenterology. 2007; 54: 1775-78.
201. Brachet D, Lermite E, Rouquette A et al. *Prognostic factors of survival in repeat liver resection for recurrent colorectal metastases: review of sixty-two cases treated at a single institution*. Dis Colon Rectum. 2009; 52: 475-83.
202. de Jong MC, Mayo SC, Paulitano C et al. *Repeat curative intent liver surgery is safe and effective for recurrent colorectal liver metastasis: results from an international multi-institutional analysis*. J Gastrointest Surg. 2009; 12: 2141-51.
203. Yamada H, Hiroyuki K, Kondo S et al. *Repeat hepatectomy for recurrent hepatic metastases from colorectal cancer*. Hepatogastroenterology. 2001; 48: 828-30.
204. Taschieri AM, Elli M, Vignati GA et al. *Repeated liver resection for recurrent metastases from colorectal cancer*. Hepatogastroenterology. 2003; 50: 472-74.
205. Chu QD, Vezeridis MP, Avradopoulos KA et al. *Repeat hepatic resection for recurrent colorectal cancer*. World J Surg. 1997; 21: 292-96.
206. Pessaux P, Lermite E, Brehant O et al. *Repeat hepatectomy for recurrent colorectal liver metastases*. J Surg Oncol. 2006; 93: 1-7.

207. Colton T et al. *Estadística en Medicina*. Brown, editor; Barcelona: Ediciones Masson-Salvat. 1999.
208. 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.
209. Kaplan EL, Meier P. *Non parametric estimation from incomplete observations*. J Am Stat Assoc. 1958; 53: 457-81.
210. Breslow NE. *Covariance analysis of censored survival data*. Biometrics. 1974; 30: 89-99.
211. Woodington GF, Waugh JM. *Results of resection of metastatic tumors of the liver*. Am J Surg. 1963; 105: 24.
212. Fong Y, Gonen M, Rubin D, Radzyner M, Brennan MF. *Longterm survival is superior after resection for cancer in highvolume centers*. Ann Surg. 2005; 242: 540-7.
213. Poon RT, Fan ST, Lo CM, Lam CM, Yeung C et al. *Improving perioperative outcome expands the role of hepatectomy in management of benign and malignant hepatobiliary diseases. Analysis of 1222 consecutive patients from a prospective database*. Ann Surg. 2004; 240: 698-710.
214. Karoui M, Penna C, Amin-Hashem M, Mitry E, Benoist S, Franc B, Rougier P, Nordlinger B. *Influence of preoperative chemotherapy on the risk of major hepatectomy for colorectal liver metastases*. Ann Surg. 2006; 243: 1-7.
215. Khuri SF, Henderson WG, DePalma RG, Mosca C, Healey NA, Kumbhani DJ and participants in the VA National Surgical Quality Improvement Program. *Determinants of long-term survival after major surgery and the adverse effect of postoperative complications*. Ann Surg. 2005; 242: 326-41.
216. Rhodes A, Cecconi M, Hamilton M, Poloniecki J, Woods J, Boyd O, Bennett D, Grounds RM. *Goal-directed therapy in high-risk surgical patients: a 15-year follow-up study*. Intensive Care Med. 2010; 36: 1327-32.
217. Lorenz M, Müller HH, Schramm H, Gassel HJ, Rau HG, Ridwelski K, Hauss J, Stieger R, Jauch KW, Bechstein WO, Encke A. *Randomized trial of surgery versus surgery followed by adjuvant hepatic arterial infusion with 5-fluorouracil and folinic acid for liver metastases of colorectal cancer. German Cooperative on Liver Metastases (Arbeitsgruppe Lebermetastasen)*. Ann Surg. 1998; 228: 756-62.
218. 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.
219. Capussotti L et al. *Results of surgery and prognostic factors*. En: *Surgical treatment of colorectal liver metastases*. Capussotti L, editor; Italia: Springer-Verlag. 2011. p. 55-74.
220. Mezhir JJ, D'Ángelica ML. *Prognostic markers and staging systems for patients with colorectal liver metastases*. J Gastrointest Surg. 2011; 15: 406-409.

221. Spelt L, Andersson B, Nilsson J, Andersson R. *Prognosis models for outcome following liver resection for colorectal cancer metastases: A systematic review*. Eur J Surg Oncol. 2011; 38: 16-24.
222. Gregoire E, Hoti E, Gorden DL, de la Serna S, Pascal G, Azoulay D. *Utility or futility of prognostic scoring system for colorectal liver metastases in an era of advanced multimodal therapy*. Eur J Surg Oncol. 2010; 36: 568-574.
223. Goldberg RM, Sargent DJ, Morton RF, Fuchs CS, Ramanathan RK, Williamson SK, Findlay BP, Pitot HC, Alberts SR. *A randomized controlled trial of fluorouracil plus leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin combinations in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer*. J Clin Oncol. 2004; 22: 23-30.
224. Bismuth H, Adam R, Lévi F, Farabos C, Waechter F, Castaing D, Majno P, Engerran L. *Resection of nonresectable liver metastases from colorectal cancer after neoadjuvant chemotherapy*. Ann Surg. 1996; 224: 509-20.
225. Köhne CH, van Cutsem E, Wils J, Bokemeyer C, El-Serafi M, Lutz MP, Lorenz M, Reichardt P, Rückle-Lanz H, Frickhofen N, Fuchs R, Mergenthaler HG, Langenbuch T, Vanhoefer U, Rougier P, Voigtmann R, Müller L, Genicot B, Anak O, Nordlinger B; European Organisation for Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Group. *Phase III study of weekly high-dose infusional fluorouracil plus folinic acid with or without irinotecan in patients with metastatic colorectal cancer: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Group Study 40986*. J Clin Oncol. 2005; 23: 4856-65.
226. Giacchetti S, Perpoint B, Zidani R, Le Bail N, Faggiuolo R, Focan C, Chollet P, Llory JF, Letourneau Y, Coudert B, Bertheaut-Cvitkovic F, Larregain-Fournier D, Le Rol A, Walter S, Adam R, Misset JL, Lévi F. *Phase III multicenter randomized trial of oxaliplatin added to chronomodulated fluorouracil-leucovorin as first-line treatment of metastatic colorectal cancer*. J Clin Oncol. 2000; 18: 136-47.
227. Tournigand C, André T, Achille E, Lledo G, Flesh M, Mery-Mignard D, Quinaux E, Couteau C, Buyse M, Ganem G, Colin P, Louvet C, de Gramont A. *FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study*. J Clin Oncol. 2004; 22: 229-37.
228. Grothey A, Sargent D, Goldberg RM, Schmoll HJ. *Survival of patients with advanced colorectal cancer improves with the availability of fluorouracil-leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin in the course of treatment*. J Clin Oncol. 2004; 22: 1209-14.
229. Falcone A, Ricci S, Brunetti I, Pfanner E, Allegrini G, Barbara C, Crinò L, Benedetti G, Evangelista W, Fanchini L, Cortesi E, Picone V, Vitello S, Chiara S, Granetto C, Porcile G, Fioretto L, Orlandini C, Andreuccetti M, Masi G. *Phase III trial of infusional fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) compared with infusional fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the Gruppo Oncologico Nord Ovest*. J Clin Oncol. 2007; 25: 1670-6.
230. Arkenau HT, Arnold D, Cassidy J, Diaz-Rubio E, Douillard JY, Hochster H, Martoni A, Grothey A, Hinke A, Schmiegel W, Schmoll HJ, Porschen R. *Efficacy of*

oxaliplatin plus capecitabine or infusional fluorouracil/leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer: a pooled analysis of randomized trials. J Clin Oncol. 2008; 26: 5910-7.

231. Folprecht G, Grothey A, Alberts S, Raab HR, Köhne CH. *Neoadjuvant treatment of unresectable colorectal liver metastases: correlation between tumour response and resection rates.* Ann Oncol. 2005; 16: 1311-9.

232. Barone C, Nuzzo G, Cassano A, Basso M, Schinzari G, Giuliani F, D'Argento E, Trigila N, Astone A, Pozzo C. *Final analysis of colorectal cancer patients treated with irinotecan and 5-fluorouracil plus folinic acid neoadjuvant chemotherapy for unresectable liver metastases.* Br J Cancer. 2007; 97: 1035-9.

233. Alberts SR, Horvath WL, Sternfeld WC, Goldberg RM, Mahoney MR, Dakhil SR, Levitt R, Rowland K, Nair S, Sargent DJ, Donohue JH. *Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin for patients with unresectable liver-only metastases from colorectal cancer: a North Central Cancer Treatment Group phase II study.* J Clin Oncol. 2005; 23: 1-7.

234. Perez-Staub N, Lledo G, Paye F et al. *Surgery of colorectal metastasis in the Optimox 1 study. A GERCOR study.* J Clin Oncol. 2006; 24: 3522.

235. Capussotti L, Muratore A, Mulas MM, Massucco P, Aglietta M. *Neoadjuvant chemotherapy and resection for initially irresectable colorectal liver metastases.* Br J Surg. 2006; 93: 1001-6.

236. 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.

237. Van Cutsem E, Köhne CH, Hitre E, Zaluski J, Chang Chien CR, Makhson A, D'Haens G, Pintér T, Lim R, Bodoky G, Roh JK, Folprecht G, Ruff P, Stroh C, Tejpar S, Schlichting M, Nippgen J, Rougier P. *Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer.* N Engl J Med. 2009; 360: 1408-17.

238. Bokemeyer C, Bondarenko I, Makhson A, Hartmann JT, Aparicio J, de Braud F, Donea S, Ludwig H, Schuch G, Stroh C, Loos AH, Zubel A, Koralewski P. *Fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with and without cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer.* J Clin Oncol. 2009; 27: 663-71.

239. Folprecht G, Gruenberger T, Bechstein WO, Raab HR, Lordick F, Hartmann JT, Lang H, Frilling A, Stoeckmacher J, Weitz J, Konopke R, Stroszczyński C, Liersch T, Ockert D, Herrmann T, Goekkurt E, Parisi F, Köhne CH. *Tumour response and secondary resectability of colorectal liver metastases following neoadjuvant chemotherapy with cetuximab: the CELIM randomised phase 2 trial.* Lancet Oncol. 2010; 11: 38-47.

240. Maughan TS, Adams R, Smith CG, Seymour MT, Wilson RH, Meade AM, Fisher D, Madi A, Cheadle J, Kaplan RS and MRC COIN Trial Investigators. *Identification of potentially responsive subsets when cetuximab is added to oxaliplatin-fluoropyrimidine chemotherapy (CT) in first-line advanced colorectal cancer (aCRC): Mature results of the MRC COIN trial.* J Clin Oncol. 2010; 28: 3502.

241. Douillard JY, Siena S, Cassidy J, Tabernero J, Burkes R, Barugel M, Humblet Y, Bodoky G, Cunningham D, Jassem J, Rivera F, Kocáková I, Ruff P, Blasińska-Morawiec M, Šmakal M, Canon JL, Rother M, Oliner KS, Wolf M, Gansert J. *Randomized phase III trial of panitumumab with infusional fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (FOLFOX4) versus FOLFOX4 alone as first-line treatment in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: the PRIME study.* J Clin Oncol. 2010; 28: 4697-705.
242. Hecht JR, Mitchell E, Chidiac T et al. *A randomized phase IIIB trial of chemotherapy, bevacizumab and panitumumab compared with chemotherapy and bevacizumab alone for metastatic colorectal cancer.* J Clin Oncol. 2009; 27: 672-80.
243. Tol J, Koopman M, Cats A, Rodenburg CJ, Creemers GJ, Schrama JG, Erdkamp FL, Vos AH, van Groeningen CJ, Sinnige HA, Richel DJ, Voest EE, Dijkstra JR, Vink-Börger ME, Antonini NF, Mol L, van Krieken JH, Dalesio O, Punt CJ. *Chemotherapy, bevacizumab, and cetuximab in metastatic colorectal cancer.* N Engl J Med. 2009; 360: 563-72.
244. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W, Berlin J, Baron A, Griffing S, Holmgren E, Ferrara N, Fyfe G, Rogers B, Ross R, Kabbinavar F. *Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer.* N Engl J Med. 2004; 350: 2335-42.
245. Saltz LB, Clarke S, Díaz-Rubio E, Scheithauer W, Figer A, Wong R, Koski S, Lichinitser M, Yang TS, Rivera F, Couture F, Sirzén F, Cassidy J. *Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study.* J Clin Oncol. 2008; 26: 2013-9.
246. Wong R, Saffery C, Barbachano Y, Chau I, Valle J, Tamas Hickish T et al. *BOXER: A multicentre phase II trial of capecitabine and oxaliplatin plus bevacizumab as neoadjuvant treatment for patients with liver-only metastases from colorectal cancer unsuitable for upfront resection.* Eur J Cancer. 2009; 7: 6076.
247. Masi G, Vasile E, Loupakakis F et al. *Bevacizumab in combination with FOLFOXIRI (irinotecan, oxaliplatin and infusional 5FU/LV) as first-line treatment of metastatic colorectal cancer (mCRC): a phase II study by the G.O.N.O group.* Ann Oncol. 2009.
248. Van Cutsem E, Rivera F, Berry S, Kretzschmar 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.
249. Borrego-Estella V, Serrablo A, Artigas JM. *Tratamiento quirúrgico del cáncer colorectal primario.* Rev Cancer. 2011; 25: 91-99.
250. Serrablo A, Tejedor L, Borrego-Estella V, Esarte J. *Colorectal liver metastasis: Current management.* En: *Liver tumors.* Tajana Jevtic, editor. Croacia: InTech-Open Access Publisher. 2011. p. 145-174.
251. Figueras J, Valls C, Fabregat J, Serrano T, Jaurrieta E. *Equipamiento, experiencia mínima y estándares en la cirugía hepatobiliopancreática.* Cir Esp. 2002; 71: 201-6.

252. Figueras J, Planellas P, Albiol M, López-Ben S, Soriano J. *Papel de la ecografía intraoperatoria y la tomografía computarizada con multidetectores en la cirugía de las metástasis hepáticas: estudio prospectivo*. Cir Esp. 2008; 83: 134-8.
253. Benoist S, Nordlinger B. *The role of preoperative chemotherapy in patients with resectable colorectal liver metastases*. Ann Surg Oncol. 2009; 16: 2385-90.
254. Borrego-Estella VM, Hörndler-Argarate C, Molinos-Arruebo I, Ramia-Angel JM, Esarte-Muniaín JM, Serrablo A. *Histology and immunohistochemical analysis in patients with liver metastases for colorectal cancer based on tissue microarrays*. J Gastroenterol Hepatol Res. 2012; 1: 294-301.
255. Capussotti L et al. *Surgical strategy*. En: *Surgical treatment of colorectal liver metastases*. Capussotti L, editor; Italia: Springer-Verlag. 2011. p. 35-54.
256. 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.
257. 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.
258. Jarnagin WR, Gonen M, Fong Y, DeMatteo RP, Ben-Porat L, Little S, Corvera C, Weber S, Blumgart LH. *Improvement in perioperative outcome after hepatic resection: analysis of 1,803 consecutive cases over the past decade*. Ann Surg. 2002; 236: 397-406.
259. Casanova D, Figueras J, Pardo F. *Guía instrumental en cirugía hepática*. En: *Guía Clínica de la Asociación Española de Cirugía: Cirugía Hepática*. Casanova D, Figueras J y Pardo F, editores. Madrid: Ediciones Arán; 2004. p. 326-36.
260. Kulik U, Framke T, Großhening A, Ceylan A, Bektas H, Klempnauer J, Lehner F. *Liver resection of colorectal liver metastases in elderly patients*. World J Surg. 2011; 35: 2063-72.
261. Figueras J, Llado L, Ruiz D, Ramos E, Busquets J et al. *Complete versus selective portal triad clamping for minor liver resections. A prospective randomized trial*. Ann Surg. 2005; 241: 582-90.
262. Lesurtel M, Lehmann K, de Rougemont O, Clavien PA. *Clamping techniques and protecting strategies in liver surgery*. HBP. 2009; 11: 290-5.
263. Aloia T, Sebah M, Plasse M, Karam V, Lévi F, Giacchetti S, Azoulay D, Bismuth H, Castaing D, Adam R. *Liver histology and surgical outcomes after preoperative chemotherapy with fluorouracil plus oxaliplatin in colorectal cancer liver metastases*. J Clin Oncol. 2006; 24: 4983-90.

VII. ANEXOS

ANEXO I

NIVELES DE EVIDENCIA, FUERZA DE LAS RECOMENDACIONES Y GRADOS DE CONSENSO

NIVELES DE EVIDENCIA, FUERZA DE LAS RECOMENDACIONES Y GRADOS DE CONSENSO*

En los programas de actividades preventivas y en las guías de práctica clínica se ofrecen una serie de recomendaciones para la realización o no de determinadas intervenciones. Estas recomendaciones se basan en una valoración crítica de la literatura científica.

Existen muchos tipos diferentes de diseño de estudios: metanálisis, ensayos clínicos aleatorios, cohortes, casos- controles, series de casos sin grupo control, estudios descriptivos, etc.

No todos los diseños tienen el mismo poder para recomendar o no una determinada intervención; existe una gradación. Los diferentes tipos de estudios se pueden clasificar según la calidad de evidencia que ofrecen.

Se ofrece a continuación una clasificación de los niveles de evidencia.

*Fuente: Oxford Centre for Medicine based Evidence Levels of Evidence and Grades of Recommendation©. May 2007. Produced by Bob Phillips, Chris Ball, Dave Sackett, Doug Badenoch, Sharon Straus, Brian Haynes, Martin Dawes since November 1998©. Institute of Health Sciences. University of Oxford. <http://www.ihsc.ox.ac.uk/>

1) Niveles de evidencia

- I** Evidencia obtenida a partir de al menos un ensayo clínico randomizado y controlado bien diseñado
- 1++** Metanálisis de alta calidad, revisiones sistemáticas de de ensayos controlados y aleatorizados (ECA) o ECA con riesgo de sesgos muy bajo
- 1+** Metanálisis bien realizados, revisiones sistemáticas de ECA, o ECA con riesgo de sesgos bajo
- 1-** Metanálisis, revisiones sistemáticas de ECA, o ECA con riesgo de sesgos alto
- II-1** Evidencia obtenida a partir de ensayos clínicos no randomizados y bien diseñados
- 2++** Revisiones sistemáticas de alta calidad de estudios de cohortes o casos-contrroles. Estudios de cohortes o casos-contrroles con riesgo de sesgos muy bajo y alta probabilidad de que la relación sea causal
- II-2** Evidencia obtenida a partir de estudios de cohortes (2a: prospectivo y 2b: retrospectivo)
- 2+** Estudios de cohortes y casos-contrroles bien realizados y con riesgo de sesgos bajo y probabilidad moderada de que la relación sea causal
- II-3** Evidencia obtenida a partir de múltiples series comparadas en el tiempo, con o sin grupo control. Incluye resultados "dramáticos" producidos por experimentos no controlados (p. Ej. Penicilina en los años 40)
- 1-** Estudios de cohortes y casos-contrroles con riesgo de sesgos alto y riesgo significativo de que la relación no sea causal
- III** Opiniones basadas en experiencias clínicas, estudios descriptivos o informes de comités de expertos
- 3** Estudios no analíticos (Ej. Serie de casos)

2) Fuerza de las recomendaciones

A.- Existe adecuada evidencia científica para adoptar una práctica

I, II- 1

Al menos un meta-análisis, revisión sistemática de ECA, o ECA de nivel 1⁺⁺, directamente aplicables a la población diana, o evidencia suficiente derivada de estudios de nivel 1⁺, directamente aplicable a la población diana y que demuestren consistencia global en los resultados

B.- Existe cierta evidencia para recomendar la práctica

II- 1, II- 2

Evidencia suficiente derivada de estudios de nivel 2⁺⁺, directamente aplicable a la población diana y que demuestren consistencia global en los resultados. Evidencia extrapolada de estudios de nivel 1⁺⁺ o 1⁺

C.- Hay insuficiente evidencia para recomendar o no recomendar la práctica

III

Evidencia suficiente derivada de estudios de nivel 2⁺, directamente aplicable a la población diana y que demuestren consistencia global en los resultados. Evidencia extrapolada de estudios de nivel 2⁺⁺

D.- Existe cierta evidencia para no recomendar la práctica

II- 1, II- 2

Evidencia de nivel 3 ó 4. Evidencia extrapolada de estudios de nivel 2⁺

E.- Existe adecuada evidencia científica para no adoptar la práctica

I, II- 1

3) Grados de Consenso

E.- Estándar. Cuando todo el grupo de trabajo está de acuerdo en considerar recomendable la intervención que se plantea en el contexto concreto del algoritmo

OC.- Opción de consenso. Cuando la mayoría (90%) del grupo de trabajo considera recomendable la intervención que se plantea en el contexto concreto del algoritmo

O.- Opción. Cuando hay discrepancias mayores sobre si la intervención es recomendable y no se ha llegado a un consenso por parte de la mayoría del grupo de trabajo

ANEXO II

CLASIFICACIÓN DE LAS COMPLICACIONES QUIRÚRGICAS Y DEL RIESGO ANESTÉSICO

TABLA 1.- Clasificación de las Complicaciones Quirúrgicas ¹.

GRADOS	DEFINICIÓN
Grado I	Cambios en el seguimiento postoperatorio normal sin la necesidad de tratamientos farmacológicos, quirúrgicos, endoscópicos e intervencionismo radiológico Este grado también incluye infecciones de heridas abiertas durante el postoperatorio
Grado II	Necesidad de tratamiento farmacológico con medicamentos semejantes a los empleados para las complicaciones de grado I
Grado III	Requieren actuaciones quirúrgicas, endoscópicas o/y radiológicas
Grado IIIa	Intervención sin anestesia general
Grado IIIb	Intervención con anestesia general
Grado IV	Complicaciones con riesgo vital (incluyendo SNC complicaciones)* y manejo en UCI
Grado IVa	Disfunción de órganos únicos (incluyendo diálisis)
Grado IVb	Disfunción multiorgánica
Grado V	Muerte del paciente
Subfijo “d”	Si el paciente sufre una complicación durante la recuperación (ver ejemplos en Tabla 2) el subfijo “d” (por disability o incapacidad), se añade al respectivo grado de complicación. Esta etiqueta indica la necesidad de un seguimiento exhaustivo para la evaluación de la complicación

* Hemorragia/Isquemia cerebral, Hemorragia subaracnoidea pero se excluyen AITs

¹Fuente: Clavien PA, Barkun J, de Oliveira ML, Vauthey JN, Dindo D, Schulick RD, de Santibañes E, Pekolj J, Slankamenac K, Bassi C, Graf R, Vonlanthen R, Padbury R, Cameron JL, Makuuchi M. *The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience*. Ann Surg. 2009; 250: 187-196.

TABLA 2.- Ejemplos clínicos de los Grados de complicación ².

GRADOS	SISTEMA	EJEMPLOS
GRADO I	Cardíaco	Fibrilación auricular revertida
	Respiratorio	Atelectasias que requieren fisioterapia
	Neurológico	AIT que no requiere tratamiento
	Gastrointestinal	Diarrea no infecciosa, Ileo postoperatorio
	Renal	Aumento transitorio de creatinina sérica
	Otro	Fiebre postoperatoria (incluida FOD), Infección de herida quirúrgica
GRADO II	Cardíaco	Taquicardia que precisa Betabloqueantes
	Respiratorio	Neumonía tratada con antibióticos
	Neurológico	AIT que requiere anticoagulantes
	Gastrointestinal	Diarrea infecciosa tratada con antibióticos
	Renal	Infección urinaria tratada con antibióticos
	Otro	Tratamiento antibiótico por cambios en esputo
GRADO IIIa	Cardíaco	Bradicardia que requiere la implantación de marcapasos con anestesia local
	Neurológico	Ver grado IV
	Gastrointestinal	Biloma o/y absceso intrabdominal que precisa drenaje percutáneo
	Renal	Estenosis de uréter tras transplante renal tratado con stent
	Otro	Cierre dehiscencias heridas no infectadas en quirófano con anestesia local
GRADO IIIb	Cardíaco	Taponamiento cardíaco tras cirugía torácica que precisa drenaje
	Respiratorio	Fístulas broncopleurales tras cirugía torácica que precisan cierre
	Neurológico	Ver grado IV
	Gastrointestinal	Fuga de anastomosis que precisa reintervención
	Renal	Estenosis de uréter tras transplante renal tratado con cirugía
	Otro	Herida infectada que produce eventración de intestino
GRADO IVa	Cardíaco	Fallo cardíaco que lleva a un síndrome de hipotensión ortostática
	Respiratorio	Fallo pulmonar que requiere intubación
	Neurológico	Accidente isquémico/hemorragia cerebral
	Gastrointestinal	Pancreatitis necrotizante
	Renal	Insuficiencia renal en diálisis
GRADO IVb	Cardíaco	Algo de IVa pero en combinación con fallo renal
	Respiratorio	Algo de IVa pero en combinación con fallo renal
	Gastrointestinal	Algo de IVa pero en combinación con inestabilidad hemodinámica
	Neurológico	Accidente isquémico/hemorragia cerebral con fallo respiratorio
	Renal	Algo de IVa pero en combinación con inestabilidad hemodinámica
Subfijo "d"	Cardíaco	Insuficiencia cardíaca tras infarto de miocardio (IVa-d)
	Respiratorio	Disnea tras neumonectomía por sangrado tras colocación de tubo de tórax
	Neurológico	Accidente con hemisíndrome sensitivomotor (IVa-d)
	Gastrointestinal	Incontinencia fecal residual tras absceso drenado quirúrgicamente(IIIb-d)
	Renal	Insuficiencia renal residual tras sepsis con fallo multiorgánico (IVb-d)
	Otro	Disfonía tras cirugía de tiroides (I-d)

²Fuente: Clavien PA, Barkun J, de Oliveira ML, Vauthey JN, Dindo D, Schulick RD, de Santibañes E, Pekolj J, Slankamenac K, Bassi C, Graf R, Vonlanthen R, Padbury R, Cameron JL, Makuuchi M. *The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience*. Ann Surg. 2009; 250: 187-196.

TABLA 3.- Sistema de clasificación que utiliza la American Society of Anesthesiologists (ASA) para estimar el riesgo que plantea la anestesia para los distintos estados del paciente³.

CLASES	DEFINICIÓN
Clase I	Paciente saludable no sometido a cirugía electiva
Clase II	Paciente con enfermedad sistémica leve, controlada y no incapacitante. Puede o no relacionarse con la causa de la intervención.
Clase III	Paciente con enfermedad sistémica grave, pero no incapacitante. Por ejemplo: cardiopatía severa o descompensada, diabetes mellitus no compensada acompañada de alteraciones orgánicas vasculares sistémicas (micro y macroangiopatía diabética), insuficiencia respiratoria de moderada a severa, angor pectoris, infarto al miocardio antiguo, etc.
Clase IV	Paciente con enfermedad sistémica grave e incapacitante, que constituye además amenaza constante para la vida, y que no siempre se puede corregir por medio de la cirugía. Por ejemplo: insuficiencias cardíaca, respiratoria y renal severas (descompensadas), angina persistente, miocarditis activa, diabetes mellitus descompensada con complicaciones severas en otros órganos, etc.
Clase V	Se trata del enfermo terminal o moribundo, cuya expectativa de vida no se espera sea mayor de 24 horas, con o sin tratamiento quirúrgico. Por ejemplo: ruptura de aneurisma aórtico con choque hipovolémico severo, traumatismo craneoencefálico con edema cerebral severo, embolismo pulmonar masivo, etc. La mayoría de estos pacientes requieren la cirugía como medida heroica con anestesia muy superficial.

³Fuente: Keats AS. *The ASA classification of physical status, a recapitulation*. Anesthesiology. 1978; 49: 233-6.