



**Universidad  
Zaragoza**

**DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA, GINECOLOGÍA Y  
OBSTETRICIA**

**TRABAJO FIN DE GRADO CURSO 2017-18**

**“RESULTADOS OBTENIDOS EN LOS PACIENTES INTERVENIDOS CON METÁSTASIS  
HEPÁTICAS DE CÁNCER COLORRECTAL. INFLUENCIA DEL MARGEN DE  
RESECCIÓN SOBRE LA RECURRENCIA TUMORAL”**

**“RESULTS OBTAINED IN HEPATIC RESECTION OF COLORECTAL LIVER  
METASTASES. IMPACT OF SURGICAL MARGIN WIDTH ON TUMOR RECURRENCE”**

**ALUMNO: Daniel Delfau Lafuente**

DNI: 72993862-G

Grupo 1 (6º Medicina)

[danidelfau@gmail.com](mailto:danidelfau@gmail.com)

**DIRECTORES: Dr. Vicente M. Borrego Estella**

**Dr. Pablo Royo Dachary**

Profesores Asociados en Ciencias de la Salud

Servicio de Cirugía General y Aparato Digestivo

Unidad de Cirugía Hepatobiliopancreática y Trasplante Hepático

Hospital Clínico Universitario “Lozano Blesa” de Zaragoza

## **ABREVIATURAS**

**5-FU:** 5-Fluoracilo

**Anti-EGFR:** anti-factor de crecimiento epidérmico

**Anti-VEGF:** anti-factor de crecimiento de endotelio vascular

**CEA:** antígeno carcinoembrionario

**CCR:** Cáncer colorrectal

**DT:** Desviación típica

**HBP:** Hepatobiliopancreática

**Me:** Mediana

**MH:** Metástasis hepáticas

**MHCCR:** Metástasis hepáticas de cáncer colorrectal

**PFA:** Paraformaldehido

**QT:** Quimioterapia

**RH:** Resección hepática

**RI:** Recorrido intercuartílico

**RT:** Radioterapia

**SG:** Supervivencia global

**SLE:** Supervivencia libre de enfermedad

**TC:** Tomografía computarizada

**VHR:** Volumen hepático remanente

**X:** Media

## RESUMEN

Objetivos: Analizar la supervivencia global (SG) y supervivencia libre de enfermedad (SLE), así como las características clinicopatológicas de la muestra y examinar la influencia del margen de resección en la SLE de nuestra serie.

Introducción: La resección quirúrgica de las metástasis hepáticas de cáncer colorrectal (MHCCR) es el *gold standard*. Con el objetivo de realizar esta resección a un mayor número de pacientes, los criterios de resección han sido expandidos. El margen de resección es considerado un factor pronóstico importante pero el margen óptimo es todavía controvertido.

Métodos: 144 pacientes consecutivos (2010-2018) fueron operados y seguidos. Las tasas de mortalidad y morbilidad (de acuerdo a la clasificación Clavien-Dindo), SG y SLE fueron estudiadas en la muestra. Las características clinicopatológicas y la SLE fueron comparadas según el tipo de resección R0 (márgenes negativos) y R1 (invasión microscópica tumoral <1mm).

Resultados: La mortalidad (Clavien-Dindo V) y morbilidad (Clavien-Dindo I-IV) postoperatorias en la muestra fueron 3,5% y 39,6%, respectivamente. La SG a 1, 3 y 5 años fue 87.8%, 61.9% y 35.8% (media seguimiento 60.41±6.13 meses) y la SLE 60.3%, 31.5% y 22.5% (media seguimiento de 38.29±5.29 meses). 43 pacientes (29,9%) recibieron quimioterapia preoperatoria y 89 (64%) quimioterapia posthepatectomía. 35 pacientes (25,2%) tuvieron rehepatectomía. De 144 pacientes, en 104 se llevó a cabo una resección R0 y en 40 se realizó una R1. La SLE fue 64,1%, 34% y 27,6% (grupo R0) y del 50,3%, 24,6% y 10% (grupo R1) (p=0.273) (media seguimiento 60,41±6,13 y 38,29±5,29 meses, respectivamente).

Conclusiones: La resección hepática es una técnica factible y segura, y que respeta los estándares de calidad actuales en base a los resultados a corto (morbimortalidad) y largo plazo (SG y SLE). Nuestro estudio no presenta menos pacientes con factores de mal pronóstico respecto a la literatura. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la SLE respecto a los dos grupos estudiados.

Palabras clave: Cáncer colorrectal, Hepatectomía, Margen de resección, Metástasis hepáticas, Supervivencia, Recurrencia.

## **ABSTRACT**

Objectives: To analyze overall survival (OS), disease-free survival (DFS) and our patients' clinicopathologic factors. To examine the impact of surgical margin width in DFS.

Background: Surgical resection of colorectal liver metastases (CLM) is still the gold standard treatment. In order to treat more patients, criteria for resectability has been expanded. Resection margin is considered important for the prognosis but optimal margin width remains controversial.

Methods: 144 consecutive patients (2010-2018) were treated and follow-up. Mortality, morbidity (according to Clavien-Dindo classification), OS and DFS rates were determined in the total study population. Clinicopathologic factors and DFS were compared according to the margin status: R0 (negative margin) and R1 (microscopic tumor invasion <1mm).

Results: Postoperative mortality (Clavien-Dindo V) and morbidity (Clavien-Dindo I-IV) rate were 3.5% and 39.6% respectively. 1-year, 3-year and 5-year OS were 87.8%, 61.9% and 35.8% (mean follow-up 60.41±6.13 months) and DFS 60.3%, 31.5% and 22.5% (mean follow-up 38.29±5.29 months). 43 patients (29.9%) received preoperative chemotherapy and 89 (64%) received posthepatectomy chemotherapy. 35 patients (25.2%) underwent re-hepatectomy. Of 144 patients, 104 of whom underwent R0 resection, and 40 underwent R1 resection. 1-year, 3-year and 5-year DFS were 64.1%, 34% and 27.6% in the R0 group, and 50.3%, 24.6% and 10% in the R1 group (p=0.273) (Mean follow-up were 60.41±6.13 and 38.29±5.29 months for R0 and R1 groups respectively).

Conclusions: Liver resection is safe and feasible procedure that respects the actual quality standards according to short-term outcomes (morbimortality) and long-term outcomes (OS and DFS). The number of patients in this study with poor prognosis factors do not differ from other studies. DFS rates did not significantly differ between both groups (R0 and R1 resection).

Key words: Colorectal cancer, Hepatectomy, Surgical margin, Liver metastases, Survival, Recurrence.

# ÍNDICE

<b>ÍNDICE</b>	<b>1</b>
<b>INTRODUCCIÓN</b>	<b>3</b>
<b>HIPÓTESIS Y OBJETIVOS</b>	<b>10</b>
<b>MATERIAL Y MÉTODOS</b>	<b>12</b>
<b>RESULTADOS</b>	<b>22</b>
<b>DISCUSIÓN</b>	<b>28</b>
<b>CONCLUSIONES</b>	<b>37</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA</b>	<b>39</b>

# **INTRODUCCIÓN**

El cáncer colorrectal (CCR) es en el momento actual el cáncer más frecuente en España evaluando los dos sexos de manera conjunta. Presenta una incidencia de unos 25600 casos por año, causando alrededor de 13000 muertes anuales<sup>1-4</sup>.

En los últimos años diversos estudios han determinado una serie de factores de riesgo implicados en la aparición de esta patología. Por un lado, la edad constituiría uno de los factores más importantes, presentando una mayor incidencia entre los 65 y 80 años. El CCR se asocia también a una dieta rica en grasas, pobre en fibras y vitaminas y a un alto consumo de alcohol. Hay patologías en principio benignas que también implican un riesgo aumentado de padecer CCR, como son los pólipos intestinales y la enfermedad inflamatoria intestinal. Por último cabe destacar que el 90% de los CCR son esporádicos y dentro del 10% considerado hereditario, destacan los siguientes síndromes: CCR familiar, poliposis colónica o adenomatosa familiar y el síndrome de Lynch<sup>4</sup>.

La mayoría de los CCR son adenocarcinomas originándose en un gran porcentaje de ocasiones sobre pólipos adenomatosos. Este proceso se origina a partir de una serie de cambios anatomopatológicos determinados por alteraciones en genes supresores de tumores, como p53 y APC, así como por sobreexpresión de oncogenes como c-myc y k-ras<sup>4</sup>.

La clínica originada por el CCR depende en gran medida de la localización del tumor. En lesiones colónicas izquierdas predomina la hematoquecia, el dolor y la obstrucción intestinal; mientras que en lesiones colónicas derechas puede manifestarse como masa abdominal o signos de anemia crónica. En lesiones rectales la rectorragia y el tenesmo rectal son manifestaciones frecuentes. La diseminación metastásica del tumor puede originar otras manifestaciones clínicas: la carcinomatosis peritoneal puede presentar estreñimiento, dolor abdominal u obstrucción; las metástasis hepáticas (MHCCR) podrían provocar ictericia, hepatomegalia dolorosa e incluso coagulopatía y en las metástasis pulmonares se podría encontrar disnea, tos seca o hemoptisis<sup>4</sup>.

Para el diagnóstico del CCR se dispone de un programa de cribado. Se recomienda el test de sangre oculta en heces bianual en la población general a partir de los 50 años. Si el paciente presenta antecedentes familiares de CCR o ha resultado positivo un test de sangre oculta en heces, se recomienda la realización de una fibrocolonoscopia. La fibrocolonoscopia es la prueba más sensible. Permite la obtención de una muestra para el estudio anatomopatológico y para estudios moleculares que determinen mutaciones del gen RAS y del B-RAF. La mutación del gen k-RAS es un factor predictivo negativo para tratamiento con anti-EGFR en el CCR metastásico y la mutación BRAF presenta un papel pronóstico también negativo<sup>4, 5</sup>. Las mutaciones en el gen K-ras (no nativo, no wt-wild type) en su codón 13 (algunas veces en el 12), alteran la efectividad de anticuerpos monoclonales que tienen distintos mecanismos de acción antiVEGF (factor del crecimiento endotelial vascular-VEGF) como el Bevacizumab-Avastin<sup>®</sup>. Las mutaciones en el gen N-RAS, las mutaciones en el B-

RAF, PIK3CA y PTEN impiden la respuesta a determinados agentes quimioterápicos como el Cetuximab-Erbitux® o el Panitumumab-Vectibix® que son anticuerpos monoclonales antiEGFR (factor del crecimiento epidérmico-EGFR)<sup>4-6</sup>. Actualmente, se selecciona el régimen de terapia sistémica en función de determinados factores predictivos biológicos, tales como el estado de mutación en K-ras. Esta estrategia ha tenido una doble repercusión: en primer lugar, ha ayudado a optimizar la elección del tratamiento de primera línea, lo que ha reducido el riesgo de progreso inmediato de la enfermedad; asimismo, también ha servido para seleccionar mejor las estrategias de tratamiento de «rescate» de segunda línea y obtener una respuesta suficiente como para indicar la resección hepática<sup>4-6</sup>.

Teóricamente la diseminación es diferente para el cáncer de colon que para el de recto. En el cáncer de colon la diseminación hemática se produce a través del sistema porta siendo las metástasis hepáticas las más frecuentes, mientras que en el cáncer de recto esta se produce por la cava inferior siendo más frecuentes las metástasis pulmonares<sup>4,5</sup>.

El tratamiento inicial de los estadios localizados del cáncer de colon es siempre quirúrgico. Cuando el tumor es subsidiario de tratamiento quirúrgico ya sea por abordaje laparoscópico o laparotómico, el tipo de resección dependerá de la localización del tumor<sup>7-9</sup>:

- I. Tumores de colon derecho: Hemicolectomía derecha hasta tercio proximal de colon transverso.
- II. Tumores de colon transverso: Hemicolectomía derecha más colon transverso (Hemicolectomía derecha ampliada). Desde el punto de vista oncológico también es correcto realizar resección aislada de colon transverso pero presenta mayor riesgo de fallo anastomótico y peor vascularización.
- III. Tumores en colon izquierdo: Hemicolectomía izquierda desde tercio distal del colon transverso incluyendo o no parte de sigma.
- IV. Tumores en sigma: Sigmoidectomía.
- V. Tumores de recto alto: Resección anterior de recto.
- VI. Tumores de recto medio: Resección anterior baja de recto y cirugía TEM (Microcirugía Endoscópica Transanal).
- VII. Tumores de recto bajo: Resección anterior ultrabaja de recto con/sin ileostomía de protección, cirugía TEM y amputación abdominoperineal (Intervención de Miles).

La resección debe ser siempre lo suficientemente amplia en sus márgenes proximal y distal, siendo el margen recomendado de al menos 5 cm. Si se considera difícil alcanzar una resección R0 existe la posibilidad de tratamiento neoadyuvante que combine o no la quimioterapia (QT) con la radioterapia (RT) indicada especialmente en casos de tumores de recto medio-bajos. En el caso de que el tumor afecte a estructuras vecinas se recomienda realizar una resección en bloque siempre que sea posible<sup>4,5</sup>.

Si la cirugía es urgente se deben usar los mismos criterios que en la cirugía electiva. En los tumores izquierdos puede ser necesaria una operación de Hartmann o la colocación de una endoprótesis como puente a una segunda intervención programada evitando de esta manera la realización de una ostomía y un mayor riesgo de fallo anastomótico primario<sup>4,5</sup>.

Finalizado el tratamiento del CCR hay que proponer una estrategia de seguimiento del paciente. El mayor porcentaje de recidivas se producen en los 2-3 primeros años tras el tratamiento por lo que el seguimiento será más intenso en este período. El seguimiento de estos pacientes incluye la monitorización del marcador CEA, la realización de fibrocolonoscopias y pruebas de imagen<sup>4,5</sup>. El CEA debe monitorizarse cada 3 meses durante los 2-3 primeros años. Se puede realizar un TC anual de rutina o adelantarlo si aparecen alteraciones. Por último es importante la realización de la fibrocolonoscopia al año de la cirugía repitiéndola a los 2-3 años si no hay alteraciones<sup>4,5</sup>.

El tratamiento adyuvante en el cáncer de colon es la quimioterapia (QT). Los fármacos más usados son el 5-fluorouracilo (5-FU) o Capecitabina (Xeloda<sup>®</sup>), el Oxaplatino o L-OHP (Eloxatin<sup>®</sup>-Coaprovel<sup>®</sup>-Foxantalcon<sup>®</sup>), el Irinotecan o Camptotecina-11 (CPT-11<sup>®</sup>-Debiri<sup>®</sup>-Camptosar<sup>®</sup>) así como el leucovorín o fluoropirimidinas orales como la capecitabina. Esta QT está indicada en estadios IIb o superiores o estadios IIa con factores de mal pronóstico<sup>4,5</sup>.

En cuanto al estadio IV, el tratamiento varía según la localización de las metástasis. Las únicas metástasis consideradas resecables son las metástasis hepáticas y las pulmonares aunque en ciertos pacientes muy seleccionados con metástasis peritoneales también podría considerarse la cirugía citorreductora con QT intraabdominal<sup>4,5</sup>. El resto de metástasis son consideradas por norma general irresecables y el tratamiento de elección es la QT, que ha demostrado controlar los síntomas y alargar la supervivencia<sup>4,5</sup>.

En la actualidad, existe suficiente experiencia como para considerar la resección hepática como el tratamiento de elección o gold standard, ya que es el único con capacidad de aumentar la supervivencia a largo plazo en pacientes con MHCCR e incluso conseguir su curación. Desafortunadamente, sólo entre el 10 y el 30% de los pacientes con MHCCR reúnen inicialmente los requisitos necesarios para someterse a dicho procedimiento. No obstante, en los últimos años se han producido importantes avances en el manejo de esta enfermedad, principalmente, en tres campos: la oncología (agentes antineoplásicos nuevos y más eficaces), la radiología intervencionista (técnicas de embolización portal y radiofrecuencia) y la cirugía (mejores instrumentos y nuevas técnicas quirúrgicas). Estos avances radiológicos y quirúrgicos, junto con el desarrollo de una QT neoadyuvante y adyuvante mucho más eficaz, han llevado a los equipos multidisciplinares a un manejo más agresivo de los pacientes con MHCCR, aumentado de forma gradual y eficaz la tasa de resecabilidad (15-20%), llegando al 20-30% de la totalidad de los casos<sup>4-6, 10-22</sup>.

No obstante, la evidencia clínica de las series consultadas está supeditada a los resultados analizados de forma retrospectiva. 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 similares en el que a uno de los grupos se le negase la opción quirúrgica. Esta ausencia de evidencia clínica ha incentivado el interés por identificar aquellos factores asociados a un índice mayor de recurrencia, e incluso agruparlos en forma de escalas clínicas o scores pronósticos, en las que una mayor puntuación se asocia con una peor supervivencia<sup>13</sup>.

Actualmente hay gran interés en el impacto que tienen la especialización y la agrupación de casos sobre los resultados quirúrgicos de ciertas afecciones y se ha preconizado la centralización de algunas patologías, entre ellas la cirugía hepática, en determinados centros. En este sentido, la cirugía de las metástasis hepáticas está contraindicada en los centros que no puedan realizar una estadificación preoperatoria correcta y que carezcan de los medios y de la experiencia necesaria para la resección hepática<sup>4-6, 10-22</sup>. 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. Son varios los factores que han contribuido a la mejora de estos resultados: 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, técnicas de oclusión portal, etc.); desarrollo de nuevo instrumental auxiliar (ecografía intraoperatoria, bisturí ultrasónico, coagulador monopolar, etc.), mejores cuidados perioperatorios de los pacientes; etc.<sup>4-6, 10-22</sup>

Dado que la resección hepática es el único tratamiento disponible con intención potencialmente curativa y con el fin de aumentar el número de pacientes que se beneficiarían del tratamiento quirúrgico, a lo largo de esta última década se ha producido un cambio en los criterios “clásicos” de selección de los enfermos con MHCCR, evolucionando hacia unos criterios menos restrictivos y más “ampliados” con el objetivo de rescatar y convertir en resecables a los pacientes que inicialmente tienen lesiones irresecables y sólo un equipo multidisciplinar descartará la resecabilidad de las MHCCR, decisión que no depende ni del número, ni del tamaño, ni de la localización, ni de la sincronicidad, ni de la enfermedad extrahepática, etc. (ver Tabla 1)<sup>4-6, 10-25</sup>.

TABLA 1.- Criterios “clásicos” y “ampliados” de indicación quirúrgica de las MHCCR\*.

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

Hoy en día se acepta que, siempre que la comorbilidad del paciente permita plantear este tipo de cirugía (ausencia de contraindicación para la cirugía mayor), el objetivo de la resección quirúrgica de las MHCCR es la extirpación de todas las lesiones con un margen libre de tumor sin poner en peligro la vida del paciente, bien sea por insuficiencia hepática o por las complicaciones postoperatorias<sup>4-6, 10-25</sup>.

Dentro de la relevancia que tiene en la resecabilidad el volumen hepático remanente tras la resección de las metástasis podemos comentar que actualmente se considera que tras realizar una volumetría hepática con TC, como mínimo debería mantener un 20-25% de volumen hepático en hígados sanos y un 35-40% en hígados tratados con QT neoadyuvante o con hepatopatía crónica como la cirrosis<sup>4-6, 10-25</sup>.

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

Aunque a priori los equipos quirúrgicos pretendamos llevar a cabo una resección R0 (márgenes libres) tras la cirugía el patólogo puede informarnos de que la resección ha sido finalmente R1 (márgenes microscópicamente invadidos). En la literatura actual<sup>26-48</sup>, se han analizado las diferencias en cuanto a supervivencia entre pacientes en los que se llevó a cabo una resección R0 y los pacientes con resección R1, entendiendo como R0 toda resección libre de enfermedad tanto macroscópica como microscópica y siendo R1 toda resección con márgenes macroscópicamente negativos, con invasión tumoral microscópica. En algunos de estos estudios<sup>26, 34, 37, 40, 41, 44</sup> no se observaron diferencias significativas en la supervivencia global entre las resecciones R0 y R1.

En este contexto, intentaremos aportar nuestra experiencia de 8 años en el tratamiento quirúrgico de las MHCCR comprobando si se cumplen los estándares de calidad actuales en términos de morbilidad, supervivencia y recurrencia para este tipo de tratamiento en una unidad de referencia de cirugía hepática como la nuestra. Del mismo modo, evaluaremos la influencia de la afectación microscópica del margen tumoral sobre la recurrencia tumoral en los pacientes con MHCCR intervenidos bajo criterios “ampliados”.

# **HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**

**Hipótesis:**

En nuestra unidad de cirugía hepática los estándares de calidad actuales en el tratamiento quirúrgico de los pacientes con MHCCR, en base a los datos de morbimortalidad postoperatoria y a cifras de supervivencia y recurrencia, NO son diferentes de los de la literatura actual.

**Objetivo principal:**

Exponer los resultados a corto plazo (mortalidad y morbilidad postoperatoria) y largo plazo (cifras de supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad) obtenidos tras la hepatectomía.

**Objetivos secundarios:**

Realizar un análisis descriptivo de los factores dependientes del propio paciente, del tumor primario-CCR y de las MH.

Evaluar si la supervivencia libre de enfermedad ha variado en función de la afectación microscópica del margen tumoral.

# **MATERIAL Y MÉTODOS**

### III.1.- MATERIAL

Se ha realizado un estudio retrospectivo a partir de una base de datos completada con los datos de 144 pacientes intervenidos quirúrgicamente de cualquier tipo de resección hepática con intención curativa. Todos los pacientes fueron diagnosticados de adenocarcinoma colorrectal confirmado histológicamente y presentaban MHCCR, sincrónicas o metacrónicas, consideradas resecables en el momento de la decisión quirúrgica. Este estudio se inició en Enero de 2010, finalizando la recogida de datos de nuevos casos para este trabajo en Marzo de 2018, con el posterior seguimiento ambulatorio de los pacientes en consulta.

El trabajo se ha desarrollado dentro de la Unidad de Cirugía Hepatobiliopancreática y Trasplante Hepático del Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo del Hospital Clínico Universitario "Lozano Blesa" de Zaragoza.

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

En todas las laparotomías o laparoscopias la cirugía sólo se consideró en los casos en los que era factible la resección de toda la enfermedad intra o/y extrahepática.

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. 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 el protocolo.

Hemos pretendido evaluar la influencia de la afectación microscópica del margen tumoral sobre la recurrencia de los pacientes intervenidos por MHCCR<sup>5, 6, 26-49</sup> (n=144). Para ello, hemos dividido la muestra en 2 cohortes o grupos de pacientes en función de si la cirugía consiguió una resección R0 (n=104, 72.2%) o una resección R1 (n=40, 27.8%). La resección R0 la hemos definido como aquella en la que se mostraba ausencia total de tumor en los márgenes de resección (distancia libre de tumor  $\geq 1$  mm<sup>26, 34, 37, 40, 41, 44</sup>); la resección R1 la hemos definido como aquella en la que se mostraba presencia microscópica de tumor en los márgenes de resección (distancia libre de tumor  $< 1$  mm<sup>26, 34, 37, 40, 41, 44</sup>); en caso de invasión microscópica, la opinión adicional del cirujano respecto a la resección macroscópica de todas las lesiones, diferenció finalmente las resecciones R1 de las R2<sup>26</sup>.

No fueron incluidos en nuestro estudio pacientes con resecciones R2 (resecciones hepáticas con márgenes macroscópicamente afectados)<sup>26</sup>. Del mismo modo, fueron también criterios de exclusión del estudio los pacientes en los que tras realizar la laparoscopia o laparotomía se evidenció carcinomatosis peritoneal y no se realizó ningún tipo de resección ni del CCR ni de las MH dado que consideramos que no son el objetivo de este trabajo. Una vez descartada la existencia de contraindicación para la cirugía mayor así como de enfermedad tumoral diseminada, el único criterio para la selección de enfermos fue la posibilidad de llevar a cabo a priori una resección completa-R0 de toda la enfermedad tumoral.

Todos los datos del análisis histológico de la enfermedad hepática, han sido referentes a la pieza quirúrgica obtenida tras realizar la primera hepatectomía<sup>50, 51</sup>. Para minimizar sesgos o discrepancias en las observaciones, en nuestro centro solo tres patólogos son quienes revisaron sistemáticamente y de forma retrospectiva<sup>52, 53</sup> la totalidad de las muestras, realizando el análisis histológico con técnicas de tinción de hematoxilina eosina<sup>54-57</sup>. Además, los patólogos no tuvieron información sobre los datos clínicos del paciente ni de los resultados en cuanto a supervivencia y recurrencia de la enfermedad<sup>52, 58</sup>.

Se ha realizado un estudio histomorfológico básico<sup>17, 56</sup> de la pieza de resección que incluye: número y máximo tamaño de la/s MH, mínimo margen de resección, porcentaje de necrosis-fibrosis-esteatosis en la/s MH, presencia de microsatelitosis, tipo de crecimiento tumoral, grado de diferenciación tumoral<sup>56</sup>. El análisis histológico convencional<sup>17, 56</sup> se ha realizado mediante fijación en parafina del tejido con paraformaldehído (PFA) al 4% durante al menos 24 horas y posterior tinción con hematoxilina eosina<sup>50, 52, 55, 56, 58-61</sup>. Se han realizado cortes desde el centro hasta la periferia de la lesión con un grosor de 5 mm en la/s MH<sup>50, 52, 55, 56, 58-61</sup>, seleccionando cortes de todas las áreas macroscópicamente significativas. Si en la pieza quirúrgica obtenida tras realizar la hepatectomía en un paciente, existían más de una MH, se procedió al análisis histológico e inmunohistoquímico, una por una, de todas las MHCCR presentes<sup>55</sup>.

Basándonos en la misma metodología de trabajo llevada a cabo por otros autores<sup>26-48</sup>, procedimos en las cohortes de pacientes a determinar y comparar los resultados obtenidos a largo plazo (curvas Kaplan-Meier de supervivencia libre de enfermedad a 1, 3 y 5 años).

No se perdió durante el periodo de seguimiento del estudio a ningún paciente y todos los pacientes con MHCCR de nuestra serie, fallecieron por causa relacionada con el cáncer (recurrencia hepática o extrahepática de la enfermedad)<sup>62</sup>.

## III.2.- MÉTODOS

### III.2.1.- METODOLOGÍA CLÍNICA<sup>13</sup>

En los casos en los que la enfermedad hepática se consideró irresecable por imposibilidad de obtener un margen de tejido sano con suficiente hígado residual o en casos no óptimamente resecables por concurrir factores de mal pronóstico (lesiones múltiples, de gran tamaño, bilobares, sincrónicas, presencia de enfermedad extrahepática, etc.), se administró QT neoadyuvante, con el objetivo de lograr una reducción de la masa tumoral que hiciera posible una cirugía radical, reevaluando conjuntamente al paciente en el comité de tumores cada 3 meses. Según el estudio anatomopatológico tanto de las biopsias obtenidas por colonoscopia como de las piezas quirúrgicas obtenidas por cirugía, si K-ras nativo (wild type-wt): FOLFOX+Cetuximab o Panitumumab; y si K-ras mutado: XELOX+Bevacizumab o FOLFOX+Bevacizumab.

Los pacientes con MH metacrónicas fueron considerados para cirugía hepática en uno o dos tiempos (incluidas técnicas oclusión portal). Los pacientes con MH sincrónicas<sup>65, 66</sup> diagnosticadas en el preoperatorio o en el momento de la laparotomía, en función de entre otros factores como la carga tumoral, respuesta a neoadyuvancia o tipo de cirugía a realizar, se consideraron para cirugía en dos tiempos (cirugía secuencial clásica CCR/MHCCR), en un solo tiempo (cirugía combinada CCR/MHCCR) o cirugía secuencial inversa MHCCR/CCR.

En el caso de resección hepática (RH) de  $\geq 5$  segmentos, realizamos una TC helicoidal con cálculo del volumen hepático remanente (VHR), y se consideró VHR insuficiente cuando fue  $< 25\%$  en hígados sanos y  $< 35\%$  en hígados patológicos (diferentes grados de esteatosis, esteatohepatitis o síndrome obstrucción sinusoidal portal por la QT neoadyuvante empleada). En los pacientes con enfermedad resecable pero con elevado riesgo de presentar insuficiencia hepática postoperatoria, como consecuencia de una resección amplia, se indicó una técnica de oclusión portal. Nuestro grupo realiza por norma general embolización portal percutánea preoperatoria con coils mediante radiología intervencionista en hepatectomías en un solo tiempo y reservamos para casos de hepatectomía en dos tiempos la ligadura portal. En estos pacientes realizamos una nueva TC helicoidal con cálculo del volumen hepático remanente a las 4-5 semanas o a los 10-15 días si utilizamos técnicas más complejas con transección hepática asociada (ALPPS-Associating Liver Partition and Portal vein ligation for Staged hepatectomy).

Para nuestro grupo el diagnóstico preoperatorio o intraoperatorio de enfermedad extrahepática intraabdominal (como adenopatías del hilio hepático) no es una contraindicación para realizar la resección hepática y se procedió la misma siempre y cuando fuese R0 globalmente curativa. En los casos de enfermedad extrahepática extraabdominal

(principalmente metástasis pulmonares) se valoró su resección de manera consensuada con el servicio de Cirugía Torácica, practicándose en primer lugar la resección hepática, seguida de la pulmonar a los 2-3 meses, tras 2-3 ciclos opcionales de QT adyuvante opcional a criterio del oncólogo, siempre y cuando ambas lesiones fuesen potencialmente resecables.

El tipo de incisión varía según la anatomía del enfermo y la preferencia del cirujano. Por norma general se realiza una laparotomía subcostal derecha (ampliada en algunos casos a la izquierda de la línea media del paciente o/y ampliada hacia el apéndice xifoides-incisión tipo "Mercedes"). Nuestro grupo también lleva a cabo la incisión en "J" descrita por Makuuchi. En todos los casos, durante la laparotomía o laparoscopia, antes de proceder a la resección hepática o/y colorrectal, se practicó una revisión cuidadosa de toda la cavidad abdominal. Tras la liberación y movilización hepática en función de las necesidades de la cirugía a realizar, se procedió la palpación y a la ecografía intraoperatoria del hígado con un ecógrafo Aloka ProSound Alpha 5<sup>®</sup>, con terminal en "T" de ecografía intraoperatoria con sonda multifrecuencia de 5 a 7.5 MHz y en este último año con un ecógrafo Flex Focus<sup>™</sup> 400 features Quantum Plus Technology<sup>™</sup> BK Medical<sup>®</sup>. La cirugía de las MH que realizamos en nuestro hospital se lleva a cabo atendiendo a los criterios anatómicos de Couinaud y del Comité Científico de la IHPBA que aprobó la clasificación de Brisbane<sup>67, 68</sup>. Para minimizar las pérdidas hemáticas, y a través del manejo anestésico, se mantiene una PVC <5 cm. H<sub>2</sub>O durante la sección del parénquima hepático; empleamos un bisturí ultrasónico Cavitron<sup>®</sup> CUSA Excel<sup>™</sup> 36 KHz Prim<sup>®</sup> S.A. Valleylab<sup>®</sup> y un sistema de sellado armónico Harmonic Focus<sup>®</sup> (Ethicon Endosurgery-Johnson and Johnson). Aunque no sistemáticamente, cuando el equipo quirúrgico consideró necesario, se realizaron técnicas de exclusión vascular hepática total sin clampaje de la vena cava inferior (maniobra de Pringle asociada o no a clampaje de venas suprahepáticas) de 15 minutos de duración alternando con periodos de desclampaje de 5 minutos. A elección del cirujano el/los pedículo/s portal/es y/o vena/s suprahepática/s se seccionan y se ligan manualmente o con endograpadora (Powered Endopath<sup>®</sup> Stapler Echelon Flex<sup>™</sup> 45 Compact Articulating Endoscopic Linear Cutter Reloads White 2.5 mm. 6 rows Ethicon Endosurgery-Johnson and Johnson).

Los pacientes ingresaron en la Unidad de Cuidados Intensivos de nuestro hospital cuando fue necesario, donde habitualmente permanecen unas 24-48 horas en función de su evolución. En el postoperatorio inmediato se controló la estabilidad hemodinámica del paciente, así como la dinámica respiratoria, y valoración y tratamiento del dolor postoperatorio a través de la administración de fármacos vía epidural o sistémica. Tras recibir el alta hospitalaria, todos los pacientes son derivados al servicio de Oncología de nuestro hospital para valoración de tratamiento adyuvante. Salvo excepciones, los regímenes administrados en adyuvancia estuvieron basados en Oxaliplatino: FOLFOX o XELOX.

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

Todos los pacientes en los que se detectó una recidiva metastásica hepática tratable fueron sistemáticamente reevaluados por el comité multidisciplinar ya descrito. Tras el diagnóstico de una recidiva hepática se indicó una segunda resección, siempre que fuera técnicamente posible la extirpación completa, se conservase un VHR funcional suficiente y se hubiera descartado la presencia de enfermedad extrahepática irresecable mediante TC torácica y abdominopélvica. Cualquier tipo de recidiva considerada resecable se intervino quirúrgicamente. En los casos en los que se consideró imposible efectuar una segunda resección de la recidiva hepática, y en algunos pacientes con enfermedad multinodular bilobar, se indicó la destrucción local mediante RF. Nuestro grupo no indica la administración de RF cuando las MH miden >35 mm, hay más de 5 lesiones, en presencia de enfermedad extrahepática y localización a menos de 1 cm. de un ducto biliar ó <4 mm de un pedículo vascular importante (arterial o/y venoso). En los casos de recidiva pulmonar con o sin recidiva hepática, la resecabilidad se discutió con el servicio de Cirugía Torácica en su sesión multidisciplinar.

### III.2.2.- METODOLOGÍA ESTADÍSTICA

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

Todos los resultados se han registrado en una ficha personal e introducidos en una base de datos creada con el programa estadístico Stata® (Statistics/Data Analysis versión 14.2; Serial Number: 301406250565) StataCorp® LLC 1985-2015 (Texas, USA).

#### A. FACTORES DEPENDIENTES DEL PACIENTE

1. **Edad** (años hasta la fecha de la hepatectomía)
2. **Sexo**
  - *Mujer: 0*
  - *Hombre: 1*
3. **Riesgo ASA**<sup>63, 64</sup>
  - *ASA I: 1*
  - *ASA II: 2*
  - *ASA III: 3*
  - *ASA IV: 4*

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

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

#### C. FACTORES DEPENDIENTES DE LAS METÁSTASIS HEPÁTICAS

1. **Sincronicidad de las MH con el CCR**
  - *No: 0*
  - *Sí: 1*
2. **Localización**
  - *Unilateral: 0*
  - *Bilateral: 1*
3. **CEA al diagnóstico (ng/ml)**
4. **QT neoadyuvante prehepatectomía**
  - *No: 0*
  - *Sí: 1*

Se consideran metástasis sincrónicas aquellas que están presentes en el momento del diagnóstico del CCR o las que aparecen hasta los 3 meses siguientes. Las metástasis diagnosticadas a partir de los 3 meses desde el diagnóstico de CCR se consideran metacrónicas<sup>65, 66</sup>.

#### **D. FACTORES DEPENDIENTES DE LA RESECCIÓN HEPÁTICA**

- 1. Número de segmentos resecados**
- 2. Transfusión intra/postoperatoria de concentrados de hematies**
  - No: 0
  - Sí: 1

La cirugía de las MH que realizamos en nuestro hospital se lleva a cabo atendiendo a los criterios anatómicos de Couinaud y del Comité Científico de la IHPBA que aprobó la clasificación de Brisbane<sup>67, 68</sup>. Se considera hepatectomía menor cuando se resecan menos de 3 segmentos hepáticos, y hepatectomía mayor cuando se resecan 3 o más segmentos hepáticos<sup>69</sup>.

#### **E. FACTORES DEPENDIENTES DEL SEGUIMIENTO**

- 1. Complicaciones postoperatorias**
  - No: 0
  - Sí: 1
- 2. Mortalidad postoperatoria**
  - No: 0
  - Sí: 1
- 3. Estancia media (días)**
- 4. QT adyuvante posthepatectomía**
  - No: 0
  - Sí: 1
- 5. Supervivencia global y libre de enfermedad**
  - No: 0
  - Sí: 1
- 6. Supervivencia global y libre de enfermedad**
  - No: 0
  - Sí: 1

Consideramos complicaciones postoperatorias a aquellas acontecidas durante los 90 días siguientes a la realización de la primera hepatectomía<sup>25</sup> y definidas por la *Clasificación de Clavien y Dindo* en 2004<sup>70</sup> y 2009<sup>71</sup>.

La supervivencia se definió desde la fecha de la cirugía hepática hasta la de la última revisión clínica en consulta o el fallecimiento<sup>14-18, 23-25, 44, 72</sup>. Quedaron excluidos del análisis estadístico de supervivencia global y libre de enfermedad, los pacientes que fallecieron en el postoperatorio inmediato<sup>17, 72</sup>.

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<sup>14-18, 23-25, 44, 72</sup>.

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%. 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. Si la variable cuantitativa sigue una distribución “normal” (pvalor  $p > 0.05$ ) hemos utilizado como medida de tendencia central la media [X] y como medida de dispersión la desviación típica [DT]. Si la variable cuantitativa sigue una distribución no “normal” (pvalor  $p < 0.05$ ) hemos utilizado como medida de tendencia central la mediana [Me] y como medida de dispersión el recorrido intercuartílico [RI]. Para las variables cualitativas, se han calculado sus valores absolutos de frecuencias, así como sus porcentajes<sup>73, 74</sup>.

El análisis de Kaplan-Meier<sup>75, 76</sup> 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)<sup>75</sup>. Una vez que se tiene la tabla de vida con los intervalos, se obtiene la curva mediante los valores de la columna intervalo para el eje de las x, y los valores de supervivencia para el eje de las y<sup>75</sup>. La fórmula para calcularlo es compleja e implica álgebra matricial<sup>76</sup>, no obstante, casi todos los paquetes estadísticos como el que manejamos en el presente estudio, Stata<sup>®</sup> (Statistics/Data Analysis versión 14.2; Serial Number: 301406250565) StataCorp<sup>®</sup> LLC 1985-2015 (Texas, USA), incluyen esta función. Del mismo modo, en el análisis de supervivencia a largo plazo el programa estadístico tuvo en cuenta que todos los pacientes fallecieron por causas relacionadas con el cáncer<sup>77</sup>.

Como se ha comentado anteriormente, en nuestro caso ningún paciente se perdió en el durante el periodo de seguimiento definido en el estudio y hemos realizado 4 curvas Kaplan-Meier: 2 correspondientes a la muestra global (supervivencia actuarial y supervivencia libre de enfermedad) y otras 2 correspondientes a las supervivencias libre de enfermedad de las cohortes de pacientes R0 y R1.

Se ha asumido un nivel de significación  $\alpha$  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<sup>73, 74</sup> porque conjuga los riesgos antagónicos alfa y beta. Consideramos a los valores de probabilidad “ $p$ ” como estadísticamente significativos según un *pvalor*  $p < 0.05$ <sup>73, 74</sup>.

# RESULTADOS

**TABLA 2.- ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA (Muestra global, n=144 pacientes).**

		Muestra global
<b>Factores dependientes del paciente</b>		
Edad (años) (n=144)		144 (65.4±10.8)
Sexo (n=144)	Hombre	97 (67.4%)
	Mujer	47 (32.6%)
Riesgo ASA (n=144)	ASA 1-2	119 (82.6%)
	ASA 3-4	25 (17.4%)
<b>Factores dependientes del tumor primario CCR</b>		
Localización (n=144)	Colon	94 (65.3%)
	Recto	49 (34%)
	Colon y recto	1 (0.7%)
Estadíaje tumoral (n=144)	Estadio I-II	18 (12.5%)
	Estadio III-IV	125 (86.8%)
	Desconocido	1 (0.7%)
QT adyuvante postcolectomía (n=144)	No	94 (65.3%)
	Sí	50 (34.7%)
<b>Factores dependientes de las MH</b>		
Sincronicidad (n=144)	Sí	83 (57.6%)
	No	61 (42.4%)
Localización MH (n=144)	Unilateral	92 (63.9%)
	Bilateral	52 (36.1%)
CEA al diagnóstico (ng/ml) (n=144)		144 (14.7±3)*
QT neoadyuvante prehepatectomía (n=144)	No	101 (70.1%)
	Sí	43 (29.9%)
Nº segmentos resecados (n=144)	Hepatectomía menor (<3 segmentos)	97 (67.4%)
	Hepatectomía mayor (≥3 segmentos)	47 (32.6%)
Transfusión intraoperatoria (n=144)	No	103 (71.5%)
	Sí	39 (27.1%)
	Desconocido	2 (1.4%)
Mortalidad ingreso postoperatorio (Grado V de Clavien y Dindo) (n=144)	No	139 (96.5%)
	Sí	5 (3.5%)
Morbilidad ingreso postoperatorio (Grados I-IV de Clavien y Dindo) (n=144)	No	82 (56.9%)
	Sí	57 (39.6%)
Estancia Media (días) (n=139)		139 (8±3)*
Resección R0/R1 (n=144)	R0	104 (72.2%)
	R1	40 (27.8%)
<b>Factores dependientes del seguimiento</b>		
QT adyuvante posthepatectomía (n=139)	Sí	89 (64%)
	No	50 (36%)
Rehepatectomía (n=139)	No	104 (74.8%)
	Sí	35 (25.2%)

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

La muestra total incluye 144 pacientes, los cuales se distribuyen en dos grupos según la distancia tumoral al margen de resección. Del total de pacientes, 97 son hombres (67.4%) y 47 son mujeres (32.6%), con una edad media de  $65.4 \pm 10.8$  años. De ellos, 119 (82.6%) presentaban un riesgo ASA 1-2 y 25 (17.4%) un riesgo ASA 3-4. La localización más frecuente del tumor primario corresponde al colon (94 pacientes, 65.3%), de forma que en 49 casos (34%) el tumor primario se localizó en recto y 1 paciente (0.7%) presentó dos tumores sincrónicos en colon y en recto. Asimismo, se ha analizado el estadio tumoral de los pacientes en el momento del diagnóstico del CCR: 18 (12.5%) se encontraban en estadio I-II, 125 (86.8%) en estadio III-IV y en el caso de un paciente (0.7%) el estadio tumoral al diagnóstico nos ha sido imposible encontrarlo en la historia clínica. Respecto al tratamiento QT adyuvante tras la colectomía, 50 pacientes (34.7%) recibieron dicho tratamiento, mientras que en 94 pacientes (65.3%) no se administró QT adyuvante.

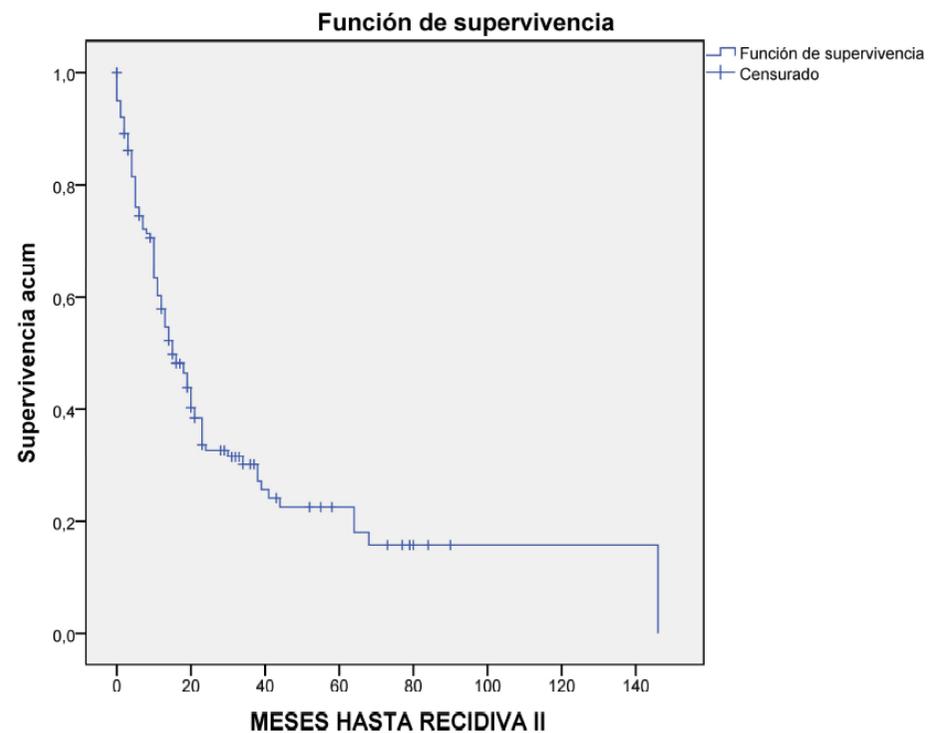
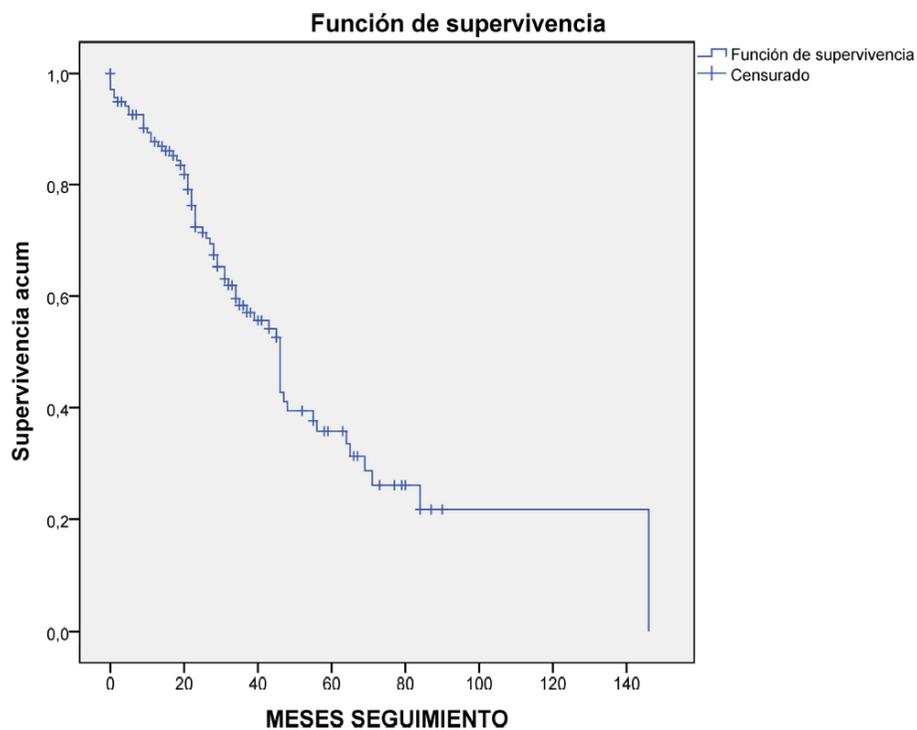
En 83 pacientes (57.6%) las MH fueron diagnosticadas de forma sincrónica con el tumor primario mientras que en 61 pacientes (42.4%) se diagnosticaron de forma metacrónica. Las MH tenían una distribución unilateral en 92 pacientes (63.9%) y una distribución bilateral en 52 pacientes (36.1%). La mediana del valor de CEA en nuestra serie fue de  $14.7 \pm 3$  ng/ml. Se administró QT neoadyuvante previa a la hepatectomía en 43 pacientes (29.9%) de forma que 101 pacientes (70.1%) no recibieron este tratamiento.

La intervención quirúrgica sobre las MH se ha clasificado como hepatectomía menor en 97 pacientes (67.4%). La hepatectomía mayor se llevó a cabo en 47 pacientes (32.6%). Durante esta intervención, 39 pacientes requirieron transfusión sanguínea, mientras que 103 pacientes no la requirieron. Se desconoce este dato en 2 pacientes (1.4%). Un total de 5 pacientes (3.5%) fallecieron tras la intervención quirúrgica (Clavien Dindo V), 57 pacientes (39.6%) presentaron complicaciones de menor o mayor gravedad (Clavien Dindo I-IV) y en 82 pacientes (56.9%) el postoperatorio transcurrió sin complicaciones significativas. La mediana de la estancia hospitalaria de los 139 pacientes que no fallecieron en el postoperatorio inmediato, fue de  $8 \pm 3$  días. 104 pacientes se incluyen en el grupo R0 y 40 en el grupo R1.

Se evaluó la administración de QT adyuvante posthepatectomía: 89 pacientes (64%) recibieron QT mientras que 50 pacientes (36%) no la recibieron. De los 139 pacientes que no fallecieron en el postoperatorio inmediato, 35 pacientes (25.2%) requirieron rehepatectomía y en 104 pacientes (74.8%) la intervención quirúrgica hepática fue única.

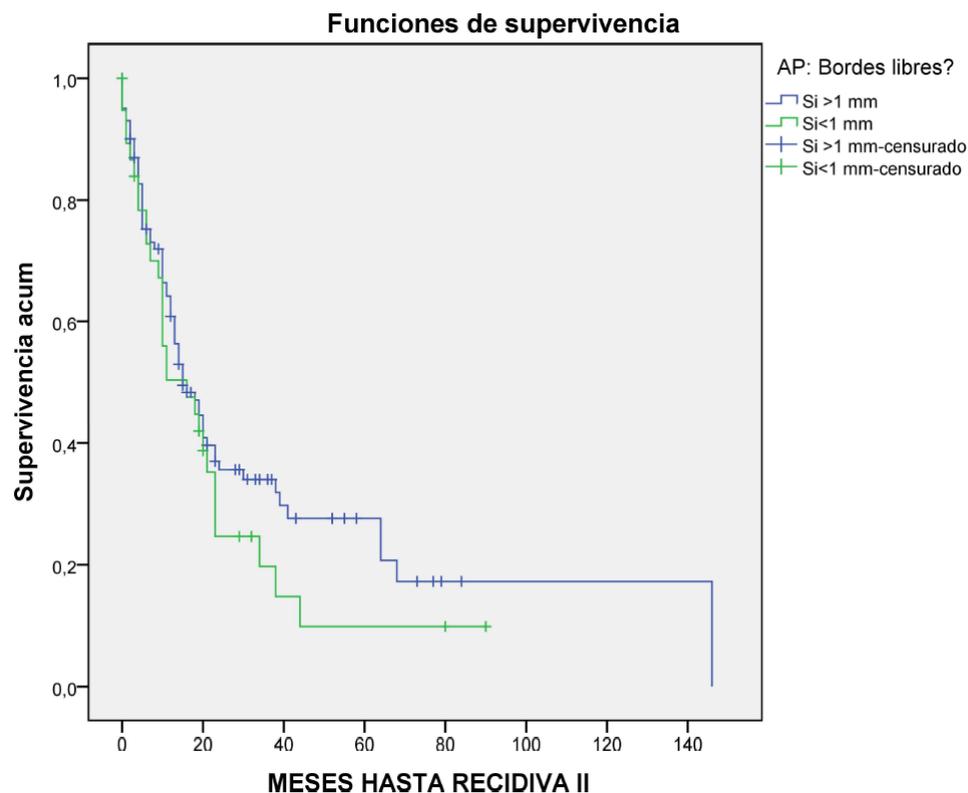
**TABLA 3.- CURVAS DE SUPERVIVENCIA O DE KAPLAN-MEIER DE LA MUESTRA GLOBAL (Supervivencia actuarial y supervivencia libre de enfermedad tras la hepatectomía a 1-3-5 años, n=139 pacientes)**

	Seguimiento Follow up (meses), X±DT	1 año, %	3 años, %	5 años, %
Supervivencia actuarial tras la hepatectomía (n=139)	60.41±6.13	87.8%	61.9%	35.8%
Supervivencia libre enfermedad tras la hepatectomía (n=139)	38.29±5.29	60.3%	31.5%	22.5%



**TABLA 4.- CURVAS DE SUPERVIVENCIA O DE KAPLAN-MEIER DE LAS COHORTES SEGÚN EL MARGEN DE RESECCIÓN (supervivencia libre de enfermedad tras la hepatectomía a 1-3-5 años, n=139 pacientes)**

	SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD				
	Seguimiento Follow up (meses), X±DT	1 año, %	3 años, %	5 años, %	p
<b>Resección (mm.) (n=139)</b>					
R0 ≥ 1 mm. (n=101)	41.52±6.61	64.1%	34%	27.6%	0.273
R1 < 1 mm. (n=38)	22.82±4.69	50.3%	24.6%	10%	



*Resultados obtenidos en los pacientes intervenidos con metástasis hepáticas de cáncer colorrectal.  
Influencia del margen de resección sobre la recurrencia tumoral*

La supervivencia actuarial de toda la serie a 1, 3 y 5 años fue 87.8%, 61.9% y 35.8% con una media de seguimiento de  $60.41 \pm 6.13$  meses. La supervivencia libre de enfermedad a 1, 3 y 5 años de toda la serie fue 60.3%, 31.5% y 22.5% con una media de seguimiento de  $38.29 \pm 5.29$  meses.

La supervivencia libre de enfermedad a 1, 3 y 5 años fue, según el tipo de resección, la siguiente: en la cohorte de resección R0 64.1%, 34% y 27.6% (a 1, 3 y 5 años respectivamente) con una media de seguimiento de  $41.52 \pm 6.61$  meses; en la cohorte de resección R1 50.3%, 24.6% y 10% (a 1, 3 y 5 años respectivamente) con una media de seguimiento de  $22.82 \pm 4.69$  meses. El análisis univariante no evidenció diferencias significativas en cuanto a supervivencia entre ambas cohortes ( $p=0.273$ ).

# DISCUSIÓN

En la actualidad, existe suficiente experiencia como para considerar a la resección hepática como el tratamiento de elección o gold standard, ya que es el único con capacidad de aumentar significativamente la supervivencia a largo plazo en pacientes con MHCCR e incluso conseguir su curación<sup>4-6, 10-22, 78, 79</sup>. Además, según la mayoría de los autores<sup>10-12, 14-18, 23-25, 78, 79</sup>, sólo un equipo multidisciplinar descartará la reseccabilidad de las MHCCR y en nuestro centro se realiza una reunión multidisciplinar semanal del comité de tumores del área HBP con integrantes de diferentes servicios del hospital. En este contexto, se han conseguido supervivencias globales (**SG**) a los 5 años de la cirugía de un 20-58% y unas supervivencias libre de enfermedad (**SLE**) a los 5 años del 17-35%<sup>4-6, 10-22, 78, 79</sup>. Las resecciones hepáticas presentan actualmente una **mortalidad** inferior al 5% y una **morbilidad** en torno al 20-30% en centros con casuística como es el nuestro<sup>4-6, 10-22, 78, 79</sup>.

Actualmente hay gran interés en el impacto que tienen la especialización y la agrupación de casos sobre los resultados quirúrgicos de ciertas afecciones y se ha preconizado la **centralización** de algunas patologías, entre ellas la cirugía hepática, en determinados centros<sup>78-81</sup>. El Hospital Clínico Universitario "Lozano Blesa" de Zaragoza es un hospital de referencia de tercer nivel que posee la experiencia y la infraestructura necesarias para realizar resecciones hepáticas cumpliendo los estándares establecidos<sup>10-12, 14-18, 23-25, 78, 79</sup>. En nuestra serie de 144 pacientes sometidos a resección, los resultados de supervivencia a largo plazo excluyendo los fallecidos en el postoperatorio inmediato a 90 días (Clavien-Dino V, 5 pacientes) han sido: **supervivencia actuarial general a 1, 3 y 5 años del 87.8%, 61.9% y 35.8% y supervivencia actuarial libre de enfermedad para los mismos períodos del 60.3%, 31.5% y 22.5% respectivamente**, lo que puede compararse de forma positiva con las series de pacientes de otros centros de referencia de cirugía hepática<sup>10-12, 14-18, 23-25, 78, 79</sup>. Estas cifras favorables de supervivencia junto con una **mortalidad del 3.5%**, cifra inferior al 5% considerada como aceptable en la mayoría de las series<sup>10-12, 14-18, 23-25, 78, 79</sup>, justifican en la actualidad un abordaje quirúrgico agresivo en nuestros pacientes con MHCCR y cumple los estándares de calidad actuales en términos de supervivencia y morbimortalidad en una unidad de referencia de cirugía hepática como la nuestra.

Si analizamos las series publicadas<sup>10-12, 14-18, 23-25, 78, 79</sup>, puede apreciarse que nuestra muestra presentaba pacientes con **factores de mal pronóstico**: pacientes con una edad media superior a 65 años, 86.8% de los pacientes presentaban enfermedad en estadios III-IV, con un 57.6% de sincronidad, un 36.1% con localización bilateral y un 32.6% de hepatectomías mayores. 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<sup>10-12, 14-18, 23-25, 78, 79</sup>. A pesar de que estos pacientes tienen a priori peor

pronóstico, hemos obtenido una supervivencia a 5 años en torno al 36% así como una mortalidad perioperatoria por debajo del 5% (3.5%), lo cual encaja con nuestra política de indicación de resección siguiendo criterios ampliados. Con el fin de aumentar el número de pacientes que se beneficiarían del tratamiento quirúrgico, nuestro grupo multidisciplinar, en consonancia con otros centros<sup>10-12, 14-18, 23-25, 78, 79</sup>, ha realizado a lo largo de la última década un cambio en los criterios clásicos de selección de los pacientes con MHCCR, evolucionando hacia unos criterios menos restrictivos y más ampliados con el objetivo de rescatar y convertir en resecables algunas lesiones que inicialmente no lo eran. La ampliación de los criterios de resecabilidad para las MHCCR basados en un enfoque más agresivo que combina entre otras la cirugía con la QT neoadyuvante a la hepatectomía (29.9% en nuestra serie), QT coadyuvante al colon y a la hepatectomía (34.7% y 36%, respectivamente en nuestra serie), técnicas de destrucción local, técnicas de oclusión portal, 32.6% de hepatectomías mayores, pacientes con edad más avanzada (en nuestro trabajo la edad media fue de 65.4 años) y mayor rescate de los pacientes con rehepatectomías (25.2% de los pacientes) y resección de la enfermedad extrahepática, nos ha permitido aumentar el número de pacientes candidatos a cirugía.

Nuestra cifra de **morbilidad postoperatoria del 39.6%** está en consonancia con la de otros grupos, sin embargo, ha sido superior a la obtenida por otros autores<sup>10-12, 14-18, 23-25</sup>. Esto puede deberse al hecho de que en nuestro estudio hemos considerado un periodo de 90 días tras la resección hepática para asumir las complicaciones como del postoperatorio inmediato mientras que otros autores<sup>10-12, 14-18, 23-25</sup> consideran un periodo inferior, pudiéndose subestimar la importancia de esta cirugía. Un posible sesgo de nuestro estudio podría ser la propia estratificación de las complicaciones postoperatorias en función de la clasificación de Clavien y Dindo<sup>70, 71</sup> dado que es una clasificación rigurosa, hasta tal punto que considera como complicaciones grados I y II, a aquellas que condicionan un cambio en el seguimiento postoperatorio normal sin necesidad de tratamientos quirúrgicos, endoscópicos e intervencionismo radiológico pudiendo requerir de tratamiento farmacológico (incluida la transfusión sanguínea). Sin embargo, pensamos que esta forma de clasificación permite la unificación de criterios entre grupos y es bastante precisa ya que se basa en las consecuencias terapéuticas derivadas de la complicación. Existen grupos como el Truant et al<sup>82</sup> que lo han utilizado en sus trabajos de cirugía hepática y márgenes R1.

Nuestro servicio carece de protocolo de rehabilitación multimodal<sup>83</sup> por lo que la **estancia media** de nuestros pacientes (en torno a 8 días) está por encima de la publicada por otras series<sup>84</sup>. La introducción del método clínico de rehabilitación multimodal perioperatorio<sup>83</sup> en el manejo de los pacientes con MHCCR podría suponer diferentes ventajas como: disminución del ayuno y alteraciones hidroelectrolíticas; limitación del uso de antibióticos (evitando traslocación bacteriana); utilización de medias neumáticas de compresión en quirófano y planta y movilización precoz del paciente (prevención de enfermedad tromboembólica); limitación del uso de sondas nasogástricas y/o urinarias; inicio precoz de tolerancia oral (prevención de delirium o desorientación postoperatoria); colocación de catéter epidural y restricción del uso de opioides (prevención del íleo postoperatorio); y finalmente, podría traducirse en una menor tasa de complicaciones postoperatorias y de supervivencia a largo plazo. Nuestro grupo tiene en mente desarrollar en un futuro un programa de rehabilitación multimodal en los pacientes intervenidos de MHCCR.

Dado que la resección hepática es el único tratamiento disponible con intención potencialmente curativa, avalados por los resultados de otros grupos<sup>4-6, 10-22, 78, 79</sup>, consideramos la opción de realizar una hepatectomía en cualquier paciente (sin contraindicación para una cirugía mayor por comorbilidad asociada) en el que sea posible extirpar toda la enfermedad neoplásica respetando suficiente volumen/reserva funcional del parénquima hepático remanente. Aunque a priori los equipos quirúrgicos pretendamos llevar a cabo una resección R0 (márgenes libres) tras la cirugía el patólogo puede informarnos de que la resección ha sido finalmente **R1 (márgenes microscópicamente invadidos)**. En algunos de estos estudios<sup>32</sup> no se observaron diferencias significativas en cuanto a la recurrencia entre las resecciones R0 y R1 pero aún está por determinar la verdadera influencia de la **QT moderna** basada en regímenes de Irinotecan, Oxaliplatino y anticuerpos monoclonales (Bevacizumab, Cetuximab y Panitumumab). En este contexto, hemos intentado también aportar nuestra experiencia en el tratamiento quirúrgico de las MHCCR evaluando la influencia de la afectación microscópica del margen tumoral sobre la recurrencia tumoral en los pacientes con MHCCR intervenidos bajo criterios ampliados y dentro de un periodo en el que se ha utilizado desde el inicio una QT moderna.

Autores como Figueras et al<sup>38</sup> consideran que el margen de resección es el factor pronóstico más importante sobre el cual el cirujano es capaz de actuar, sobre todo con la ayuda de la ecografía intraoperatoria. Durante muchos años se ha considerado como gold estándar un margen de resección  $>1$  cm<sup>86</sup>. No obstante, con el aumento del número de resecciones hepáticas cada vez más complejas (proximidad de las MH a estructuras biliares o vasculares, multinodularidad, etc.), especialmente tras conseguir la disminución del tamaño de las lesiones con la administración de QT neoadyuvante, ha aumentado la necesidad de obtener márgenes negativos aunque sean mínimos<sup>78, 79, 82, 86, 87</sup>.

La descripción del mínimo margen de resección respecto del borde de avance tumoral medido en milímetros, es una constante dentro del estudio histológico de la literatura actual<sup>4-6, 10-22</sup>. El problema consiste en definir desde un punto de vista oncológico cuál es el **mínimo margen requerido**<sup>4-6, 10-22</sup>.

Son muchos los estudios que hoy en día han obtenido resultados a largo plazo comparables a los de los pacientes con margen mayor a 1 cm. tomando como referencia una distancia menor, sin modificación significativa en las cifras de supervivencia global ni en las de recurrencia<sup>6, 31, 86, 88</sup>. En un metaanálisis realizado por Cucchetti et al<sup>86</sup> sobre 2823 pacientes (11 estudios observacionales) en 2012, un margen de resección por debajo de 1 cm influyó directamente sobre la SLE de los pacientes y más aún en pacientes con

metástasis múltiples y sincrónicas. Elias et al<sup>46</sup> determinaron como márgenes positivos aquellos con afectación tumoral a menos de 2 mm del borde de resección y con una distancia superior 3 mm obtuvieron mejor cifra de supervivencia y menor riesgo de recidiva. Konopke et al<sup>34</sup> también consideraron una distancia de 3 mm. Kokudo et al<sup>47</sup> relacionaron el riesgo de recidiva con la misma distancia (<2 mm.) y obtuvieron una recurrencia en el margen de resección del 13% cuando el borde fue <2 mm, del 2.8% con 2-4 mm y del 0% cuando fue >5 mm. Sin embargo, Pawlik et al<sup>89</sup> en 2005 mostraron que con margen de resección negativo mínimo de 1 mm, a distancias de 1-4 mm, 5-9 mm o más de 1 cm. se obtenían cifras de supervivencia y recurrencia similares. Posteriormente otros autores (Hamady et al<sup>31</sup>, 2014; Martí et al<sup>44</sup>, 2010; Vandeweyer et al<sup>40</sup>, 2009; Bodingbauer et al<sup>37</sup>, 2007; Welsh et al<sup>41</sup> y de Haas et al<sup>26</sup>, en 2008), también han determinado como margen negativo la distancia mínima de 1 mm, por lo que nosotros hemos tomado también como referencia esta cifra definiendo la resección R1 como aquella en la que se mostraba presencia microscópica de tumor en el estudio histológico en un margen de resección inferior a 1 mm.

En el presente estudio la cirugía obtuvo un **índice de resecciones R1** del 27.8%, cifra concordante con la de Eveno et al<sup>29</sup> (26.7%), Tranchart et al<sup>90</sup> (23%) y Truant et al<sup>82</sup> (21.6%), e inferior a la obtenida en otras series como la de Haas et al<sup>26</sup> (46.3%).

En nuestra serie hemos obtenido una supervivencia libre de enfermedad a 1, 3 y 5 años en la cohorte de resección R0 del 64.1%, 34% y 27.6% y en la **cohorte de resección R1 del 50.3%, 24.6% y 10%** respectivamente, sin que el análisis univariante mostrase diferencias significativas entre ambas cohortes ( $p=0.273$ ). Nosotros, a diferencia del grupo del Paul Brousse<sup>26</sup> y del grupo de Wray et al<sup>45</sup>, no hemos evidenciado una menor supervivencia libre de enfermedad y el margen R1 no se ha confirmado en nuestra serie como un factor pronóstico de mayor índice de recurrencia al igual que en otras series como la de Figueras et al<sup>38</sup>, Vandeweyer et al<sup>40</sup>, Hamady et al<sup>85</sup> y Muratore et al<sup>32</sup>. En el trabajo del grupo francés (de Haas et al<sup>26</sup>) el porcentaje de pacientes libres de enfermedad a los 5 años (20%) es superior al obtenido en el presente trabajo. Del mismo modo que nuestros resultados son sensiblemente inferiores a los de otros grupos como el australiano de Vandeweyer et al<sup>40</sup> (17%), Truant et al<sup>82</sup> (15.2%), Wray et al<sup>45</sup> (16%) y Wakai et al<sup>91</sup> (19%) pero estos dos últimos autores<sup>45, 91</sup> consideraron 1 cm como límite, lo que hace que nuestros resultados tengan aún más valor.

Nuestro trabajo presenta otras diferencias metodológicas con de Haas et al<sup>26</sup> que debemos destacar. Aunque en nuestra serie no hay ningún paciente con resección R2, no hemos excluido de nuestro estudio a los pacientes con tratamiento local adicional y presencia

de enfermedad extrahepática potencialmente resecable como sí realizó el grupo del hospital Paul Brousse<sup>25</sup>, lo que hace que nuestros resultados tengan un mayor valor.

Salvo excepciones, nuestro centro tiene la misma política que el grupo francés<sup>25</sup> y se administra **QT adyuvante** a los pacientes con resección R1. Este hecho, puede haber contribuido a que el margen invadido en nuestra serie no se haya confirmado como un factor pronóstico sobre la supervivencia libre de enfermedad de nuestros pacientes al igual que en otros centros. Dos publicaciones recientes<sup>92, 93</sup> han expuesto que el uso de QT perioperatoria disminuye la recurrencia y alarga la supervivencia. Viganò et al<sup>94</sup> y De Jong et al<sup>95</sup> han mostrado resultados en la misma línea. Para Truant et al<sup>82</sup> la respuesta a la QT neoadyuvante ayuda a conseguir márgenes aunque sean más estrechos y el uso combinado de QT adyuvante a la hepatectomía puede ayudar a disminuir los depósitos residuales tumorales en el margen (micrometástasis). Estamos de acuerdo con este grupo en que la QT perioperatoria debe ser la norma en pacientes con enfermedad más avanzada<sup>82</sup>.

No obstante, hasta la **identificación de factores biológicos inherentes al propio tumor** que hoy por hoy se desconocen, esta actitud parece la correcta a la vista de los resultados en el presente trabajo. Estamos de acuerdo con otros autores como Hamady et al<sup>31</sup> (2014), Siriwardana et al<sup>96</sup> (2016) y Truant et al<sup>82</sup> (2015) en la necesidad de hallar marcadores biológicos e inmunohistoquímicos que complementen a los clínico-patológicos (incluido el margen de resección) y que permitan dar una orientación respecto a la agresividad biológica tumoral como ha expuesto el grupo italiano de Muratore et al<sup>32</sup>. Para Truant et al<sup>82</sup> el tamaño de las MH, el número de MH y la sincronidad con el CCR fueron factores que reflejaron una peor biología tumoral en su serie con independencia de haber recibido neoadyuvancia o de haber obtenido un margen R1.

Tanto de Haas et al<sup>26</sup> como Bodingbauer et al<sup>37</sup> observaron que un margen de resección positivo se asoció con un mayor riesgo de **recurrencia intrahepática** pero no en el margen quirúrgico de resección. Para Truant et al<sup>82</sup> el 40% de las recurrencias hepáticas no fueron en el mismo margen de resección, sin embargo, Pawlik et al<sup>89</sup>, Hamady et al<sup>31</sup> sí obtuvieron un mayor índice de recurrencia en el margen de resección de los pacientes con resección R1. Nuestro trabajo presenta la limitación de que sólo hemos determinado la tasa de recurrencia bruta (hepática y extrahepática) y no hemos estudiado otros patrones de recurrencia estudiados por otros grupos<sup>85, 89, 97</sup> por lo que desconocemos el porcentaje de recurrencia en el propio borde de resección (al igual que en la serie de Vandeweyer et al<sup>40</sup>).

En consonancia con otros centros como el Paul Brousse<sup>25</sup>, **la imposibilidad técnica para realizar una cirugía radical con márgenes adecuados durante la resección de las MH (R1) no la consideramos una contraindicación formal** para la cirugía siempre y cuando la resección macroscópica de las MH sea completa y no implique una resección R2<sup>25, 40</sup>. La justificación para esta actitud se basa en diferentes razones. Primero, un aspecto de carácter técnico analizado por diferentes autores<sup>25, 34, 37, 39, 86</sup> es que la resección hepática se lleva a cabo utilizando un elemento de disección (bisturí ultrasónico-Cavitron® CUSA Excel™, bisturí armónico-Ultracision®, etc.) y/o un sistema de coagulación que puede ser convencional y que volatiliza y coagula el tejido hepático adyacente a las MH durante la transección y brinda un margen complementario sobre la superficie de sección de 1-2 mm según algunos grupos como Pawlik et al<sup>89</sup> y de 5 mm según otros autores como Bodingbauer et al<sup>37</sup>. Por tanto, esta idea enlaza con la de algunos autores como Martí et al<sup>44</sup> que destacan el concepto de que el margen verdaderamente importante es el que queda en el paciente y no en la pieza de resección, aunque es este último el que se objetiva por el estudio del patólogo.

Segundo, con la administración de protocolos de QT neoadyuvante cada vez más efectivos se puede reducir la proporción de MH que desarrollen micrometástasis<sup>25, 38, 47</sup>.

Tercero, a pesar de que nuestros resultados muestran una recurrencia importante a los 5 años de la primera hepatectomía, la supervivencia en los pacientes con margen R1 del 23% a 5 años no difiere significativamente de la de los casos R0 (23% vs 44%,  $p=0.118$ , datos no mostrados), y además el planteamiento de la administración de QT aislada si se contraindica la cirugía, es una opción únicamente paliativa con una supervivencia media de 4.5-21 meses tras el diagnóstico<sup>98-102</sup>. El que hayamos conseguido rescatar para una segunda hepatectomía (rehepatectomía) al 25.2% de los pacientes de la presente serie también puede haber influido en estos buenos resultados<sup>87</sup>. Los resultados de nuestro estudio al igual que los de Vandeweyer et al<sup>40</sup>, confirman que los pacientes con resección R1 presentan una recurrencia solapable a la de los pacientes con resección R0, y parecen considerar como razonable nuestra actitud quirúrgica agresiva de combinar la cirugía con QT tanto neoadyuvante como adyuvante a la hepatectomía<sup>25, 45</sup>.

Cuarto, hay una limitación respecto al análisis histológico presente en nuestro estudio y en otros<sup>38</sup> que debemos puntualizar y es que la friabilidad del hígado a veces provoca la rotura de la pieza de resección generando una dificultad añadida para medir el margen<sup>38</sup>.

Nuestro estudio, al igual que los de otros autores, tiene varias **limitaciones** por lo que los resultados aportados hay que interpretarlos con cierta cautela por diversas razones. Primero, al realizar un análisis retrospectivo es posible que se hayan producido algunas limitaciones explicados tanto por la propia naturaleza del estudio como porque las cohortes de pacientes no se compararon entre sí al mismo tiempo. El realizar un estudio randomizado-aleatorizado en base a obtener márgenes R0/R1 conllevaría una carga ética que lo haría inviable.

Segundo, nuestro trabajo como el de otros ha sido unicéntrico y a pesar de que plantea una muestra de 144 pacientes, nuestro trabajo presenta un número de pacientes limitado si nos comparamos con algunos estudios de la literatura y hace que la generalización de nuestros resultados (validez externa) esté en cierta forma sesgada. Para minimizar estos sesgos, en el futuro sería interesante la elaboración de estudios prospectivos, multicéntricos y con mayor número de pacientes para poder extrapolar los resultados obtenidos a otros centros hospitalarios.

Tercero, la centralización de esta patología en centros de referencia de cirugía hepática como el nuestro, tiene que cobrar cada vez más importancia porque como exponen Yan et al<sup>103</sup> y Van der Pool et al<sup>104</sup>, todavía existe un grupo no cuantificado de pacientes con lesiones múltiples, bilobares o poco diferenciadas que no se derivan a los centros de referencia y se orientan hacia una QT paliativa.

# **CONCLUSIONES**

- 1.- El tratamiento quirúrgico actual que se lleva a cabo en nuestra Unidad de Cirugía Hepatobiliopancreática es una técnica factible y segura, y que respeta los estándares de calidad actuales en base a los resultados a corto plazo (morbilidad y mortalidad postoperatoria) y a largo plazo (supervivencia global y libre de enfermedad).
  
- 2.- Los pacientes con factores de mal pronóstico de nuestro estudio (edad superior a 65 años, CCR en estadios III-IV, sincronicidad, localización bilateral de las MH y número de hepatectomías mayores) no son inferiores a los de otras series y, en la mayoría de los casos, se superponen a los datos publicados en la literatura.
  
- 3.- En nuestra serie de pacientes intervenidos con metástasis hepáticas de cáncer colorrectal la supervivencia libre de enfermedad no ha variado significativamente en función de la afectación microscópica del margen tumoral.
  
- 4.- La ampliación de los criterios de reseabilidad para las MHCCR basados en un enfoque cada vez más agresivo en el Comité Multidisciplinar de Tumores de nuestro hospital, ha permitido aumentar el número de pacientes candidatos a cirugía que es el gold estándar.

# **BIBLIOGRAFÍA**

1. Jemal A, Bray F, Center M, Ferlay J, Ward E, Forman D. *Global Cancer Statistics*. CA Cancer J Clin. 2011; 61: 69-90.
2. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. *Global Cancer Statistics, 2012*. Cancer Society. CA Cancer J Clin. 2015; 65: 87-108.
3. Red Española de Registros de Cáncer: REDECAN. [Consultado en Enero, 2018]. Disponible en: <http://redecana.org/es/index.cfm>
4. Molina Villaverde R, Jiménez Gordo A, López Gómez M, Álvarez-Mon Soto M. *Cáncer colorrectal*. Medicine. 2017; 12: 1911-18.
5. Capussotti L. *Surgical treatment of colorectal liver metastases*. Capussotti L, editor; Italia: Springer-Verlag. 2011. ISBN: 978-88-470-1808-2.
6. Pawlik T, Schulick R, Choti M. *Expanding Criteria for Resectability of Colorectal Liver Metastases*. The Oncologist. 2008; 13: 51-64.
7. Way L, Schorrock TR. *Intestino Grueso*. En: *Diagnóstico y tratamiento quirúrgicos*. Way L, editor; México DF: El Manual Moderno. 1989. 8ª edición. p. 564-606. ISBN: 0-8385-1415-4.
8. Gallot D. *Colectomía a cielo abierto para el cáncer del colon derecho y colectomías por vía abierta en el tratamiento de los cánceres del colon descendente, ilíaco y transverso*. En: *EM Consulte. Técnicas quirúrgicas-Aparato digestivo*. Elsevier Masson SAS. 2006. Tomo 2: E-40-570. ISBN-13: 9782842991227.
9. Schwartz S, Fischer J, Spencer F, Galloway A, Shires G. *Colon, Recto y Ano*. En: *Schwartz Principios de Cirugía*. Schwartz S, Fischer J, Spencer F, Galloway A, Shires G, editores; McGraw-Hill. 1999. 7ª edición. Cap. 26: p. 1416-31. ISBN: 0-07-054256-2.
10. Figueras J. *Metástasis hepáticas masivas de carcinoma colorrectal*. Cir Esp. 2005; 77: 313-4.
11. 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.
12. Torras J, Figueras J. *Metástasis hepáticas de carcinoma colorrectal*. Cir Esp. 2003; 73: 68-73.
13. Unidad de Cirugía Hepatobiliopancreática y Trasplante hepático. *Guía Clínica para el tratamiento quirúrgico de las metástasis hepáticas del carcinoma colorrectal*. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza; 2015.
14. 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.
15. 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.
16. Robles R, Marín C, Fernández JA, Ramírez P. *Hacia la mortalidad cero en las resecciones hepáticas. Presentación de 200 casos consecutivos*. Cir Esp. 2005; 78: 19-27.

17. Marín C, Robles R, Pérez D, López A. *Factores pronósticos tras resección hepática de metástasis hepáticas de cáncer colorrectal*. Cir Esp. 2009; 85: 32-9.
18. Figueras J, Torras J, Martí-Rague J, Valls C, Ramos E, Navarro M. *Resección quirúrgica de las metástasis hepáticas de carcinoma colorrectal. Tratamiento de las recidivas*. Cir Esp. 2004; 76: 292-9.
19. Adam R, Hoti E, Bredt LC. *Estrategias oncoquirúrgicas en el cáncer hepático metastático*. Cir Esp. 2011; 89: 10-19.
20. 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.
21. Fusai G, Davidson BR. *Strategies to increase the resectability of liver metastases from colorectal cancer*. Dig Surg. 2003; 20: 481-496.
22. Adam R, Lucidi V, Bismuth H. *Hepatic colorectal metastases: Methods of improving resectability*. Surg Clin N Am. 2004; 84: 659-71.
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. 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.
26. de Haas R, Wicherts D, Flores E, Azoulay D, Castaing D, Adam R. *R1 Resection by Necessity for Colorectal Liver Metastases*. Ann Surg. 2008; 126: 269-80.
27. Poultsides G, Schulick R, Pawlik T. *Hepatic resection for colorectal metastases: the impact of surgical margin status on outcome*. HPB. 2010; 12: 43-9.
28. Ayez N, Lalmahomed Z, Eggermont A, Ijzermans J, de Jonge J, van Montfort K. *Outcome of Microscopic Incomplete Resection (R1) of Colorectal Liver Metastases in the Era of Neoadjuvant Chemotherapy*. Ann Surg Oncol. 2011; 19: 1618-27.
29. Eveno C, Karoui M, Gayat E, Luciani A, Auriault M, Kluger M. *Liver resection for colorectal liver metastases with perioperative chemotherapy: oncological results of R1 resections*. HPB. 2013; 15: 359-64.
30. Sasaki K, Margonis GA, Andreatos N, Wilson A, Weiss M, Wolfgang C, Sergentanis TN, Polychronidis G, He J, Pawlik TM. *Prognostic impact of margin status in liver resections for colorectal metastases after bevacizumab*. Br J Surg. 2017; 104: 926-35.
31. Hamady ZZ, Lodge JP, Welsh FK, Toogood GJ, White A, John T, Rees M. *One-millimeter cancer-free margin is curative for colorectal liver metastases: a propensity score case-match approach*. Ann Surg. 2014; 259: 543-8.

32. Muratore A, Ribero D, Zimmitti G, Mellano A, Langella S, Capussotti L. *Resection margin and recurrence-free survival after liver resection of colorectal metastases*. *Ann Surg Oncol*. 2010; 17: 1324-9.
33. Rajaganeshan R, Prasad R, Guillou PJ, Scott N, Poston G, Jayne DG. *Expression patterns of hypoxic markers at the invasive margin of colorectal cancers and liver metastases*. *Eur J Surg Oncol*. 2009; 35: 1286-94.
34. Konopke R, Kersting S, Makowiec F, Gassmann P, Kuhlisch E, Senninger N, Hopt U, Saeger HD. *Resection of colorectal liver metastases: is a resection margin of 3 mm enough? : a multicenter analysis of the GAST Study Group*. *World J Surg*. 2008; 32: 2047-56.
35. Bedi MM, Ramesh H. *Impact of margin width on outcome after resection of colorectal liver metastases*. *Ann Surg*. 2008; 247: 905-6.
36. Nuzzo G, Giuliante F, Ardito F, Vellone M, Giovannini I, Federico B, Vecchio FM. *Influence of surgical margin on type of recurrence after liver resection for colorectal metastases: a single-center experience*. *Surgery*. 2008; 143: 384-93.
37. Bodingbauer M, Tamandl D, Schmid K, Plank C, Schima W, Gruenberger T. *Size of surgical margin does not influence recurrence rates after curative liver resection for colorectal cancer liver metastases*. *Br J Surg*. 2007; 94: 1133-8.
38. Figueras J, Burdio F, Ramos E, Torras J, Llado L, Lopez-Ben S, Codina-Barreras A, Mojal S. *Effect of subcentimeter nonpositive resection margin on hepatic recurrence in patients undergoing hepatectomy for colorectal liver metastases. Evidences from 663 liver resections*. *Ann Oncol*. 2007; 18: 1190-5.
39. Busquets J, Pelaez N, Alonso S, Grande L. *The study of cavitationally ultrasonically aspirated material during surgery for colorectal liver metastases as a new concept in resection margin*. *Ann Surg*. 2006; 244: 634-5.
40. 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.
41. 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.
42. Nuzzo G, Giuliante F, Ardito F, Vellone M, Giovannini I, Federico B, Vecchio FM. *Influence of surgical margin on type of recurrence after liver resection for colorectal metastases: A single-center experience*. *Surgery*. 2008; 143: 384-93.
43. 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.
44. 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.

45. Wray CJ, Lowy AM, Matthews JB, James LE, Mammen JM, Choe KA, Hanto DW. *Intraoperative margin resection for colorectal liver metastases*. J Surg Educ. 2007; 64: 150-7.
46. Elias D, Cavalcanti A, Sabourin J, Pignon I, Ducreux M. *Results of 136 Curative hepatectomies with safety margin less than 10 mm for colorectal metastases*. J Surg Oncol 1998; 69: 88-93.
47. Kokudo N, Miki Y, Sugai S, Yanagisawa A. *Genetic and histological assessment of surgical margins in resected liver metastases from colorectal carcinoma: minimum surgical margins for successful resection*. Arch Surg. 2002; 137: 833-40.
48. Margonis GA, Sergentanis TN, Ntanasis-Stathopoulos I, Andreatos N, Tzanninis IG, Sasaki K, Psaltopoulou T, Wang J, Buettner S, Papalois AE, He J, Wolfgang CL, Pawlik TM, Weiss MJ. *Impact of Surgical Margin Width on Recurrence and Overall Survival Following R0 Hepatic Resection of Colorectal Metastases: A Systematic Review and Meta-analysis*. Ann Surg. 2017 Nov 16. doi: 10.1097/SLA.0000000000002552. [Epub ahead of print]
49. Laurent C, Adam JP, Denost Q, Smith D, Saric J, Chiche L. *Significance of R1 Resection for Advanced Colorectal Liver Metastases in the Era of Modern Effective Chemotherapy*. World J Surg. 2016; 40: 1191-9.
50. Adam R, Wicherts DA, de Haas RJ, Aloia T, Lévi F, Paule B, Guettier C, Kunstlinger F, Delvart V, Azoulay D, Castaing D. *Complete pathologic response after preoperative chemotherapy for colorectal liver metastases: myth or reality?* J Clin Oncol. 2008; 26: 1635-41.
51. Poultsides GA, Bao F, Servais EL, Hernandez-Boussard T, DeMatteo RP, Allen PJ, Fong Y, Kemeny NE, Saltz LB, Klimstra DS, Jarnagin WR, Shia J, D'Angelica MI. *Pathologic response to preoperative chemotherapy in colorectal liver metastases: fibrosis, not necrosis, predicts outcome*. Ann Surg Oncol. 2012; 19: 2797-804.
52. Blazer DG 3rd, Kishi Y, Maru DM, Kopetz S, Chun YS, Overman MJ, Fogelman D, Eng C, Chang DZ, Wang H, Zorzi D, Ribero D, Ellis LM, Glover KY, Wolff RA, Curley SA, Abdalla EK, Vauthey JN. *Pathologic response to preoperative chemotherapy: a new outcome end point after resection of hepatic colorectal metastases*. J Clin Oncol. 2008; 26: 5344-51.
53. Rajaganeshan R, Prasad R, Guillou PJ, Poston G, Scott N, Jayne DG. *The role of hypoxia in recurrence following resection of Dukes' B colorectal cancer*. Int J Colorectal Dis. 2008; 23: 1049-55.
54. 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.
55. Maru DM, Kopetz S, Boonsirikamchai P, Agarwal A, Chun YS, Wang H, Abdalla EK, Kaur H, Charnsangavej C, Vauthey JN, Loyer EM. *Tumor thickness at the tumor-normal interface: a novel pathologic indicator of chemotherapy response in hepatic colorectal metastases*. Am J Surg Pathol. 2010; 34: 1287-94.
56. Borrego-Estella VM, Hörndler-Argarate C, Molinos-Arruebo I, Ramia-Angel JM, Esarte-Muníaín 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.

57. Abengózar M, Fernández-Aceñero MJ, Chaves S, Celdrán A. *Prognostic utility of tumor thickness at the tumor-normal interface in chemotherapy-treated hepatic colorectal metastasis*. *Pathol Res Pract*. 2012; 208: 235-9.
58. Rubbia-Brandt L, Giostra E, Brezault C, Roth AD, Andres A, Audard V, Sartoretti P, Dousset B, Majno PE, Soubrane O, Chaussade S, Mentha G, Terris B. *Importance of histological tumor response assessment in predicting the outcome in patients with colorectal liver metastases treated with neo-adjuvant chemotherapy followed by liver surgery*. *Ann Oncol*. 2007; 18: 299-304.
59. Chan G, Hassanain M, Chaudhury P, Vrochides D, Neville A, Cesari M, Kavan P, Marcus V, Metrakos P. *Pathological response grade of colorectal liver metastases treated with neoadjuvant chemotherapy*. *HPB (Oxford)*. 2010; 12: 277-84.
60. Klinger M, Tamandl D, Eipeldauer S, Hacker S, Herberger B, Kaczirek K, Dorfmeister M, Gruenberger B, Gruenberger T. *Bevacizumab improves pathological response of colorectal cancer liver metastases treated with XELOX/FOLFOX*. *Ann Surg Oncol*. 2010; 17: 2059-65.
61. Gervaz P, Rubbia-Brandt L, Andres A, Majno P, Roth A, Morel P, Mentha G. *Neoadjuvant chemotherapy in patients with stage IV colorectal cancer: a comparison of histological response in liver metastases, primary tumors, and regional lymph nodes*. *Ann Surg Oncol*. 2010; 17: 2714-9.
62. Figueras J, Ramos E, López-Ben S, Torras J, Albiol M, Llado L, González HD, Rafecas A. *Surgical treatment of liver metastases from colorectal carcinoma in elderly patients. When is it worthwhile?* *Clin Transl Oncol*. 2007; 9: 392-400.
63. Keats AS. *The ASA classification of physical status, a recapitulation*. *Anesthesiology*. 1978; 49: 233-6.
64. Fitz-Henry J. *The ASA classification and peri-operative risk*. *Ann R Coll Surg Engl*. 2011; 93: 185-7.
65. Capussotti L, Viganò 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.
66. 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.
67. *IHPBA Brisbane 2000 Terminology of Liver anatomy and resections*. *HPB*. 2000; 2: 333-9.
68. Couniaud C. *Le foie. Études anatomiques et chirurgicales*. París: Masson, 1957. Citado por: McClusky III DA, Skandalakis LJ, Colborn GL, Skandalakis JE. *Hepatic surgery and hepatic surgical anatomy: historical partners in progress*. *World J Surg*. 1997; 21: 330-42.
69. Capussotti L, Ferrero A, Viganò L et al. *Major liver resections synchronous with colorectal surgery*. *Ann Surg Oncol*. 2007; 14: 195-201.

70. 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.
71. 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.
72. 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.
73. Colton T et al. *Estadística en Medicina*. Brown, editor; Barcelona: Ediciones Masson-Salvat. 1995. ISBN: 978-84-8227-016-6.
74. Council of Biology Editors. *Guía para autores, editores y revisores en el campo de la medicina y la biología*. Style Manual Committee, editors. Barcelona: Salvat, 1987. ISBN: 0-521-47154-0.
75. Kaplan EL, Meier P. *Non parametric estimation from incomplete observations*. J Am Stat Assoc. 1958; 53: 457-81.
76. Breslow NE. *Covariance analysis of censored survival data*. Biometrics. 1974; 30: 89-99.
77. 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.
78. Molinos-Arruebo I. *Surgical treatment of patients with colorectal liver metastases in a third level hospital. Study of the survival prognostic factors*. University of Zaragoza Editions. 2013, 31. ISSN: 2254-7606. ISBN-10: 84-697-0170-3. ISBN-13: 978-84-697-0170-6.
79. Saudí-Moro S. *New clinical and histological prognostic factors in the study of colorectal liver metastases*. University of Zaragoza Editions. 2013, 92. ISSN: 2254-7606. ISBN-10: 84-695-8821-4. ISBN-13: 978-84-695-8821-5.
80. Botea F, Ionescu M, Braşoveanu V, Hrehoreţ D, Alexandrescu S, Grigorie M, Stanciulea O, Nicolaescu D, Tomescu D, Droc G, Ungureanu D, Fota R, Croitoru A, Gheorghe L, Gheorghe C, Lupescu I, Grasu M, Boroş M, Dumitru R, Toma M, Herlea V, Popescu I. *Liver Resections in a High-Volume Center: From Standard Procedures to Extreme Surgery and Ultrasound-guided Resections*. Chirurgia (Bucur). 2017; 112: 259-77.
81. Eppsteiner RW, Csikesz NG, Simons JP, Tseng JF, Shah SA. *High volume and outcome after liver resection: surgeon or center?* J Gastrointest Surg. 2008; 12: 1709-16.
82. Truant S, Séquier C, Leteurtre E, Boleslawski E, Elamrani M, Huet G, Duhamel A, Hebban M, Pruvot FR. *Tumour biology of colorectal liver metastasis is a more important factor in survival than surgical margin clearance in the era of modern chemotherapy regimens*. HPB (Oxford). 2015; 17: 176-84.
83. Kehlet H, Dahl JB. *Anaesthesia, surgery and challenges in postoperative recovery*. Lancet. 2003; 362: 1921-8.

84. Ahmed EA, Montalti R, Nicolini D, Vincenzi P, Coletta M, Vecchi A, Mocchegiani F, Vivarelli M. *Fast track program in liver resection: a PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis*. *Medicine (Baltimore)*. 2016; 95: e4154.
85. Hamady ZZ, Cameron IC, Wyatt J et al. *Resection margin in patients undergoing hepatectomy for colorectal liver metastasis: a critical appraisal of the 1cm rule*. *Eur J Surg Oncol*. 2006; 32: 557-63.
86. Cucchetti A, Ercolani G, Cescon M, Bigonzi E, Peri E, Ravaioli M, Pinna AD. *Impact of subcentimeter margin on outcome after hepatic resection for colorectal metastases: a meta-regression approach*. *Surgery*. 2012; 151: 691-9.
87. Adam R, Bismouth H, Castaing D et al. *Repeat hepatectomy for colorectal liver metastases*. *Ann Surg*. 1997; 225: 51-62.
88. Liu W, Sun Y, Zhang L, Xing BC. *Negative surgical margin improved long-term survival of colorectal cancer liver metastases after hepatic resection: a systematic review and meta-analysis*. *Int J Colorectal Dis*. 2015; 30: 1365-73.
89. 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.
90. Tranchart H, Chirica M, Faron M et al. *Prognostic impact of positive surgical margins after resection of colorectal cancer liver metastases: reappraisal in the era of modern chemotherapy*. *World J Surg*. 2013; 37: 2647-54.
91. Wakai T, Shirai Y, Sakata J, Valera VA, Korita PV, Akazawa K et al. *Appraisal of 1cm hepatectomy margins for intrahepatic micrometastases in patients with colorectal carcinoma liver metastasis*. *Ann Surg Oncol*. 2008; 15: 2472-81.
92. Hill CR, Chagpar RB, Callender GG, Brown RE, Gilbert JE, Martin RC, 2nd et al. *Recurrence following hepatectomy for metastatic colorectal cancer: development of a model that predicts patterns of recurrence and survival*. *Ann Surg Oncol*. 2011; 19: 139-44.
93. D'Angelica M, Kornprat P, Gonen M, DeMatteo RP, Fong Y, Blumgart LH et al. *Effect on outcome of recurrence patterns after hepatectomy for colorectal metastases*. *Ann Surg Oncol*. 2011; 18:1096-1103.
94. Viganò L, Russolillo N, Ferrero A, Langella S, Sperti E, Capussotti L. *Evolution of long-term outcome of liver resection for colorectal metastases: analysis of actual 5-year survival rates over two decades*. *Ann Surg Oncol*. 2012; 19: 2035-44.
95. de Jong MC, Pulitano C, Ribero D, Strub J, Mentha G, Schulick RD et al. *Rates and patterns of recurrence following curative intent surgery for colorectal liver metastasis: an international multi-institutional analysis of 1669 patients*. *Ann Surg*. 2009; 250: 440-8.
96. Siriwardana PN, Luong TV, Watkins J, Turley H, Ghazaley M, Gatter K, Harris AL, Hochhauser D, Davidson BR. *Biological and Prognostic Significance of the Morphological Types and Vascular Patterns in Colorectal Liver Metastases (CRLM): Looking Beyond the Tumor Margin*. *Medicine (Baltimore)*. 2016; 95: e2924.

97. 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.
98. 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.
99. Adam R, Wicherts DA, de Haas RJ, Ciaccio 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.
100. Chua TC, Saxena A, Liauw W, Kokandi A, Morris DL. *Systematic review of randomized and nonrandomized trials of the clinical response and outcomes of neoadjuvant systemic chemotherapy for resectable colorectal liver metastases*. Ann Surg Oncol. 2010; 17: 492-501.
101. 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.
102. Gruenberger B, Scheithauer W, Punzengruber R, Zielinski C, Tamandl D, Gruenberger T. *Importance of response to neoadjuvant chemotherapy in potentially curable colorectal cancer liver metastases*. BMC Cancer. 2008; 8: 120.
103. 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.
104. van der Pool AE, de Wilt JH, Lalmahomed ZS, Eggermont AM, Ijzermans JN, Verhoef C. *Optimizing the outcome of surgery in patients with rectal cancer and synchronous liver metastases*. Br J Surg. 2010; 97: 383-90.