

Carlos Eduardo Paradisi Chacón

Correlación radio-patológica de
criterios morfológicos en la
valoración de metástasis
hepáticas de adenocarcinoma de
colon

Departamento
Pediatria, Radiología y Medicina Física

Director/es
Sarría Octavio de Toledo, Luis
Horndler Argarete, Carlos

<http://zaguan.unizar.es/collection/Tesis>



Universidad
Zaragoza

Tesis Doctoral

**CORRELACIÓN RADIO-PATOLÓGICA DE
CRITERIOS MORFOLÓGICOS EN LA VALORACIÓN
DE METÁSTASIS HEPÁTICAS DE
ADENOCARCINOMA DE COLON**

Autor

Carlos Eduardo Paradisi Chacón

Director/es

Sarría Octavio de Toledo, Luis
Horndler Argarete, Carlos

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA

Pediatría, Radiología y Medicina Física

2014

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA, RADIOLOGÍA
Y MEDICINA FÍSICA



TESIS DOCTORAL

“CORRELACIÓN RADIO-PATOLÓGICA DE CRITERIOS
MORFOLÓGICOS EN LA VALORACIÓN DE METÁSTASIS
HEPÁTICAS DE ADENOCARCINOMA DE COLON”

CARLOS EDUARDO PARADISI CHACÓN

Zaragoza – España

2014

El Doctor D. Luis Sarría Octavio de Toledo, Facultativo Especialista de Área del Servicio de Radiodiagnóstico del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza y Profesor Asociado del Departamento de Pediatría, Radiología y Medicina Física de la Facultad de Medicina de la Universidad de Zaragoza

CERTIFICA:

Que el presente trabajo, titulado: “Correlación Radio-Patológica de Criterios Morfológicos en la Valoración de Metástasis Hepáticas de Adenocarcinoma de Colon” de D. Carlos Eduardo Paradisi Chacón, se ha realizado bajo mi dirección en el Departamento de Pediatría, Radiología y Medicina Física de la Facultad de Medicina de la Universidad de Zaragoza, planteando unos objetivos adecuados e innovadores, desarrollando una metodología científica correcta y que concluye con resultados de indudable interés.

Por todo ello, considero que se encuentra en condición óptima para su presentación y defensa pública ante un Tribunal para optar al Grado de Doctor, cumpliendo todos los requisitos y criterios de calidad científica.

Y para que así conste y obre los efectos oportunos, firmo la presente en Zaragoza, septiembre de dos mil catorce.

Prof. Dr. D. Luis Sarría Octavio de Toledo
Director de la Tesis Doctoral

El Doctor D. Carlos Hörndler Argarate, Facultativo Especialista de Área del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza

CERTIFICA:

Que el presente trabajo, titulado: “Correlación Radio-Patológica de Criterios Morfológicos en la Valoración de Metástasis Hepáticas de Adenocarcinoma de Colon” de D. Carlos Eduardo Paradisi Chacón, se ha realizado bajo mi dirección en el Departamento de Pediatría, Radiología y Medicina Física de la Facultad de Medicina de la Universidad de Zaragoza, planteando unos objetivos adecuados e innovadores, desarrollando una metodología científica correcta y que concluye con resultados de indudable interés.

Por todo ello, considero que se encuentra en condición óptima para su presentación y defensa pública ante un Tribunal para optar al Grado de Doctor, cumpliendo todos los requisitos y criterios de calidad científica.

Y para que así conste y obre los efectos oportunos, firmo la presente en Zaragoza, septiembre de dos mil catorce.

Dr. D. Carlos Hörndler Argarate
Director de la Tesis Doctoral

A mi familia

Quiero manifestar mi más sincero agradecimiento a todas las personas que con su apoyo y colaboración permitieron la consecución de este proyecto.

Al Doctor D. Luis Sarría Octavio de Toledo, director de esta Tesis Doctoral y mi Tutor durante el período de Residencia en el Hospital Universitario Miguel Servet. Gracias por la docencia, orientación y apoyo brindados en todos los proyectos científicos y formativos que hemos compartido.

Al Doctor D. Carlos Hörndler Argarate, director de esta Tesis Doctoral, que por su experiencia, su confianza, su estímulo y gran capacidad de trabajo, ha sido el impulsor de este trabajo.

Al Doctor D. Alejandro Serrablo Requejo, Jefe de la Sección de Cirugía Hepatobiliopancreática del Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo del Hospital Universitario Miguel Servet. Gracias por la confianza y el apoyo brindado. Sin su trabajo este estudio no habría sido posible.

Al Doctor D. Ramiro Álvarez Alegret, Jefe del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Universitario Miguel Servet. Gracias por apoyar y secundar incondicionalmente cada nuevo proyecto que le proponen.

A los Doctores D. Vicente Borrego Estella y D. Sef Saudí Moro, mis predecesores en esta línea de investigación. Gracias por vuestra ayuda e impulso y sobre todo, gracias por vuestra amistad.

Al Doctor D. Esteban Jiménez Ayllón, Jefe del Servicio de Radiodiagnóstico del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa y al Doctor D. Lucio Villavieja Atance, Jefe emérito del mencionado Servicio, gracias por la oportunidad que me han brindado y la confianza que han depositado en mí.

A mis compañeros del Servicio de Radiodiagnóstico del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, gracias por acogerme y por compartir conmigo el día a día de trabajo. A los Doctores D^a. María José Gimeno Peribáñez, D^a. Blanca

Madariaga Ruiz, D. Ignacio Ariño Galve y D. José Luis De Benito Arévalo, gracias por los consejos y la ayuda brindada a lo largo de estos años.

A los Doctores D. Ricardo Gómez Pereda, D. Carlos Lample Lacasa y D. Luis Humberto Ros Mendoza, sucesivos Jefes del Servicio de Radiodiagnóstico del Hospital Universitario Miguel Servet, al igual que a los Tutores y demás Facultativos del Servicio, gracias por las vivencias y enseñanzas recibidas a lo largo de la Residencia. A los Doctores D. Ramón Galbe Sada, D^a. M^a Teresa Marcuello Peña, D^a. Elena Martínez Mombila y D^a Raquel Larrosa López, gracias por guiar mis primeros pasos en el mundo de la radiología abdominal y digestiva. Al Doctor D. José María Artigas Martín, gracias por la orientación brindada en los albores y preámbulos de la Tesis.

A mis actuales Médicos Internos Residentes en el Servicio de Radiodiagnóstico del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, gracias por permitirme aprender de vosotros a la vez que modestamente contribuyo en vuestra formación.

Agradecimiento especial merecen todos nuestros pacientes y sus familias, que con su dolor, sus temores, sus angustias y sus alegrías son el objeto fundamental de nuestro trabajo, nuestro estudio y nuestro avance.

A mi familia, gracias por el apoyo, comprensión y paciencia infinita. A mi padre, Doctor D. Carlos Eduardo Paradisi Barrios, gracias por haber sido el mejor y más rico ejemplo humano y profesional que se pueda imaginar. A mi madre, D^a Gloria María Chacón Romero, sin cuyo tesón e impulso no habría llegado hasta aquí. A mis hermanas, María Isabel e Isabel Cristina, por la paciencia y por siempre estar allí. A Manuel y María Divina Oliveira Álvarez, así como también a los hermanos Giménez Lombar, porque han sido mi familia lejos de mi país y de mi hogar.

Finalmente, a la Divina Providencia por el maravilloso regalo de la vida y el libre albedrío.

ÍNDICE

ÍNDICE	1
ABREVIATURAS	7
RESUMEN	10
CAPÍTULO I.- INTRODUCCIÓN	14
I.1.- CÁNCER COLORRECTAL	15
I.1.1.- EPIDEMIOLOGÍA	
I.1.2.- FACTORES DE RIESGO	
I.1.2.1.- La edad	
I.1.2.2.- Antecedentes personales de poliposis adenomatosa	
I.1.2.3.- Enfermedad inflamatoria intestinal (EII)	
I.1.2.4.- Factores genéticos, historia familiar de cáncer colorrectal y poliposis adenomatosa familiar (PAF)	
I.1.2.5.- Poliposis serrada	
I.1.2.6.- Hábitos alimentarios y de vida	
I.2.- DISEMINACIÓN A DISTANCIA DEL CÁNCER COLORRECTAL	23
I.2.1.- CLASIFICACIÓN DE LAS METÁSTASIS HEPÁTICAS	
I.3.- ABORDAJE DIAGNÓSTICO DE LAS METÁSTASIS HEPÁTICAS DE CÁNCER COLORRECTAL	24
I.4.- ABORDAJE TERAPÉUTICO DE LAS METÁSTASIS HEPÁTICAS DE CÁNCER COLORRECTAL	26
I.5.- ABORDAJE RADIOLÓGICO DE LAS METÁSTASIS HEPÁTICAS DE CÁNCER COLORRECTAL	27
I.5.1.- TÉCNICAS DE IMAGEN DISPONIBLES EN LA VALORACIÓN DE MHCCR	
I.5.1.1.- Radiología simple	
I.5.1.2.- Ecografía abdominal preoperatoria	
I.5.1.3.- Ecografía abdominal con contraste – CEUS	
I.5.1.4.- Tomografía axial computada (TAC)	

I.5.1.5.- Tomografía por emisión de positrones (PET)	
I.5.1.6.- Resonancia magnética (RM)	
I.6.- VALORACIÓN DE LA RESPUESTA TERAPÉUTICA	35
I.6.1.- VALORACIÓN MORFOLÓGICA DE LA RESPUESTA	
I.6.2.- RESPUESTA HISTOLÓGICA TUMORAL	
I.6.3.- CORRELACIÓN RADIO-PATOLÓGICA	
CAPÍTULO II.- PROBLEMA – HIPÓTESIS	42
II.1.- PROBLEMA	43
II.2.- HIPÓTESIS	44
CAPÍTULO III.- OBJETIVOS	45
III.1.- OBJETIVO GENERAL	46
III.2.- OBJETIVOS ESPECÍFICOS	46
CAPÍTULO IV.- MATERIAL Y MÉTODOS	47
IV.1.- MATERIAL	48
IV.1.1.- POBLACIÓN DE ESTUDIO	
IV.1.2.- ESPACIO GEOGRÁFICO	
IV.1.3.- DURACIÓN Y ÁMBITO DEL ESTUDIO	
IV.1.4.- RECOGIDA DE DATOS	
IV.1.5.- CRITERIOS DE INCLUSIÓN	
IV.1.6.- CONSIDERACIONES ÉTICAS	
IV.2.- MÉTODOS	51
IV.2.1.- METODOLOGÍA RADIOLÓGICA	
IV.2.2.- METODOLOGÍA HISTOPATOLÓGICA	
IV.2.3.- METODOLOGÍA ESTADÍSTICA	
IV.2.3.1.- Variables estudiadas. Codificación de datos	
IV.2.3.1.1.- DATOS IDENTIFICATIVOS Y DEMOGRÁFICOS	

IV.2.3.1.2.- DATOS RADIOLÓGICOS DE LAS LESIONES ESTUDIADAS	
IV.2.3.1.3.- DATOS HISTOPATOLÓGICOS DE LAS METÁSTASIS	
IV.2.3.2.- Estudio Estadístico	
IV.2.3.2.1- Análisis Descriptivo	
IV.2.3.2.2- Análisis Inferencial	
IV.2.4.- METODOLOGÍA INFORMÁTICA	
IV.2.4.1.- Hardware	
IV.2.4.2.- Software	
IV.2.4.2.1- Texto	
IV.2.4.2.2- Estadística y Gráficos	
CAPÍTULO V.- RESULTADOS	60
V.1.- ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA	61
V.1.1.- DATOS DEMOGRÁFICOS	
V.1.1.1.- Total de casos incluidos	
V.1.1.2.- Distribución por sexo y edad	
V.1.2.- VARIABLES RADIOLÓGICAS	
V.1.2.1- Estimación radiológica del tamaño de la lesión (mm)	
V.1.2.2.- Segmento hepático de localización de la lesión, según estimación radiológica	
V.1.2.3.- Valor medio de atenuación (ROI) de la lesión	
V.1.2.4.- Contorno de la lesión, según valoración radiológica	
V.1.2.5.- Presencia de anillo de realce periférico	
V.1.2.6.- Grosor del anillo de realce periférico	
V.1.3.- VARIABLES HISTOLÓGICAS	
V.1.3.1.- Número de metástasis reseçadas	
V.1.3.2.- Diámetro máximo de la metástasis dominante – valoración histológica	
V.1.3.3.- Mínimo margen de resección tumoral	
V.1.3.4.- Necrosis tumoral	
V.1.3.5.- Fibrosis tumoral	
V.1.3.6.- Características del margen tumoral, según anatomía patológica	
V.1.3.7.- Presencia de pseudocápsula fibrosa	
V.1.3.8.- Tipo histológico	
V.1.3.9.- Patrón vascular	

V.1.3.10.- Casquete tumoral viable en la periferia lesional	
V.2.- ESTADÍSTICA INFERENCIAL	75
V.2.1.- TAMAÑO DE LA LESIÓN	
V.2.1.1.- Estimación radiológica del tamaño de la lesión (mm) vs. diámetro máximo de la metástasis dominante – valoración histológica (mm)	
V.2.2.- VALOR DE ATENUACIÓN DE LA LESIÓN	
V.2.2.1.- Valor medio de atenuación (ROI) de la lesión vs. necrosis tumoral	
V.2.2.2.- Valor medio de atenuación (ROI) de la lesión vs. fibrosis tumoral	
V.2.2.3.- Valor medio de atenuación (ROI) de la lesión vs. respuesta histológica (porcentaje de necrosis + fibrosis tumoral)	
V.2.2.4.- Valor medio de atenuación (ROI) de la lesión vs. tipo histológico	
V.2.3.- CONTORNO DE LA LESIÓN	
V.2.3.1.- Contorno de la lesión, según valoración radiológica vs. necrosis tumoral	
V.2.3.2.- Contorno de la lesión, según valoración radiológica vs. fibrosis tumoral	
V.2.3.3.- Contorno de la lesión, según valoración radiológica vs. margen tumoral, según anatomía patológica	
V.2.3.4.- Contorno de la lesión, según valoración radiológica vs. patrón vascular	
V.2.3.5.- Contorno de la lesión, según valoración radiológica vs. presencia de pseudocápsula fibrosa	
V.2.4.- ANILLO DE REALCE PERIFÉRICO	
V.2.4.1.- Anillo de realce periférico vs. fibrosis tumoral	
V.2.4.2.- Anillo de realce periférico vs. necrosis tumoral	
V.2.4.3.- Anillo de realce periférico vs. patrón vascular	
V.2.4.4.- Anillo de realce periférico vs. presencia de pseudocápsula fibrosa	
V.2.4.5.- Anillo de realce periférico vs. margen tumoral, según anatomía patológica	
CAPÍTULO VI.- DISCUSIÓN	91
VI.1.- SOBRE EL MATERIAL Y EL MÉTODO	92
VI.2.- SOBRE LOS RESULTADOS	97
VI.2.1- DEL COEFICIENTE DE ATENUACIÓN TUMORAL	
VI.2.2- DEL CONTORNO TUMORAL	

CAPÍTULO VII.- CONCLUSIONES	106
CAPÍTULO VIII.- BIBLIOGRAFÍA	108
CAPÍTULO IX.- ANEXOS	121

ABREVIATURAS

>/≥/≤	Mayor/Mayor o igual/Menor/Menor o igual
ADC	Coeficiente de Difusión Aparente
AJCC	American Joint Committee on Cancer
CC	Cáncer de Colon
CR	Cáncer de Recto
CCR	Cáncer Colorrectal
CEA	Antígeno Carcinoembrionario
CEUS	Contrast Enhanced Ultrasound
CHC	Carcinoma Hepatocelular
CCRHNP	Cáncer Colorrectal Hereditario No Poliposo
DT	Desviación Típica
DFS/SLE	Disease Free Survival / Superv. Libre de Enfermedad
DWI	Diffusion Weighted Image
EASL	European Association for the Study of the Liver
EE	Enfermedad Estable
EGFR	Receptor del factor de crecimiento epidérmico
EII	Enfermedad Inflamatoria Intestinal
EP	Enfermedad Progresiva
EE.UU.	Estados Unidos
FDG / 18F-FDG	2-18-F-fluoro-2-desoxiglucosa
FDG-PET	Tomografía por emisión de positrones con 2-18-FDG
Gd	Gadolinio
HCC	Hepatocarcinoma
HR	Hazard Ratio
HSC	Células Estelares Hepáticas
I.C.	Intervalo de Confianza
IMS	Inestabilidad de Microsatélites
LHD	Lóbulo Hepático Derecho
LHI	Lóbulo Hepático Izquierdo
LOE	Lesión Ocupante de Espacio
Me	Mediana
MH	Metástasis Hepáticas
MHz	Megahercios
MHCCR	Metástasis Hepáticas de Cáncer Colorrectal

NCI	National Cancer Institute
NHC	Número de Historia Clínica
OMS	Organización Mundial de la Salud
OR	Odds Ratio
p	p-valor (Log Rank Test)
PAF	Poliposis Adenomatosa Familiar
PCR	Proteína C Reactiva
PET	Tomografía por Emisión de Positrones
PFA	Paraformaldehido
PET-TC	Tomografía por Emisión de Positrones – Tomografía Computarizada
PERCIST	PET Response Criteria in Solid Tumors
PRG	Pathological Response Grade
QT	Quimioterapia
RC	Respuesta Completa
RECIST	Response Evaluation Criteria In Solid Tumours
RHC	Respuesta Histopatológica Completa
RM	Resonancia Magnética
RP	Respuesta Parcial
RR	Riesgo Relativo
RT	Radioterapia
ROI	Region of Interest
SUV	Standard Uptake Value
TAC	Tomografía Axial Computarizada
TC	Tomografía Computada
TCMD	Tomografía Computada Multidetector
TNI	Tumor Normal Interface
TNM	Tamaño tumoral (<i>Tumor</i>), Ganglios (<i>Nodes</i>), Metástasis (<i>Metastases</i>)
TRG	Tumoral Regression Grading
UH	Unidades Hounsfield
VGFR	Receptor del factor de crecimiento endotelial vascular
VPN	Valor Predictivo Negativo
VPP	Valor Predictivo Positivo
WHO	World Health Organization
X	Media

RESUMEN

El cáncer colorrectal (CCR) es una de las neoplasias más comunes en el mundo occidental, habiendo aumentado su incidencia durante las últimas décadas. En España es la segunda causa de muerte por cáncer en la población general, solamente superada por el cáncer de pulmón. Cerca del 50% de las metástasis a distancia del CCR se encuentran exclusivamente en el hígado y dos tercios de los pacientes con CCR diseminado fallecen a consecuencia de las metástasis hepáticas.

La evaluación de la respuesta al tratamiento oncológico es una tarea crucial que comparten hoy en día radiólogos y patólogos. La respuesta histológica a la terapia preoperatoria ha demostrado ser un factor predictivo de la supervivencia en los pacientes con tumores sólidos. Una evaluación radiológica confiable, reproducible y de aplicación universal es fundamental en el abordaje del CCR, tanto en la valoración diagnóstica y de extensión de la enfermedad como en la respuesta al tratamiento, ya que dicha respuesta proporciona información pronóstica de gran importancia. Clásicamente la respuesta al tratamiento en las metástasis hepáticas de CCR ha sido evaluada mediante la variación radiológica del tamaño tumoral, no obstante el advenimiento de nuevos fármacos quimioterápicos con predominio de la actividad citostática sobre la citotóxica ha significado que la sola medición de la reducción del tamaño tumoral no sea suficiente, dado que no estima la necrosis o la fibrosis tumoral secundaria al tratamiento. Además, la determinación del porcentaje de células tumorales viables en el seno de la metástasis analizada puede considerarse un factor pronóstico en la supervivencia.

Dada la amplia disponibilidad de la TAC en la práctica clínica habitual, aunado a las mejoras en la resolución de las imágenes introducidas por la tecnología multidetector y la capacidad de cuantificación de los valores de atenuación en las estructuras estudiadas, nos hemos propuesto determinar el grado de correlación entre los parámetros de caracterización histomorfológica y

los hallazgos morfodensitométricos objetivables por TAC en las metástasis hepáticas de adenocarcinoma de colon, en lo relativo a la posible correlación radiológica con los fenómenos histopatológicos de desvitalización de las lesiones, concretamente en forma de necrosis o fibrosis y la morfología de la interfase tumor/parénquima hepático.

Para ello hemos realizamos un estudio retrospectivo de carácter descriptivo, respecto a los parámetros radio-patológicos de una base de datos de 150 pacientes intervenidos de hepatectomía con intención curativa por parte de la Unidad de Cirugía Hepatobiliopancreática del Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza. Los casos debían disponer de imágenes de TAC que valorasen la presencia, extensión y características morfológicas de las metástasis hepáticas. De los 150 casos disponibles, sólo 60 pacientes cumplieron con los criterios de inclusión en el estudio. Se observó una distribución por sexo de 57% hombres (34/60) y 43% de mujeres (26/60), con una media de edad de $64,4 \pm 10,2$ años.

Hemos demostrado una asociación negativa entre los valores de atenuación tumoral y la respuesta histológica, interpretada como la suma de los porcentajes de necrosis y fibrosis ($-0,256$ con $p = 0,05$), tal que los valores de atenuación disminuyen a mayor respuesta histológica. Respecto a la celularidad viable, mayormente observable en la periferia tumoral, hemos demostrado asociación estadística entre el Anillo de Hiperrealce Periférico (equivalente radiológico al Casquete Tumoral o Tumor Normal Interface – TNI) y la respuesta histológica estimada mediante los porcentajes de necrosis y fibrosis tumoral, tal que los valores de fibrosis tumoral son mayores en los casos con ausencia de anillo de hiperrealce, mientras que la necrosis tumoral es mayor en los casos con presencia del mencionado anillo (p valor de $0,038$ y $0,007$ respectivamente). Si se considera la respuesta histológica de predominio fibroso como un indicador de

buen pronóstico, nuestros resultados abren la posibilidad de sugerir la valoración del anillo de hiperrealce periférico como un indicador pronóstico prequirúrgico.

No hemos demostrado correlación radio-patológica en lo referente a las determinaciones de los contornos y márgenes tumorales, en concreto, la estimación radiológica del contorno (liso vs. irregular) con respecto a la presencia de pseudocápsula fibrosa ($p = 0,173$); la valoración histológica del margen tumoral (infiltrante vs. expansivo) respecto a la estimación radiológica del contorno (liso vs. irregular) ($p = 0,144$); el patrón vascular (hipóxico vs. no hipóxico) frente a la estimación radiológica del contorno (liso vs. irregular) ($\chi^2=0,356$) y frente a la presencia de anillo de hiperrealce periférico ($\chi^2=1,000$); o la estimación histológica del margen tumoral (infiltrante vs. expansivo) con respecto a la presencia de anillo de hiperrealce periférico ($\chi^2=0,301$). Tampoco hemos demostrado asociación estadística entre la valoración radiológica del contorno tumoral (liso vs. irregular) y los porcentajes de necrosis ($\chi^2=0,389$) o fibrosis ($\chi^2=1,000$).

En conclusión, la tomografía axial computada (TAC) proporciona información valiosa en la valoración prequirúrgica y de respuesta al tratamiento en las metástasis hepáticas de adenocarcinoma de colon, con correlación radio-patológica en lo relativo a parámetros macroscópicos y de variaciones densitométricas relacionadas con la respuesta histopatológica. Los patrones de respuesta histopatológica considerados como porcentajes de fibrosis y necrosis tumoral guardan asociación estadística con respecto a la atenuación global objetivada por TAC, y la presencia de Anillo de Hiperrealce Periférico (equivalente radiológico del Casquete Tumoral) se asocia a respuestas histológicas de predominio necrótico, mientras que su ausencia guarda relación con respuestas histológicas de tipo fibroso, de mejor pronóstico. En tal sentido, se propone el estudio del Anillo de Hiperrealce Periférico como un indicador radiológico pronóstico, de utilidad prequirúrgica.

I.- INTRODUCCIÓN

I.1.- CÁNCER COLORRECTAL

El cáncer colorrectal (CCR) es la neoplasia más frecuente del tubo digestivo¹ y a nivel mundial es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad relacionadas con el cáncer.

I.1.1.- EPIDEMIOLOGÍA

Si se excluye al melanoma, el CCR es la tercera neoplasia más diagnosticada (con una incidencia del 9%) en ambos sexos en Norte América y Europa, tras los tumores de próstata y pulmón.¹⁻³ En España se encuentra en el tercer lugar considerando ambos sexos, por detrás de los tumores de mama y próstata, con una incidencia anual cercana a los 30 casos por cada 100.000 habitantes.⁴ Asimismo es la segunda causa de muerte por cáncer (13,7% de las muertes) en la población general, solamente superada por el cáncer de pulmón.^{4,5}

En 2002 la incidencia mundial se estimó en un millón de casos, mientras que en 2008 la Sociedad Americana del Cáncer calculó 148.900 nuevos casos diagnosticados de cáncer de colon y otros 42.000 nuevos casos de cáncer de recto, con un total de 49.900 muertes por dicha causa en el mismo año.¹

Más del 60% de los casos tienen lugar en las naciones desarrolladas, siendo las mayores tasas de incidencia en países tales como: Australia, Nueva Zelanda, Canadá y Estados Unidos, mientras que China, India y algunos países de África y Latinoamérica se encuentran en el extremo opuesto.⁶

En España es la tercera causa de mortalidad por cáncer en hombres (detrás de los tumores de pulmón y próstata) y la segunda causa en mujeres (después de los tumores de mama), aunque dentro de la Unión Europea es el país con menor incidencia (un 14,5% de todos los tumores malignos diagnosticados).⁴

Tiende a afectar a hombres y mujeres de manera similar. Por grupos de edad presenta su mayor incidencia entre los 60 y 79 años, aunque los diagnósticos realizados en pacientes menores de 50 años pueden alcanzar cifras próximas al 20% de todos los casos.⁷ La edad promedio de presentación del cáncer de colon es de 68 y 70 años para hombres y mujeres respectivamente, mientras que es de 69 y 70 años en el cáncer de recto.⁶

La tasa de incidencia cruda aumenta progresivamente con la edad en ambos sexos: en varones desde los 65 hasta los 84 años; y en mujeres desde los 70 hasta los 79 años,⁸ no obstante dentro del CCR el cáncer de colon (CC) es más frecuente en las mujeres menores de 60 años y en los varones que superan dicha edad (representa un 60% en los hombres y un 70% en mujeres), mientras que el cáncer de recto (CR) aparece casi por igual en ambos sexos hasta los 45 años, duplicando la frecuencia en varones respecto a las mujeres por encima de los 65 años.^{7, 8}

La tasa de mortalidad del CCR ha disminuido en los últimos 20 años, especialmente en el sexo femenino. Una de las posibles causas puede ser la puesta en marcha de programas de detección precoz.^{1, 2} La tasa relativa de supervivencia a los 5 años puede llegar hasta el 90% para aquellos diagnósticos hechos en un estadio I (T1-T2), cuando el tumor invade solamente la mucosa o la muscular propia, aunque menos del 40% son diagnosticados en esta fase. Para los estadios IIa, IIb y IIc la supervivencia relativa a 5 años disminuye al 67%, 59% y 37% respectivamente.^{1, 6, 9, 10}

El CC tiene una alta tasa de curación cuando se presenta como enfermedad localizada y se practica un tratamiento quirúrgico radical. No obstante, la recurrencia de la enfermedad tras la cirugía constituye el problema más grave y la principal causa de muerte en la mayoría de los enfermos.^{9, 11} Es por tanto que el pronóstico viene determinado por factores como el nivel de

invasión de la pared del colon, por la extensión a los ganglios linfáticos locorreionales o por la presencia de metástasis en órganos diana, constituyendo estos tres elementos el fundamento del sistema de estadificación TNM.

Tabla 1.- Supervivencia del CCR a 5 años, según el estadio inicial ^{1, 4, 6, 10, 12}

Estadio		Supervivencia a 5 años		
Estadio 0	T <i>in situ</i>	N0	M0	95 – 100%
Estadio I	T1-2	N0	M0	80 – 90 %
Estadio II	T3-4	N0	M0	50 – 75 %
Estadio III	T1-4	N1-2	M0	25 – 45 %
Estadio IV	T1-4	N0-2	M1	< 5 %

Tabla 2.- Clasificación TNM ^{1, 12}

Tumor primario	Tis intraepitelial o invasión de la lámina propia T1 invasión de la submucosa T2 invasión de la muscular propia, sin sobrepasarla T3 invasión de la serosa o grasa pericólica T4 invasión de órganos adyacentes o peritoneo
Afectación ganglionar	N0 ausencia N1 afectación de 1 a 3 ganglios N2 afectación de 4 o más ganglios
Metástasis a distancia	M0 ausencia M1 presencia

I.1.2.- FACTORES DE RIESGO

Se ha demostrado la influencia de múltiples factores sobre la incidencia de CCR, algunos de ellos no modificables como la carga genética, la edad o la presencia de condiciones predisponentes tales como la poliposis adenomatosa familiar (PAF) o la poliposis serrada (de reciente definición), que incrementa el riesgo de cáncer tanto o más que la PAF.¹³

Asimismo, la enfermedad inflamatoria intestinal de larga evolución (especialmente la colitis ulcerosa), los ácidos biliares (a través de sus metabolitos derivados de la flora bacteriana) y otros factores manipulables (como la dieta, la obesidad o el tabaquismo) incrementan el riesgo de CCR.

I.1.2.1.- La edad

El riesgo de desarrollar CCR se incrementa con la edad de manera progresiva a partir de los 40 años, con un ascenso más marcado de la incidencia por encima de los 50 años de edad, donde son diagnosticados más del 90% de los casos. La tasa de incidencia en el grupo de 60 a 79 años para ambos sexos es 50 veces mayor que en el grupo de edad de los menores de 40 años.⁶⁻⁸

No obstante, datos de la última década han revelado cierto incremento de los diagnósticos en pacientes jóvenes, siendo el CCR actualmente uno de los diez tumores más diagnosticados en los Estados Unidos dentro del grupo de edad de 20 a 49 años para ambos sexos.^{1, 8}

I.1.2.2.- Antecedentes personales de poliposis adenomatosa

Los individuos con antecedentes de poliposis adenomatosa colorrectal tienen mayor riesgo de desarrollar CCR que la población sin este antecedente. Los adenomas vellosos o tubulares son lesiones premalignas y el riesgo de presentar un adenoma velloso colorrectal a lo largo de la vida es del 19%. Cerca

del 95% de los CCR se desarrollan a partir de estas lesiones, con un período intermedio de latencia de 5 a 10 años.^{1, 2, 7, 12}

I.1.2.3.- Enfermedad inflamatoria intestinal (EII)

Los pacientes con colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn de larga evolución presentan un riesgo relativo de padecer CCR entre 4 y 20 veces mayor que el de la población general, independientemente de la edad del paciente, por lo que múltiples guías ya recomiendan realizar pruebas de despistaje de CCR en pacientes con más de 10 años de historia de EII.¹⁴

I.1.2.4.- Factores genéticos, historia familiar de cáncer colorrectal y poliposis adenomatosa familiar (PAF)

La mayoría de los casos de CCR ocurren en personas sin historia familiar para esta neoplasia y sin otras enfermedades predisponentes. No obstante, se ha visto que hasta el 20% de los casos presentan antecedentes de cáncer colorrectal en familiares de primer grado.⁷

El riesgo relativo se ve incrementado en aquellas personas con un familiar de primer grado que haya padecido de CCR o poliposis adenomatosa familiar a una edad por debajo de los 60 años, o con dos o más familiares de primer grado que lo hayan sufrido a cualquier edad. Esta asociación se debe a una mutación en el gen APC, con un patrón hereditario autosómico dominante, responsable de menos del 1% de los CCR. Estos pacientes desarrollan cientos de pólipos desde edades tempranas de la vida, malignizándose alguno desde incluso los 20 años de edad.¹⁵

Por su parte, el gen p53 se encuentra mutado en aproximadamente el 39% de los CCR. Su función consiste en detectar el daño genético y estrés celular, activando programas de reparación o de muerte celular programada. Su alteración asocia peor pronóstico en la enfermedad avanzada, aunque con un

menor impacto en la enfermedad localizada. En cuanto a su papel predictivo, la modificación del p53 constituye un factor pronóstico negativo de respuesta a la mayoría de los tratamientos.¹⁵

El cáncer colorrectal hereditario no poliposo (CCRHNP) o síndrome de Lynch es responsable del 2 al 6% de los casos de CCR y se produce por mutaciones en la línea germinal de alguno de los genes reparadores del ADN: MLH1, MLH2, MSH6, PMS1 y PMS2, de los cuales MLH1 y MLH2 son los más implicados (30% y 60% respectivamente) en el mecanismo de carcinogénesis. En estos casos existe igualmente un incremento del riesgo de cáncer de útero, estómago, páncreas o riñón.^{7, 14, 15}

I.1.2.5.- Poliposis serrada

El descubrimiento de estas lesiones ha supuesto un cambio de paradigma en el concepto de la secuencia adenoma-carcinoma. Los pólipos serrados del colon constituyen un grupo heterogéneo de lesiones con potencial de transformación a cáncer colorrectal a través de la “vía serrada” de la carcinogénesis, pudiendo ser responsable de hasta un 30% de los tumores.¹³

Este grupo de lesiones tienen como característica histológica común la apariencia en “dientes de sierra” en el epitelio de la cripta, debido a una acumulación de los colonocitos en la misma, secundario a la inhibición de la apoptosis.

A diferencia de la vía clásica de carcinogénesis, donde la pérdida de heterocigosidad o pérdida alélica en los genes APC y p53 es la característica principal, las alteraciones moleculares propias de la “vía serrada” incluyen: 1) la activación de la vía de señalización de las MAPK cinasas (mutación en BRAF y KRAS), 2) el silenciamiento epigenético de genes a través de la hipermetilación de

sus regiones promotoras, y 3) la adquisición del fenotipo de inestabilidad de microsatélites (IMS) secundaria a metilación del promotor del gen MLH1.^{13, 16}

Los principales factores que se asocian a un mayor riesgo de malignización en los pólipos serrados son el tamaño ≥ 10 mm, la multiplicidad, la histología de adenoma serrado sésil, la presencia de displasia asociada y la localización proximal.^{13, 16}

I.1.2.6.- Hábitos alimentarios y de vida

Los aspectos alimentarios constituyen la hipótesis de causalidad más sólida. El consumo elevado de grasas, colesterol, proteínas, calorías, alcohol y carne (roja o blanca), y la dieta baja en calcio y ácido fólico se asocian al incremento de la incidencia del cáncer colorrectal.^{1, 2, 8, 12, 14, 17, 18}

La evidencia más contrastada sobre la dieta es que el consumo alto en grasas y colesterol incrementa el riesgo de recidiva de adenomas en polipectomizados.^{12, 19} Igualmente la evidencia de que la fibra vegetal de la dieta (en especial la fibra de celulosa y el salvado de cereales) así como el consumo de legumbres ejercen un efecto protector ha sido constatada en varios estudios caso-control para todas las localizaciones tumorales del CCR. Sin embargo, la administración aislada de fibra no ha tenido efecto protector en el adenoma recurrente, lo que sugiere que la fibra vegetal es un marcador de otros factores protectores que la acompañan contenidos en vegetales, frutas, legumbres y frutos secos.¹⁷⁻¹⁹

La presencia de metabolitos de degradación de los ácidos biliares (en relación con la alta ingesta de grasa en la dieta) por parte de la flora bacteriana está relacionada con una mayor actividad proliferativa del epitelio colónico. Igualmente, estudios in vitro han demostrado la capacidad mutagénica de los fecapentaenos, sustancias producidas por la flora intestinal que se ven

disminuidos por las vitaminas C y E así como por la alta ingesta de fibra en la dieta.^{18, 19}

También merece atención la preparación de los alimentos (cocidos, asados o fritos) que forma parte del hábito alimentario, pudiendo tenerse en cuenta la incorporación de cancerígenos en la pirólisis de las carnes asadas o fritas.¹⁹

El tabaquismo asocia incremento en el riesgo relativo de CCR. El consumo de tabaco, basándose en períodos de inducción de 20 años o más, es un factor de riesgo para el CCR con un incremento del riesgo de 50% (un paquete de cigarrillos respecto a no fumadores) en EE.UU.,¹ del 57 a 71% en grandes fumadores en Finlandia, o de tres veces más para el cáncer rectal entre gemelos, según el hábito tabáquico.²⁰ Sin embargo no se encuentra efecto del hecho de fumar en las recidivas de los adenomas a los cuatro años de la primera colonoscopia con polipectomía.

Por su parte, la actividad física se manifiesta como factor protector del CCR, sin embargo esta asociación se encuentra sometida a factores de confusión como es el sedentarismo y la dieta, el consumo de grasas, la masa corporal y otros factores de estilos de vida asociados a la propia actividad física, como el bajo consumo de tabaco y alcohol.^{21, 22}

I.2.- DISEMINACIÓN A DISTANCIA DEL CÁNCER COLORRECTAL

El hígado es el órgano más común para las metástasis a distancia de CCR, observado en hasta un 25% de los casos al momento del diagnóstico inicial y en el 50-75% de los pacientes dentro de los 3 años posteriores a la cirugía de resección primaria de colon. Cerca del 50% de las metástasis a distancia del CCR se encuentran exclusivamente en el hígado.²³ Las células tumorales metastásicas del CCR pueden llegar al hígado a través cuatro vías: portal, linfática, arterial y por contigüidad (muy improbable esta última), constituyendo nichos metastásicos dentro de los sinusoides hepáticos. Se ha demostrado que el comportamiento biológico y clínico de las metástasis hepáticas colorrectales (MHCCR) es menos agresivo que el de las metástasis hepáticas (MH) procedentes de otros tumores sólidos, como el de mama o el del pulmón.^{24, 25}

Dos tercios de los pacientes con CCR diseminado fallecen a consecuencia de las metástasis hepáticas. Sin embargo, pese a la diseminación tumoral, se ha demostrado que la resección de MH ofrece una esperanza de curación en un seleccionado grupo de pacientes, debido a que en muchos casos es el único órgano metastatizado, estimándose que un tercio de los pacientes con MHCCR resecadas pueden sobrevivir hasta 10 años, con criterio de curación.²⁶

I.2.1.- CLASIFICACIÓN DE LAS METÁSTASIS HEPÁTICAS

Las MHCCR se clasifican sincrónicas o metacrónicas de acuerdo al momento de su hallazgo. Las metástasis sincrónicas son aquellas MH conocidas al momento del diagnóstico del cáncer colorrectal o como hallazgo incidental en la cirugía de resección del tumor primario, correspondiendo con el 25% de los pacientes que presentan MHCCR al momento del diagnóstico.¹¹ Las metástasis metacrónicas son aquellas MH descubiertas a lo largo del seguimiento posterior del paciente. En ambos casos pueden ser resecables o irresecables.

I.3.- ABORDAJE DIAGNÓSTICO DE LAS METÁSTASIS HEPÁTICAS DE CÁNCER COLORRECTAL

Ante la sospecha clínica de MHCCR es primordial el solicitar pruebas de función hepática que incluyan la determinación de transaminasas, bilirrubina, enzimas de colestasis, factores de coagulación, etc. La alteración de los parámetros de la función hepática permite detectar la presencia de enfermedad, así como estimar su severidad. Sin embargo, la enorme reserva funcional del hígado hace que la detección meramente clínica de MHCCR sea hecha únicamente en fases tardías de la enfermedad.²⁷

Además de las pruebas de función hepática, la evaluación debe incluir la determinación del antígeno carcinoembrionario (CEA) en sangre. El nivel de CEA es un factor pronóstico significativo de supervivencia a largo plazo²⁷⁻²⁹, ya que cifras muy elevadas se correlacionan con un volumen tumoral grande y con patrones de alta agresividad tumoral. Asimismo los niveles del marcador tumoral son un parámetro de gran utilidad en la valoración de la respuesta terapéutica y el seguimiento de los pacientes con tumores hepáticos.^{27, 30}

No obstante, la combinación de las pruebas de función hepática y los niveles de CEA continúa siendo insuficiente en el diagnóstico de las MHCCR, de un lado por la capacidad de reserva funcional hepática que ya se comentó y de otro lado porque los marcadores tumorales no son específicos del CCR (sus niveles se elevan en varias estirpes tumorales) y aparte pueden no encontrarse elevados en todos los casos de CCR/MHCCR (p.ej. en los estadios precoces de la enfermedad).

Es por ello imprescindible contar con pruebas de imagen para una máxima eficacia en la determinación de la extensión de la enfermedad. Las técnicas radiológicas, especialmente la tomografía axial computada (TAC), permiten la adecuada estadificación de las MH en cuanto al número de

nódulos, diámetro, relación con las estructuras vasculares, presencia de afectación ganglionar, metástasis peritoneales, así como el conocer la existencia de lesiones hepáticas benignas que puedan ser confundidas con metástasis durante el seguimiento.^{27, 30-34}

I.4.- ABORDAJE TERAPÉUTICO DE LAS METÁSTASIS HEPÁTICAS DE CÁNCER COLORRECTAL

Pese a la diseminación tumoral, se ha demostrado que la resección de metástasis hepáticas ofrece alguna esperanza de curación en un seleccionado grupo de pacientes, debido a que en muchos casos es el único órgano metastatizado.^{26, 33}

El número de focos metastásicos ya no es una contraindicación para la cirugía, a condición de que la hepatectomía sea potencialmente curativa y que haya suficiente volumen hepático remanente para mantener la funcionalidad del órgano. La cirugía de resección es el único tratamiento que aumenta la supervivencia a largo plazo de los pacientes con MHCCR. Sin embargo, al momento del diagnóstico sólo un 10 – 30% de los casos son candidatos a la cirugía, que puede ser por imposibilidad técnica debido a multinodularidad o a proximidad con estructuras biliares o vasculares que dificultan la obtención de márgenes de resección adecuados, por la limitación funcional del volumen hepático remanente tras la cirugía o por la presencia de enfermedad metastásica irresecable en otras localizaciones.^{24, 32, 35-38} Clásicamente las indicaciones de resección de las MHCCR incluyen MH metacrónicas, únicas o en número menor a 4 nódulos unilobulares, menores de 5 cm de diámetro y en ausencia de enfermedad extrahepática. Existen igualmente otras situaciones clínicas que si bien presentan factores de mal pronóstico (tumores de gran tamaño, bilobares, presencia de enfermedad extrahepática resecable, ganglios linfáticos afectados en el hilio hepático, imposibilidad de obtener margen de seguridad >1 cm, recidiva hepática, locorregional o pulmonar, etc.) pueden beneficiarse de la resección quirúrgica, alcanzando buenas cifras de supervivencia a los 5 años.^{31-33, 39, 40} No obstante, no pretendemos extendernos en este apartado dado que las técnicas e indicaciones terapéuticas escapan a los objetivos de la presente Tesis.

I.5.- ABORDAJE RADIOLÓGICO DE LAS METÁSTASIS HEPÁTICAS DE CÁNCER COLORRECTAL

La evaluación radiológica es fundamental en el abordaje del cáncer, tanto en la valoración del diagnóstico y extensión de la enfermedad como en la respuesta al tratamiento. La clave está en la determinación de criterios confiables, reproducibles y de aplicación universal a la hora de objetivar la evolución de la enfermedad en el tiempo, con respecto a una terapia concreta, o en relación a los grupos de un estudio clínico.

I.5.1.- TÉCNICAS DE IMAGEN DISPONIBLES EN LA VALORACIÓN DE MHCCR

Las diversas técnicas de diagnóstico radiológico juegan un papel de vital importancia en la aproximación no invasiva del CCR y sus eventuales metástasis, tanto en la fase de diagnóstico como en el posterior seguimiento y valoración de respuesta al tratamiento.⁴¹⁻⁴⁴

La ecografía, tomografía axial computarizada (TAC) y resonancia magnética (RM) proporcionan una excelente resolución espacial de las estructuras abdominales, con una amplia accesibilidad en el medio hospitalario moderno y bajo riesgo de complicaciones para los pacientes que se someten a dichos procedimientos.⁴⁵

I.5.1.1.- Radiología simple

La radiología simple de tórax es de gran utilidad en la valoración preanestésica de los pacientes candidatos a cirugía de resección neoplásica. En la misma se puede detectar la presencia de afectación metastásica pulmonar, no obstante su sensibilidad es menor a la TAC para la detección de formaciones nodulares menores a 5 mm.⁴⁶ En todo caso, ante un hallazgo sospechoso en la radiografía simple es menester completar el estudio con TC, técnica que permite una mejor caracterización de los hallazgos, determinando la extensión y número

de lesiones, así como confirmando su probable origen metastásico frente a la posibilidad de lesiones nodulares pulmonares de origen residual a procesos no oncológicos.

I.5.1.2.- Ecografía abdominal preoperatoria

El ultrasonido abdominal de modo B es el método de exploración hepática más rápido, inocuo y disponible de la práctica clínica. Se realiza mediante transductores de baja frecuencia (3,5 MHz) permitiendo la visualización no invasiva y en tiempo real del parénquima hepático. Debe realizarse en todo paciente con sospecha de enfermedad hepática junto con las determinaciones bioquímicas de función hepática y marcadores tumorales.^{10, 41-46}

Muestra una alta sensibilidad en la detección de lesiones focales hepáticas, pudiendo determinar su naturaleza sólida o quística así como el posible origen metastásico por el patrón de la ecogenicidad intralesional, sus bordes o la presencia de un halo hipoecóico periférico.^{45, 46} Igualmente, a sus altas prestaciones como método diagnóstico se une la posibilidad de efectuar punciones eco-dirigidas para la obtención de material histológico.^{47, 48}

La principal limitación de la ecografía radica en ser una técnica explorador-dependiente, en la que, la destreza y experiencia del ecografista para abarcar la totalidad del parénquima hepático pueden limitar la detección de lesiones focales de pequeño tamaño, de características isoecogénicas al parénquima normal o localizadas en lugares de difícil visualización ecográfica.⁴⁸

I.5.1.3.- Ecografía abdominal con contraste – CEUS

La administración de contraste durante la realización de la ecografía abdominal constituye la llamada CEUS (Contrast Enhanced Ultrasound) por sus siglas en inglés. Es una técnica ecográfica en la que se administra un medio de contraste sonográfico por vía endovenosa, consistente en una suspensión de microesferas de 2,5 micras de diámetro (SonoVue®, Sonazoid®, etc.), logrando un realce de la ecogenicidad en aquellos tejidos ricamente vascularizados.

El desarrollo de los llamados ecorrealzadores de tercera generación (EchoGen®, p. ej.) ha permitido la realización de estudios dinámicos más largos debido a que en lugar de aire emplean gases poco solubles (como los perfluorocarbonos) que al tener menor tasa de difusión aumentan la vida media en el plasma.⁴⁹

Dada la hipervascularización de las MH respecto al parénquima sano, con la administración de contraste se logra una mejor detección y caracterización de las lesiones sospechosas o una mejor visualización de aquellas metástasis isoecóicas respecto al tejido hepático adyacente.⁵⁰ Las MHCCR presentan un lavado o “wash out” del contraste en la fase venosa-portal, volviéndose hipoecogénicas (incluso anecogénicas en fase tardía).⁵¹

El contraste ecográfico permite un tiempo de exploración de 3 a 6 minutos. Los tiempos de la exploración son: fase arterial (a los 15-35 segundos), fase venosa-portal (40-120 segundos) y tardía (>120 segundos), con las ventajas de no generar radiaciones ionizantes y tener un riesgo de reacciones alérgicas prácticamente nulo, únicamente desaconsejada en aquellos pacientes con patología cardiorrespiratoria severa de base.

I.5.1.4.- Tomografía axial computada (TAC)

La tomografía axial computada (TAC) dada su amplia accesibilidad, calidad de imagen, menores tiempos de adquisición y costos relativos, es la técnica considerada de elección en la valoración morfológica de la enfermedad neoplásica.⁵² Tiene una sensibilidad superior al 90%, una especificidad aproximada del 85% y un valor predictivo positivo superior al 90%.⁴⁵

La capacidad de combinar una rápida adquisición de las imágenes junto con la optimización de la administración de contraste y la utilización de colimación más fina, han hecho que la TC se haya convertido en la piedra angular del diagnóstico de procesos tumorales del hígado, así como en la exclusión de enfermedad extrahepática. En la fase preoperatoria tiene la finalidad de detectar la presencia, localización y características de la afectación metastásica. Permite además obtener datos volumétricos de todo el territorio anatómico, ventaja de suma importancia de cara a la planificación de una hepatectomía ampliada con volumen residual suficiente.^{42, 43, 46, 53, 54}

En el estudio preoperatorio de las MHCCR es necesario realizar una TC en fase portal y de equilibrio. Es imprescindible una inyección adecuada del contraste para obtener imágenes de alta calidad porque en el hígado, la diferencia de densidad intrínseca entre el parénquima hepático y la mayoría de lesiones tumorales es muy pequeña y generalmente es necesario administrar contraste endovenoso para realzar dichas lesiones. Las MH se observan en fase portal (o tardía) como lesiones hipodensas con respecto al parénquima normal, con una captación periférica y continua de contraste y rodeadas de un halo hipodenso, pero su semiología puede ser muy variable en función de la vascularización y del tipo de protocolo de inyección de contraste (un 10-15% pueden presentar realce periférico como los hemangiomas, calcificaciones, zonas necróticas heterogéneas o un comportamiento radiológico no habitual).^{46, 52}

I.5.1.5.- Tomografía por emisión de positrones (PET)

Desde hace varias décadas se sabe que muchos tumores presentan una tasa aumentada de utilización de glucosa. Esta característica ha permitido desarrollar una modalidad de técnica de imagen denominada tomografía por emisión de positrones (PET). La PET permite detectar el consumo glucídico aumentado de las células tumorales tras la inyección de un radiofármaco análogo de la glucosa denominado 2-18-F-fluoro-2-desoxiglucosa (FDG). Esta exploración podría ser un buen instrumento para complementar las exploraciones diagnósticas convencionales, mediante la detección de lesiones antes de que sean anatómicamente aparentes o la caracterización de lesiones dudosas.^{55, 56}

Estudios retrospectivos⁵⁷ y metanálisis^{58, 59} afirman que esta exploración permite la detección de la enfermedad extrahepática hasta en el 30% de los pacientes con MH consideradas resecables por estudio convencional, modificando así la conducta terapéutica. Algunos autores⁵⁹ consideran que deberían realizarse estudios prospectivos aleatorizados, para demostrar si la PET utilizada sistemáticamente es capaz de mejorar los resultados de supervivencia a largo plazo, al permitir una mejor selección de los pacientes y, posiblemente, un mejor tratamiento de la enfermedad tumoral. Fernández et al⁵⁷ comunicaron una supervivencia a los 5 años del 58% en 100 pacientes en cuyo estudio preoperatorio se realizó sistemáticamente una PET. Concluyen que el cribado con esta exploración es un factor fundamental para explicar estos excelentes resultados.

Sin embargo, no todos los resultados publicados coinciden en las aportaciones de la PET (naturaleza retrospectiva de los estudios, la disparidad de diseños, la gran variedad de situaciones clínicas de los pacientes, captación del contraste por tejidos inflamatorios y hepatocitos normales, ubicación anatómica poco precisa, detección defectuosa en pacientes con QT neoadyuvante, etc.).⁵⁵ El

efecto de la QT neoadyuvante en los resultados de la PET fue el objeto de una publicación en 2005 que expone que la administración reciente de QT aumenta la tasa de MH no detectadas del 23 al 37% y que lesiones de hasta 3,2 cm pueden quedar sin diagnosticar.⁶⁰ La explicación se encuentra, probablemente, en una reducción de las células viables, así como de los transportadores de glucosa en las células tumorales.

El equipo híbrido PET-TAC combina la imagen metabólica del PET con la imagen anatómica de la TC. Las imágenes positivas en la PET se proyectan en la TC para obtener información simultánea funcional y anatómica, con una mejora evidente en el diagnóstico de extensión de la enfermedad, tanto en la caracterización como en la localización de las lesiones.⁵⁵

En la mayor parte de las publicaciones, incluido un reciente metanálisis de 2011,⁵⁶ queda patente la utilidad de la PET-TAC en la detección de la enfermedad extrahepática. No obstante, el uso rutinario de la PET-TAC en la evaluación preoperatoria de pacientes con sospecha (por aumento en el valor de los marcadores tumorales, etc.) o certeza de la existencia de MHCCR es controvertido. De hecho, en el estudio de Ramos et al⁵⁵ la PET-TAC no mejora los resultados de la estadificación hepática en comparación con la TAC o la RM, ya que presenta un número elevado de falsos negativos, especialmente cuando el paciente ha recibido QT neoadyuvante.

I.5.1.6.- Resonancia magnética (RM)

La RM con gadolinio (Gd-enhanced MRI) es la exploración de elección en pacientes con antecedentes de reacciones adversas severas al contraste yodado, esteatosis hepática o infiltración grasa focal, en casos con dudas diagnósticas no resueltas mediante TC y la determinación de la extensión intrahepática de las MHCCR en pacientes que han recibido QT neoadyuvante (algunos quimioterápicos inducen alteraciones hepáticas similares a la esteatosis, modificando la densidad del parénquima hepático normal).^{52, 61, 62}

Generalmente, las MHCCR son hipointensas en secuencias T1 y ligeramente hiperintensas en T2, por lo que se emplean secuencias T1-eco de gradiente dual en fase y fuera de fase, secuencias T2 con supresión de grasa y secuencias T1-eco de gradiente dinámico (2D o 3D) tras inyección de gadolinio. La adquisición de imágenes generalmente es dinámica en fases arterial, portal y de equilibrio. Tras la administración del contraste, la apariencia de las MHCCR es muy similar a la que presentan en la TC.⁵² El contraste no es captado por las MH, que presentan un marcado comportamiento hipointenso en comparación con la hiperintensidad del parénquima circundante.

Los agentes de contraste paramagnético de uso intravenoso, generalmente empleados en la valoración hepática pueden dividirse en: agentes extracelulares, de uso en estudios estándar (ej. Gadodiamida – Omniscan[®], Gadoteridol – Prohance[®] o Gadobutrol – Gadovist[®]); agentes hepatobiliares, metabolizados por los hepatocitos de tal manera que se realza cualquier lesión de estirpe hepatocitaria (CHC, hiperplasia nodular focal, adenomas, etc.) dejando sin realzar aquellas lesiones de estirpe no hepatocitaria (metástasis) (Ej. Mangafodipir – Teslascan[®]); agentes combinados, con características similares a los agentes extracelulares y hepatobiliares (ej. Ácido Gadocético – Primovist[®], Gadobenato Dimeglumina – Multihance[®]); y agentes retículoendoteliales, que

son fagocitados por los macrófagos del sistema retículoendotelial debido a su componente de partículas de hierro superparamagnético (Ej. SPIO – Endorem®).

La utilización de contrastes combinados con captación hepatocitaria y eliminación biliar (ej. Ácido Gadocético – Primovist®, Gadobenato Dimeglumina – Multihance®), o de captación por las células Kuppfer (SPIO – Endorem®), en conjunto con la imagen de RM en secuencia de difusión (diffusion weighted image – DWI) consiguen resultados similares o incluso superiores en cuanto a la sensibilidad de la TC en la detección de lesiones de menos de 1 cm, y a la FDG-PET en todo tipo de lesiones.⁶³

La imagen de RM potenciada en difusión es una herramienta con una sensibilidad y especificidad de 84%, muy útil en la caracterización de lesiones hepáticas así como en la monitorización y evaluación de la respuesta al tratamiento de la enfermedad tumoral.⁶⁴ Entre sus ventajas destacan la ausencia de necesidad de utilizar contraste paramagnético, por lo que se puede realizar en pacientes con insuficiencia renal y la corta duración de la secuencia de difusión, que apenas incrementa el tiempo de la exploración. La RM-difusión refleja las propiedades de los tejidos, tales como amplitud del espacio extracelular, viscosidad, celularidad o integridad de membranas, a partir del Coeficiente de Difusión Aparente (ADC) que cuantifica el movimiento de partículas intravoxel, determinado por la perfusión capilar y el movimiento browniano de las partículas de agua libre.⁶⁴⁻⁶⁶

I.6.- VALORACIÓN DE LA RESPUESTA TERAPÉUTICA

Clásicamente se ha considerado a la cirugía como factor fundamental en el tratamiento del cáncer colorrectal, no obstante el abordaje interdisciplinario se hace cada vez más necesario en el esquema de tratamiento.⁸⁻¹⁰

Aquellos pacientes que en tiempo no eran candidatos para la cirugía curativa debido al estado de afectación y diseminación de la enfermedad oncológica al momento del diagnóstico, hoy en día se ven beneficiados por las novedosas terapias neoadyuvantes que mediante una adecuada respuesta al tratamiento disminuyen el grado de afectación tumoral con la consiguiente reestadificación en un nivel inferior que sea compatible con el abordaje quirúrgico con intención curativa.¹²

El uso de los protocolos de quimio y radioterapia neoadyuvante en pacientes con CCR en estadios II y III puede dar lugar a una respuesta histopatológica completa (RHC) en hasta el 15-25% de los individuos.^{67, 68}

Es por ello que la valoración de esta respuesta tumoral resulta de vital importancia en la selección de aquellos pacientes más susceptibles de cirugía. Además, la respuesta de un tumor al tratamiento proporciona información pronóstica importante, tal que la reestadificación a la baja (downstaging) después del tratamiento con quimiorradioterapia junto con el estadio final de la enfermedad son un importante indicador predictivo de supervivencia.⁶⁹ Sin embargo, para que esto sea posible debemos garantizar una evaluación precisa de la respuesta al tratamiento. Por lo tanto, el futuro de las estrategias de tratamiento dependerá de las nuevas modalidades desarrolladas para ayudar a identificar con precisión la respuesta de cada tumor.⁶¹

I.6.1.- VALORACIÓN MORFOLÓGICA DE LA RESPUESTA

La respuesta local al tratamiento fue definida inicialmente por la Organización Mundial de la Salud (OMS)^{70, 71} según el siguiente esquema: a) respuesta completa (RC): desaparición completa de toda la enfermedad conocida, sin evidencia de nuevas lesiones; b) respuesta parcial (RP): 50% de reducción de la carga tumoral total de todas las lesiones medibles; c) enfermedad estable (EE): no califica para RC/RP; o d) enfermedad progresiva (EP): 25% de aumento en el tamaño de una o más lesiones medibles o la aparición de nuevas lesiones. En resumen, las lesiones tratadas exitosamente deberían desaparecer, reducirse de tamaño o en último caso no crecer.

Sin embargo la aplicación estricta de los criterios de la OMS varió entre los grupos de estudio hasta el punto que una comparación fiable y reproducible de sus resultados no siempre era posible. Por ello, en 2000 un grupo multidisciplinar de trabajo bajo la coordinación del National Cancer Institute (NCI)⁷² desarrolló un esquema unificado de criterios en la evaluación de respuesta en tumores sólidos – RECIST, posteriormente revisado en 2009 (RECIST versión 1.1).⁷³ Estos se basan en la medición del diámetro mayor de todas las lesiones diana y su respuesta al tratamiento categorizada como: a) respuesta completa (RC): la desaparición de todas las lesiones diana; b) respuesta parcial (RP): disminución del 30% en el diámetro de la lesión diana de mayor tamaño; c) enfermedad progresiva (EP): aumento de la lesión diana dominante en un 20% (mínimo 5 mm) y/o la aparición de nuevas lesiones; y d) enfermedad estable (EE): sin disminución o aumento suficiente para ser calificada como respuesta parcial o respuesta completa, respectivamente.

La principal ventaja y a la vez la mayor limitación de la escala RECIST radica en la determinación lineal del diámetro tumoral, dado que no estima la necrosis o la fibrosis tumoral debida al tratamiento, y es que la necrosis tumoral (y/o la

fibrosis) extensa puede no ser paralela a una reducción en el diámetro de la lesión.⁷⁴ La versión RECIST 1.1 de 2009 aporta modificaciones importantes como la reducción del número de lesiones diana (máximo de 5, solo 2 por órgano); el límite de 5 mm, por debajo del cual las lesiones no se consideran medibles; la inclusión de las adenopatías como lesiones diana cuando su eje corto sea mayor de 15 mm, y la mención especial de las lesiones óseas, las lesiones quísticas y las lesiones previamente irradiadas. Igualmente incluyen la resonancia magnética (RM) y la PET con 18-FDG como modalidades de imagen aceptadas para valorar la respuesta. No obstante la disponibilidad, accesibilidad y coste de la RM y las técnicas de medicina nuclear en muchos casos las ponen en desventaja frente a la TAC.⁷⁴

Para aplicar los criterios RECIST, primero hay que definir en el estudio inicial las lesiones diana representativas y reproducibles durante el seguimiento, teniendo en cuenta que su gran variabilidad (confluencia, fragmentación, mala definición, técnica de imagen o apreciación) y la dificultad para medirlas originan discrepancias intraobservador e interobservador.⁷⁴⁻⁷⁶ La valoración de la respuesta se realizará con la misma técnica empleada en el estudio inicial, constatando la duración de la respuesta.

RECIST es el método radiológico sencillo, rápido y fiable más usado, para valorar el tamaño tumoral, no obstante en ocasiones no se correlaciona bien con la situación clínica del paciente.⁷⁴ Otra limitante de RECIST es que no contempla los cambios de densidad cuantificables en TAC o los coeficientes de difusión en la RM durante el seguimiento de las lesiones, información útil en la valoración de la respuesta oncológica dado que las áreas tumorales no realizadas en la TAC reflejan la necrosis del tejido después del tratamiento, mientras que las células neoplásicas viables muestran áreas de realce residual en el interior de las lesiones tratadas.⁷⁷

Tabla 3.- Comparativa de los criterios OMS, RECIST, mRECIST y PERCIST

Respuesta	OMS	RECIST 1.1	mRECIST	PERCIST
Respuesta Completa	Desaparición de las lesiones	Desaparición de todas las lesiones diana y/o ganglios linfáticos >10 mm de eje menor	Desaparición del realce en fase arterial de todas las lesiones diana	Desaparición de todos los tumores metabólicamente activos
Respuesta Parcial	>50% disminución de la suma de las áreas	≥30% de la suma de los diámetros máximos	≥30% de la suma de los diámetros máximos de las lesiones diana viables (realce en fase arterial)	Disminución al menos del 30% del SUV máximo de las lesiones diana medibles
Progresión de la Enfermedad	≥ 25% de aumento de la suma de las áreas o aparición de una nueva	≥ 20% incremento de la suma de los diámetros y ≥5 mm de incremento absoluto en la suma de diámetros	≥ 20% incremento de la suma de los diámetros de las lesiones diana viables (realce en fase arterial)	Aumento del SUV >30% en lesiones diana
Enfermedad Estable	Ninguna de las anteriores	Ninguna de las anteriores	Ninguna de las anteriores	Ninguna de las anteriores

Fuente: Adaptado de Tirkes⁷⁴ y Cervera Deval⁷⁸

En el caso específico del carcinoma hepatocelular tratado con terapias moleculares se observó que los cambios metabólicos inducidos por los nuevos esquemas de tratamiento biológico modifican el comportamiento del tumor, con frecuente discordancia entre el estado clínico del paciente y la respuesta medida con RECIST⁶², por lo que se propuso el RECIST modificado (mRECIST), en el que una lesión es valorable si mide > 1 cm, con captación de contraste durante la fase arterial de un estudio dinámico por TAC o RM. La respuesta implicaría no solo variación en el diámetro de las lesiones, sino también la desaparición del realce durante la fase arterial del estudio dinámico.^{74, 78}

Dado que los nuevos esquemas de quimioterapia muestran variabilidad en la disminución del tamaño tumoral como criterio de respuesta, debido principalmente al predominio de la actividad citostática sobre citotóxica de los fármacos, se propuso el uso de la PET como herramienta en la valoración

metabólica de la respuesta al tratamiento. La disminución del metabolismo de las células tumorales como respuesta a los agentes quimioterápicos asocia una menor captación de 18-FDG. Los criterios PERCIST (PET Response Criteria in Solid Tumors 1.0) propuestos en 2009 consideran dicha respuesta en base a los cambios cuantitativos de los valores de captación estandarizados (Standard Uptake Value – SUV) tumorales.⁷⁹

I.6.2.- RESPUESTA HISTOLÓGICA TUMORAL

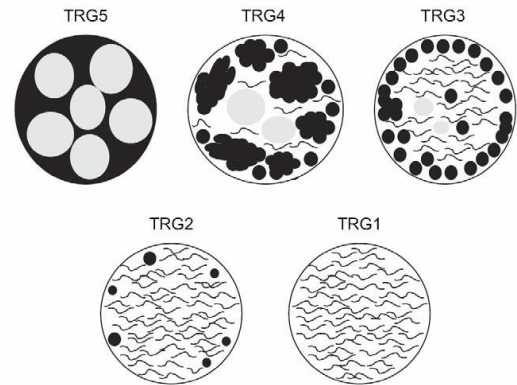
El análisis histológico postquirúrgico aporta información pronóstica y de respuesta al tratamiento. En 1994 Mandard⁸⁰ introdujo un esquema para la evaluación de la respuesta patológica a quimio/radioterapia preoperatoria en carcinomas de esófago, que en 2007 fue adaptada por Rubbia-Brandt⁸¹ para la valoración de metástasis hepáticas. En esta escala se identifican cinco grados de regresión tumoral (TRG) en base a la presencia de células tumorales residuales y el grado de fibrosis, a razón de: a) TRG1: corresponde a la ausencia de células tumorales, con abundante fibrosis subyacente; b) TRG2: presencia de escasas células tumorales aisladas y dispersas en un lecho de abundante fibrosis; c) TRG3: presencia abundantes células tumorales en el lecho que además presenta menor grado de fibrosis respecto al TRG2; d) TRG4: gran cantidad de células tumorales que predominan sobre el componente de fibrosis; y e) TRG5: prácticamente exclusividad de células tumorales sin evidencia de fibrosis.

El estudio de Rubbia-Brandt consideró también el porcentaje de necrosis de la lesión en: a) grado 0: ausencia de necrosis; b) grado 1: necrosis < 25% de la superficie; c) grado 2: necrosis del 25-50%; d) grado 3: necrosis en el 50-75% de la superficie; y grado 4: necrosis > al 75% de la superficie de la lesión.

La mera gradación del porcentaje de células tumorales viables en el seno de la metástasis analizada puede considerarse un factor pronóstico en la supervivencia. En tal sentido dicha estimación podría considerarse un criterio de respuesta al tratamiento oncológico.^{25, 82}

Figura 1.- Grados de Regresión Tumoral (Tumoral Regression Grading – TRG) descritos por Rubbia-Brandt⁸¹

TRG1.- ausencia de células tumorales, todo ello remplazado por gran cantidad de fibrosis; **TRG2.-** escasa presencia células tumorales viables dispersas sobre abundante fibrosis; **TRG3.-** mayor cantidad de células tumorales viables sobre fibrosis predominante; **TRG4.-** abundante cantidad de células tumorales viables predominando sobre escasa fibrosis y **TRG5.-** no signos de regresión tumoral con presencia exclusivamente de células tumorales viables en ausencia de fibrosis. **Área Negra:** células tumorales. **Área Gris:** necrosis. **Fibrillas:** fibrosis.



I.6.3.- CORRELACIÓN RADIO-PATOLÓGICA

El advenimiento de las terapias biológicas (Bevacizumab p. ej.) ha puesto de manifiesto cierta incongruencia en la respuesta clínico-radiológica. En 2009 Chun⁸⁴ comprobó la existencia de asociación estadística significativa entre los criterios morfológicos obtenibles por imagen de TAC y los cambios histopatológicos objetivables en un grupo de pacientes con metástasis hepáticas de carcinoma de colon, tratados con Bevacizumab además del protocolo habitual de quimioterapia, concluyendo que los criterios morfológicos visibles en la TAC se correlacionaban de manera significativa con el porcentaje de células tumorales residuales, mientras que una respuesta morfológica óptima podía significar mayor supervivencia tras la resección hepática.

El Bevacizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado contra VEGFA que inhibe la angiogénesis, habitualmente utilizado en combinación con los esquemas de quimioterapia FOLFOX o FOLFIRI. Con esta combinación las metástasis hepáticas que inicialmente se mostraban heterogéneas con márgenes mal definidos en la TC basal, se convierten en lesiones homogéneas con una zona bien definida de interfase entre el tumor y el parénquima sano circundante.^{61, 85} Hallazgos como los de Chun permiten asumir que los criterios RECIST aislados presentan alta sensibilidad al predecir una respuesta histológica completa o significativa, pero una significativamente baja especificidad al predecir respuestas histológicas de menor grado. Igualmente sugirieron que la sustitución de tejido tumoral por tejido fibroso descrita por Rubbia-Brandt se asociaba en mayor grado al aspecto homogéneo en el fenómeno de atenuación de las lesiones metastásicas tratadas, y este a su vez guardaría poca relación con el porcentaje de tejido necrótico.

II.- PROBLEMA – HIPÓTESIS

II.1.- PROBLEMA

Clásicamente la respuesta al tratamiento en las metástasis hepáticas de CCR ha sido evaluada mediante la variación radiológica del tamaño tumoral, sin embargo la sola medición de la reducción tumoral ya no es suficiente.

Con la llegada de las terapias biológicas: inhibidores de EGFR o anti-VEGF (bevacizumab p.ej.) surgen nuevas dudas acerca de la fiabilidad de los criterios de evaluación de respuesta por la imagen, dado que la mayoría de estos tratamientos han demostrado propiedades citostáticas más que citotóxicas, actuando a través de la inhibición de la angiogénesis o del crecimiento tumoral, de tal manera que no existe una reducción significativa del volumen del tumor después del tratamiento, por lo que los criterios RECIST no son capaces de evaluar la eficacia de dichos agentes.

En tal sentido la evaluación de la respuesta tumoral pasaría por la determinación de la desvitalización de las lesiones. Concretamente: determinar de manera objetiva y reproducible la ausencia de viabilidad celular en forma de necrosis o fibrosis y la morfología de la interfase tumor/parénquima hepático.

Por otro lado, existe una amplia variedad de técnicas de imágenes funcionales (difusión, perfusión y espectroscopia por Resonancia Magnética y/o la tomografía por emisión de positrones –PET– de la medicina nuclear) que permiten determinar cambios fisiopatológicos, metabólicos o bioquímicos y con ello la viabilidad celular en las metástasis, no obstante implican costes económicos elevados, tiempos prolongados de adquisición de la imagen o limitación en la disponibilidad de dichas técnicas en un buen número de hospitales.

Considerando la amplia disponibilidad de la TAC en la práctica clínica habitual, aunado a las mejoras en la resolución de las imágenes introducidas por la tecnología multidetector y la capacidad de cuantificación de los valores de atenuación en las estructuras estudiadas, se propone determinar si: ***¿Existe correlación significativa entre los parámetros de caracterización histomorfológica y los hallazgos morfodensitométricos objetivados mediante imagen de TAC en las metástasis hepáticas de adenocarcinoma de colon?***

II.2.- HIPÓTESIS

H₀: “No existe correlación significativa entre los parámetros de caracterización histomorfológica y los hallazgos morfodensitométricos objetivados por TAC en las metástasis hepáticas de adenocarcinoma de colon”.

H₁: “Existe asociación significativa entre los parámetros de caracterización histomorfológica y los hallazgos morfodensitométricos objetivados por TAC en las metástasis hepáticas de adenocarcinoma de colon”.

III.- OBJETIVOS

III.1.- OBJETIVO GENERAL

Determinar el grado de correlación entre los parámetros de caracterización histomorfológica y los hallazgos morfodensitométricos objetivados por Tomografía Axial Computada (TAC) en las metástasis hepáticas de adenocarcinoma de colon.

III.2.- OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1.- Caracterizar los hallazgos histomorfológicos predominantes en las piezas de resección de metástasis hepáticas de adenocarcinoma de colon en la muestra estudiada.

2.- Caracterizar los hallazgos morfodensitométricos predominantes en las metástasis hepáticas de adenocarcinoma de colon, objetivados mediante imágenes de TAC en los casos de la muestra estudiada.

3.- Confirmar la utilidad clínica de las mediciones morfodensitométricas objetivadas mediante imágenes de TAC en la valoración de las metástasis hepáticas de adenocarcinoma de colon, tomado como referencia los hallazgos histomorfológicos obtenidos.

IV.- MATERIAL Y MÉTODOS

IV.1.- MATERIAL

IV.1.1.- POBLACIÓN DE ESTUDIO

Se realizó un estudio retrospectivo con un muestreo “por conveniencia” sobre la base de datos de 150 pacientes recopilada de manera prospectiva por el grupo de investigación conjunta de la Unidad de Cirugía Hepatobiliopancreática del Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo y el Servicio de Anatomía Patológica, ambos del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza.

El total de dichos pacientes habían sido intervenidos quirúrgicamente de cualquier tipo de resección hepática con intención curativa (183 resecciones hepáticas) en el referido hospital, desde enero de 2004 hasta diciembre de 2012, teniendo un diagnóstico de adenocarcinoma colorrectal con confirmación histológica y presentando metástasis hepáticas del mismo, de manera sincrónica o metacrónica, reseccables.

Los casos debían disponer de pruebas de imagen diagnóstica que valorasen la presencia, extensión y características morfológicas de las metástasis hepáticas, considerando la Tomografía Axial Computada (TAC) abdominal como prueba de elección. Dichos estudios debían ser realizados en el Servicio de Radiodiagnóstico del Hospital Universitario Miguel Servet, estando disponibles en los archivos digitales de dicho Servicio.

Por su parte, el estudio histomorfológico debía haber sido realizado por el Servicio de Anatomía Patológica del referido hospital y valorada cada una de las resecciones por el mismo Patólogo, teniendo en cuenta todas las variables definidas en el estudio.

IV.1.2.- ESPACIO GEOGRÁFICO

El Hospital Universitario Miguel Servet es un centro sanitario de tercer nivel que cubre las Áreas de Salud de Aragón I, II, IV y V. Atiende de manera directa una población aproximada de 530.500 personas y es igualmente centro de referencia de las provincias de Huesca y Teruel en cuanto a la Cirugía Hepatobiliopancreática Tumoral, lo que eleva su área de influencia a un total de 800.000 habitantes.

IV.1.3.- DURACIÓN Y ÁMBITO DEL ESTUDIO

El presente estudio se inició en enero de 2012, culminando la recolección de datos en marzo de 2013. Este trabajo busca añadir una vertiente o contraparte de ámbito radiológico complementaria al proyecto de investigación de largo plazo que, sobre la temática de metástasis hepáticas de origen colorrectal, llevan a cabo la Unidad de Cirugía Hepatobiliopancreática del Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo y el Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza.

IV.1.4.- RECOGIDA DE DATOS

Toda la información fue recolectada por el autor utilizando las terminales de acceso informático a la Historia Clínica Digital del Hospital Universitario Miguel Servet, en un horario distinto al de las obligaciones docentes y asistenciales del investigador.

La información resultante fue almacenada en una base de datos informatizada creada para tal fin, constando de tres apartados principales: datos identificativos y demográficos del paciente, datos radiológicos de las lesiones estudiadas y datos histopatológicos de las metástasis, de acuerdo con las variables investigadas (ver más adelante en el apartado correspondiente).

IV.1.5.- CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Fueron incluidos la totalidad de individuos contenidos en la base de datos del mencionado equipo investigador, pacientes con metástasis hepáticas de origen colorrectal que fueron intervenidos con intención curativa en el Hospital Universitario Miguel Servet.

Se excluyeron del estudio: 1) aquellos casos en los que no estaban disponibles las imágenes de TAC abdominal, bien por haber sido realizadas en otro hospital o bien por la imposibilidad informática de acceder a las mismas; 2) aquellos casos en los que no se administró contraste intravenoso al tiempo de realizar la TAC, por motivos de alergia al yodo; 3) aquellos casos cuyas imágenes no cumplían los requisitos técnicos adecuados (de parámetros y fase de adquisición, de inyección del contraste, etc.) y 4) aquellos casos con historias clínicas incompletas, deficientes o no concluyentes en lo relativo a las variables estudiadas.

IV.1.6.- CONSIDERACIONES ÉTICAS

El investigador y los directores de tesis declaran que durante la investigación no se realizaron experimentos en seres humanos ni animales. A todos los efectos se obtuvo el consentimiento informado pertinente de cada paciente durante la realización de los procedimientos de diagnóstico radiológico. Igualmente, en el marco del proyecto de investigación llevado a cabo por la Unidad de Cirugía Hepatobiliopancreática del Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo los pacientes ya habían otorgado su consentimiento para la utilización de datos de su historia clínica con fines de investigación. En todo caso se garantiza la estricta confidencialidad y protección de datos identificativos de los pacientes estudiados, sin que aparezcan datos nominativos en la investigación, sus informes, la Tesis y eventuales publicaciones. El investigador y los directores de tesis declaran no tener conflictos de intereses.

IV.2.- MÉTODOS

IV.2.1.- METODOLOGÍA RADIOLÓGICA

Las imágenes de tomografía axial computada fueron adquiridas en el Servicio de Radiodiagnóstico del Hospital Universitario Miguel Servet, empleando equipos de adquisición helicoidal multidetector y detección matricial de entre 4 y 64 filas de detectores[§], usando una colimación de 5 mm y algoritmos de reconstrucción a 2,5 mm. La adquisición de imágenes se hizo siguiendo 1 de 2 métodos: a) el esquema multifásico del protocolo de hígado, con una fase sin contraste seguida de las fases arterial precoz (25 s), portal (70-75 s) y retardada (180 s), con ingesta oral de 400-600 cc de agua previo al estudio; o b) el esquema monofásico con administración de contraste intravenoso y adquisición de las imágenes en fase portal (70-75 s). En ambos casos el caudal de administración de contraste intravenoso fue de 3-4 ml/s y el ajuste de la dosis de contraste según el peso del paciente, a tenor de 2 ml/kg de peso hasta un máximo de 120 ml (concentración del contraste de 320-350 mg/dl de yodo). En cualquier caso se valoró en todos la fase portal.

Las determinaciones radiológicas fueron hechas sobre la lesión metastásica dominante, determinando: diámetro máximo, localización en el conjunto de segmentos hepáticos, valor promedio de atenuación en la fase portal (ver más adelante), características del contorno de la lesión, así como la presencia y grosor de anillo perilesional. La recolección de datos, mediciones y demás estimaciones morfodensitométricas fue realizada en la Estación de Trabajo propia de cada equipo, por 2 radiólogos independientes con al menos cuatro años de experiencia en radiología digestiva y hepatobiliar, con desconocimiento de los resultados de anatomía patológica para cada caso.

[§] Parque tecnológico empleado: dos equipos Toshiba® Aquilion® con 64 filas de detectores; un equipo General Electric Healthcare® LightSpeed® con 16 filas de detectores y un equipo Siemens® Somatom® con 4 filas de detectores.

IV.2.2.- METODOLOGÍA HISTOPATOLÓGICA

Se realizó un estudio histomorfológico de las variables características del tumor y su interacción con el parénquima hepático circundante, sobre cortes teñidos con hematoxilina-eosina a partir de las piezas de resección quirúrgica de metástasis hepáticas. Se procedió según la técnica estándar, realizando cortes desde el centro hasta la periferia de la lesión con un grosor de 5 mm en la/s metástasis, seleccionando material de todas las áreas macroscópicamente significativas y fijando el tejido con paraformaldehído (PFA) al 5% durante al menos 24 horas, con la subsiguiente inclusión en parafina, obtención de cortes de 4 micras y tinción con hematoxilina-eosina.⁸⁶

El examen microscópico se hizo con un microscopio óptico convencional multilente Carl Zeiss® Axioskop® 40 (×25, ×40, ×100, ×400 y ×1000 aumentos), valorando: número y tamaño máximo de la/s metástasis, mínimo margen de resección, porcentajes de necrosis y fibrosis en la/s metástasis, tipo histológico, características del margen tumoral, presencia de pseudocápsula fibrosa peritumoral, patrón de crecimiento tumoral en relación al parénquima hepático, patrón vascular hipóxico-no hipóxico de la metástasis, presencia y grosor de casquete tumoral viable en la periferia de la/s metástasis.^{80-83, 86}

La valoración histológica fue realizada de manera retrospectiva por un mismo patólogo experto del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Universitario Miguel Servet, con desconocimiento de los datos radiológicos obtenidos para cada paciente.

IV.2.3.- METODOLOGÍA ESTADÍSTICA

IV.2.3.1.- Variables estudiadas. Codificación de datos

La información almacenada en la base de datos informatizada provenía de tres apartados:

- a) Datos Identificativos y Demográficos del Paciente.
- b) Datos Radiológicos de las Lesiones Estudiadas.
- c) Datos Histopatológicos de las Metástasis.

IV.2.3.1.1.- DATOS IDENTIFICATIVOS Y DEMOGRÁFICOS

a) Número de Historia Clínica (NHC)

b) Sexo

- *Hombre: 1*
- *Mujer: 2*

c) Edad

IV.2.3.1.2.- DATOS RADIOLÓGICOS DE LAS LESIONES ESTUDIADAS

a) Tamaño de la lesión

- *Midiendo en milímetros el diámetro mayor en el plano axial, incluyendo el anillo de realce periférico si lo hubiese. Toda lesión deberá tener al menos 5 mm de diámetro.*

b) Segmento hepático de localización de la lesión

- *Segmento I: 1*
- *Segmento II: 2*
- *Segmento III: 3*
- *Segmento IV: 4*
- *Segmento V: 5*
- *Segmento VI: 6*
- *Segmento VII: 7*
- *Segmento VIII: 8*

c) Valor de atenuación de la lesión

- *Estimación del valor promedio de atenuación en el área de la lesión durante la fase portal (en Unidades Hounsfield), no incluyendo el anillo de realce periférico si lo hubiese, efectuando tres mediciones y considerando el promedio de éstas.*

d) Contorno de la lesión

- *Liso = 1*
- *Irregular = 2*

e) Anillo de realce periférico

- *Ausente = 1*
- *Presente = 2*

f) Grosor del anillo de realce periférico**

- *Medido en milímetros.*

** Fina línea periférica de hiperintensidad, de morfología regular y claramente objetivable.

IV.2.3.1.3.- DATOS HISTOPATOLÓGICOS DE LAS METÁSTASIS**a) Número de metástasis reseçadas****b) Diámetro máximo de la metástasis dominante**

➤ *Medido en milímetros.*

c) Mínimo margen de resección tumoral

➤ *Medido en milímetros, en relación al margen quirúrgico marcado con tinta china.*

d) Necrosis tumoral

➤ *Medido en porcentaje, considerando tanto la parte central como la periférica de la metástasis.*

e) Fibrosis tumoral

➤ *Medido en porcentaje, considerando la proporción de tumor que ha sido sustituida por tejido fibroso.*

f) Características del margen tumoral

➤ *Infiltrante: 1, cuando tiene borde de avance irregular y espiculado al estudio con el objetivo de bajo aumento.*

➤ *Expansivo: 2, cuando el borde de avance es romo u ondulado al estudio con el objetivo de bajo aumento.*

g) Presencia de pseudocápsula fibrosa

Se define como la presencia de una banda fibrosa en la periferia tumoral que delimita al tumor en relación al parénquima hepático en más del 75% de su perímetro.

- *No: 1*
- *Sí: 2*

h) Tipo histológico

Según los tipos histológicos conocidos por la OMS.

- *Convencional: 1*
- *Mucinoso: 2*
- *Otros: 3*

i) Patrón vascular

- *Hipóxico: 1, presencia en la periferia de vasos neoformados que nutren al tumor, el cual no muestra continuidad con los espacios sinusoidales hepáticos.*
- *No Hipóxico: 2, cuando el tumor muestra continuidad con las estructuras sinusoidales hepáticas y no hay neovasos en su periferia.*

j) Casquete tumoral viable en la periferia tumoral

- *Medido en milímetros al microscopio, como el grosor máximo de tumor viable entre la periferia de metástasis y la zona donde comienza la necrosis tumoral o fibrosis central.*

IV.2.3.2.- Estudio Estadístico

El análisis estadístico se dividió en dos aspectos: análisis descriptivo y análisis inferencial.

IV.2.3.2.1- Análisis Descriptivo

En esta parte el objetivo fundamental ha sido describir las variables en estudio desde el punto de vista numérico y gráfico. Las variables en estudio se describieron utilizando tablas de frecuencia y gráficos (de sectores y barras) para las variables cualitativas; para las variables cuantitativas se determinó los valores mínimo y máximo, media, mediana, desviación típica y el intervalo de confianza de la media al 95%, y gráficos (histogramas).

IV.2.3.2.2- Análisis Inferencial

Se realizó un estudio bivalente para determinar la posible asociación entre los diferentes parámetros analizados en el estudio.

Para las variables con valores cualitativos se aplicó el test de Chi-cuadrado de Pearson, con la corrección de Yates o la prueba exacta de Fisher (en tablas 2x2, cuando no se cumplían las hipótesis para la Chi-cuadrado).

En los casos en que una de las variables tomase valores cualitativos y otra cuantitativos, si la variable cualitativa tenía 2 categorías, se aplicó el test de la t-Student si se cumplían las hipótesis necesarias (normalidad de los datos y de escala intervalo), si no, se utilizó la técnica no paramétrica de la U de Mann-Whitney. Si la variable cualitativa presentaba más de dos categorías, se aplicó el test de Anova para muestras independientes, siempre que se cumplieran las hipótesis necesarias (normalidad e igualdad de varianzas), si no, se usó la técnica no paramétrica de la prueba de Kruskal-Wallis. Si existían diferencias, se

realizaban comparaciones múltiples para ver entre qué grupos se daban dichas diferencias.

Para los casos en que ambas variables tomaran valores cuantitativos se utilizó el coeficiente de correlación de Pearson cumpliendo las hipótesis necesarias (variables de escala intervalo-razón y normalidad de datos), y en caso contrario se utilizó el coeficiente no paramétrico de rango de Spearman. Ambos coeficientes miden el grado de asociación entre las variables, oscilando entre -1 y 1 . Un valor próximo a 1 indica una fuerte relación positiva entre ambas variables, es decir valores altos de una variable se corresponden con valores altos en la otra variable. Un valor próximo a -1 indica una fuerte relación negativa entre ambas variables, es decir valores altos de una variable se corresponden con valores bajos en la otra variable. Un valor próximo a 0 nos indica que no existe relación entre las dos variables.

El nivel de confianza escogido para los diferentes test fue del 95%.

IV.2.4.- METODOLOGÍA INFORMÁTICA

IV.2.4.1.- Hardware

Todos los trabajos informáticos fueron realizados en un ordenador personal portátil Asus® X53S series Intel® Core™ 2 Duo CPU Duo T7250, 2 GB de RAM.

IV.2.4.2.- Software

IV.2.4.2.1- Texto

La transcripción de textos se realizó en la versión libre del procesador de palabras Word® para Windows XP®.

IV.2.4.2.2- Estadística y Gráficos

El análisis estadístico fue llevado a cabo con PASW Statistic v.18.0.0 (SPSS Inc.). Los gráficos presentados fueron realizados en la versión libre del programa Excel® para Windows XP®.

V.- RESULTADOS

V.1.- ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA

V.1.1.- DATOS DEMOGRÁFICOS

V.1.1.1.- Total de casos incluidos

De los 150 casos incluidos inicialmente, sólo 70 pacientes contaban con pruebas de imagen realizadas en el Hospital Universitario Miguel Servet, quedando excluidos por lo tanto 80 pacientes.

De los 70 pacientes que disponían de TAC realizada en el referido hospital, 5 fueron excluidos del análisis por limitación técnica en el acceso al registro digital de las imágenes radiológicas, 2 por presentar imágenes que no cumplían los requisitos técnicos adecuados (de parámetros y fase de adquisición, de inyección del contraste, etc.), 2 caso por presentar datos incompletos en la historia clínica y 1 por disponer de un TAC abdominal sin contraste debido a alergia a los medios de contraste yodados. Quedaron en definitiva incluidos un total de 60 pacientes en el análisis estadístico.

V.1.1.2.- Distribución por sexo y edad

La distribución por sexo observada en la serie (n=60) fue de un 57% de hombres (34/60) y un 43% de mujeres (26/60), con una media de edad de 64,4 ± 10,2 años.

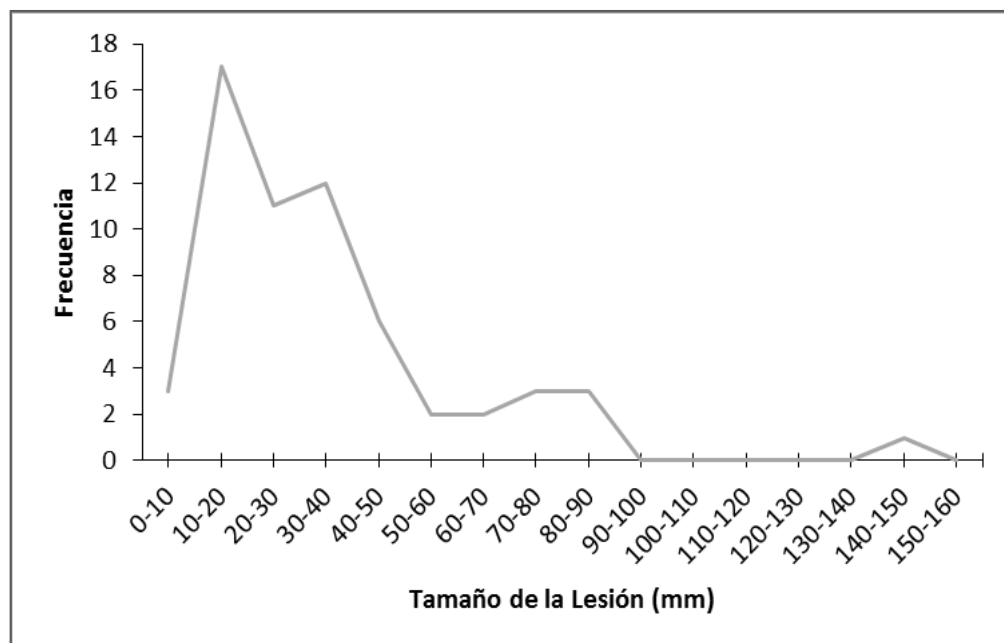
Sexo	Frecuencia	%
Masculino	34	57
Femenino	26	43
Total	60	100

V.1.2.- VARIABLES RADIOLÓGICAS

V.1.2.1- Estimación radiológica del tamaño de la lesión (mm)

La estimación radiológica del tamaño de la lesión dominante arrojó un valor mínimo de 8 mm, un valor máximo de 150 mm y una media de 35,62 mm (I.C. 95% 28,92-42,32 mm).

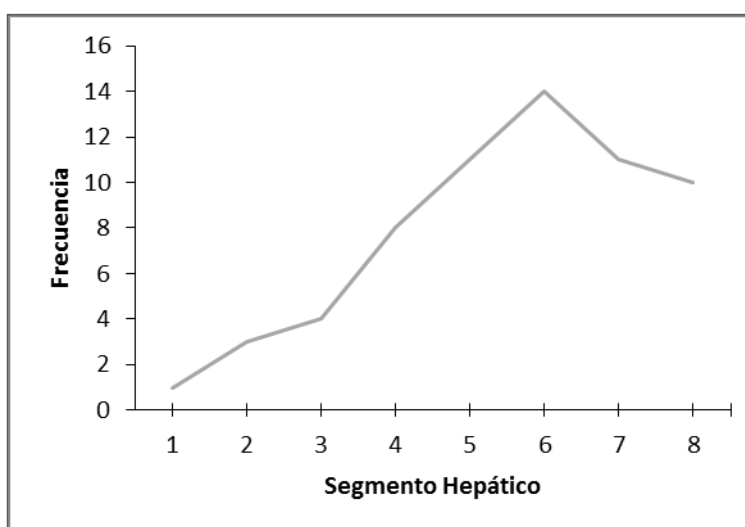
Estimación Radiológica del Tamaño de la Lesión (mm)						
Frec.	Mín.	Máx.	Media	Mediana	Desv. Típica	I.C. media (95%)
60	8	150	35,62	29	25,95	28,92 - 42,32



V.1.2.2.- Segmento hepático de localización de la lesión, según estimación radiológica

En la distribución por segmentos hepáticos se observó afectación de todos los segmentos, con predominio del segmento VI con 22,6% (14/62) seguido por los segmentos V y VII con 17,8% (11/62) respectivamente. Cabe destacar que en un caso la lesión dominante ocupaba 3 segmentos a la vez, por lo que para el análisis estadístico se trató como respuesta múltiple, calculando las estadísticas sobre el total de valores y no sobre el total de casos.

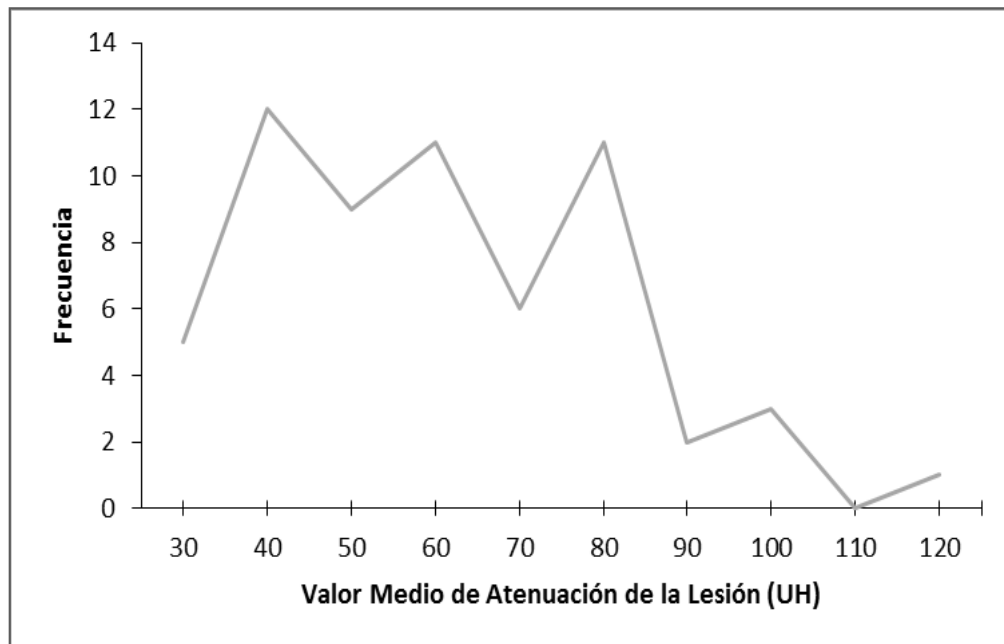
Distribución por Segmento Hepático		
Segmento	Frecuencia	%
1	1	1,6
2	3	4,8
3	4	6,4
4	8	12,9
5	11	17,8
6	14	22,6
7	11	17,8
8	10	16,1
Total	62	100



V.1.2.3.- Valor medio de atenuación (ROI) de la lesión

La media del valor de atenuación en el área de la metástasis dominante durante la fase portal, considerando el promedio de tres mediciones en cada caso fue de 65,49 Unidades Hounsfield (UH) con un rango de 34 – 124 UH y una desviación de 19,86 UH (I.C. 95% 60,36-70,62 UH).

Valor Medio de Atenuación (ROI) de la Lesión (UH)						
Frec.	Mín.	Máx.	Media	Mediana	Desv. Típica	I.C. media (95%)
60	34	124	65,49	62,57	19,86	60,36 - 70,62



V.1.2.4.- Contorno de la lesión, según valoración radiológica

El 73,3% de las lesiones (44/60) mostró un borde o contorno periférico liso, mientras que el 26,7% restante (16/60) mostró bordes de morfología irregular.

Contorno	Frecuencia	%
Liso	44	73,3
Irregular	16	26,7
Total	60	100

V.1.2.5.- Presencia de anillo de realce periférico

El 48,4% de las lesiones (29/60) presentaron anillo de realce periférico, definido como una fina línea de hiperrealce de morfología regular y claramente objetivable en el borde externo de la metástasis. 51,6% de las lesiones (31/60) no presentaron dicho anillo.

Anillo de Realce	Frecuencia	%
Ausente (No)	31	51,6
Presente (Sí)	29	48,4
Total	60	100

V.1.2.6.- Grosor del anillo de realce periférico^{§§}

En aquellos casos que presentaron anillo (29/60), la media de grosor fue de 3,22 mm con un rango de 1 – 10 mm (desviación típica de 2,01 mm e I.C. 95% 2,45-3,99 mm).

Grosor del Anillo de Realce Periférico (mm)						
Frec.	Mín.	Máx.	Media	Mediana	Desv. Típica	I.C. media (95%)
29	1	10	3,22	3	2,01	2,45 – 3,99



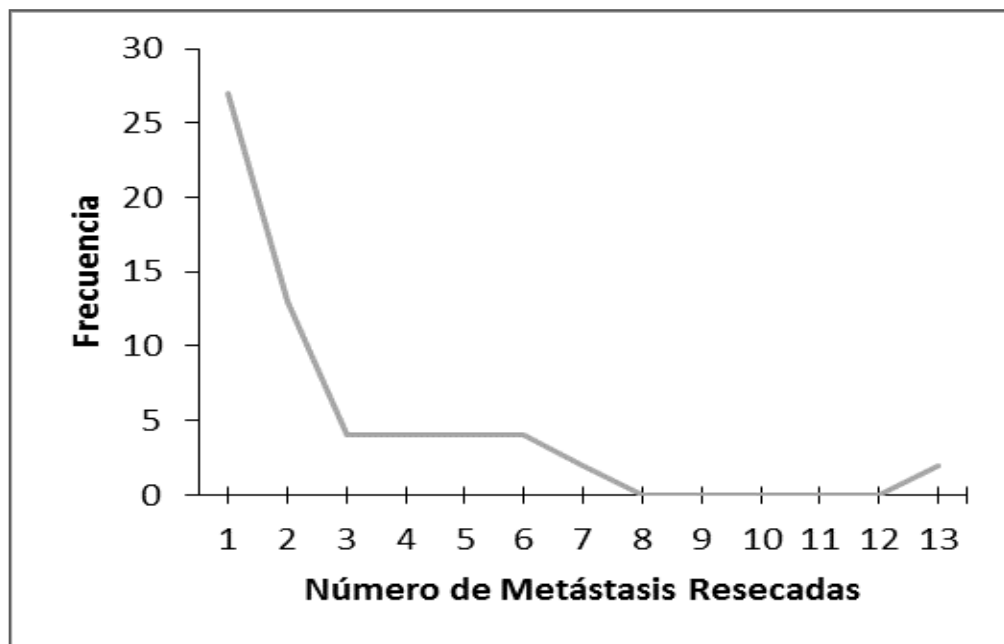
^{§§} Estadística obtenida considerando los casos en los que el anillo estaba presente (29/60).

V.1.3.- VARIABLES HISTOLÓGICAS

V.1.3.1.- Número de metástasis reseçadas

El número medio de metástasis reseçadas en cada caso fue de 2,75 (desviación típica 2,63 e I.C. 95% 2,07-3,43), siendo 1 el valor más repetido (rango 1 – 13).

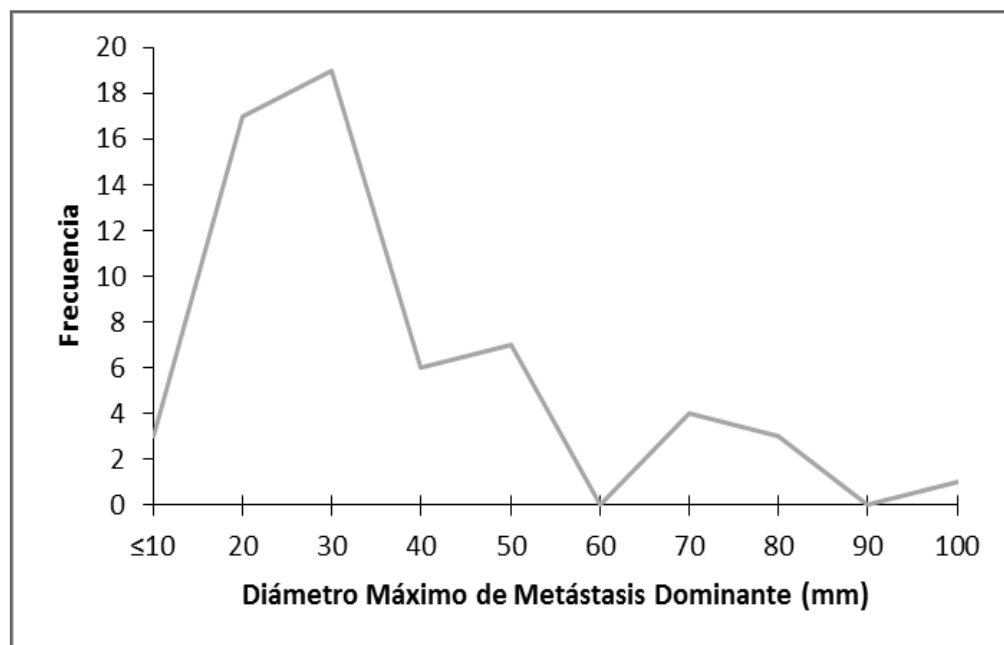
Número de Metástasis Reseçadas						
Frec.	Mín.	Máx.	Media	Mediana	Desv. Típica	I.C. media (95%)
60	1	13	2,75	2	2,63	2,07 – 3,43



V.1.3.2.- Diámetro máximo de la metástasis dominante – valoración histológica

El valor medio del diámetro máximo de las metástasis dominantes fue de 32,48 mm (desviación típica 20,6 e I.C. 95% 27,16-37,8), con un rango de 5 – 10 mm.

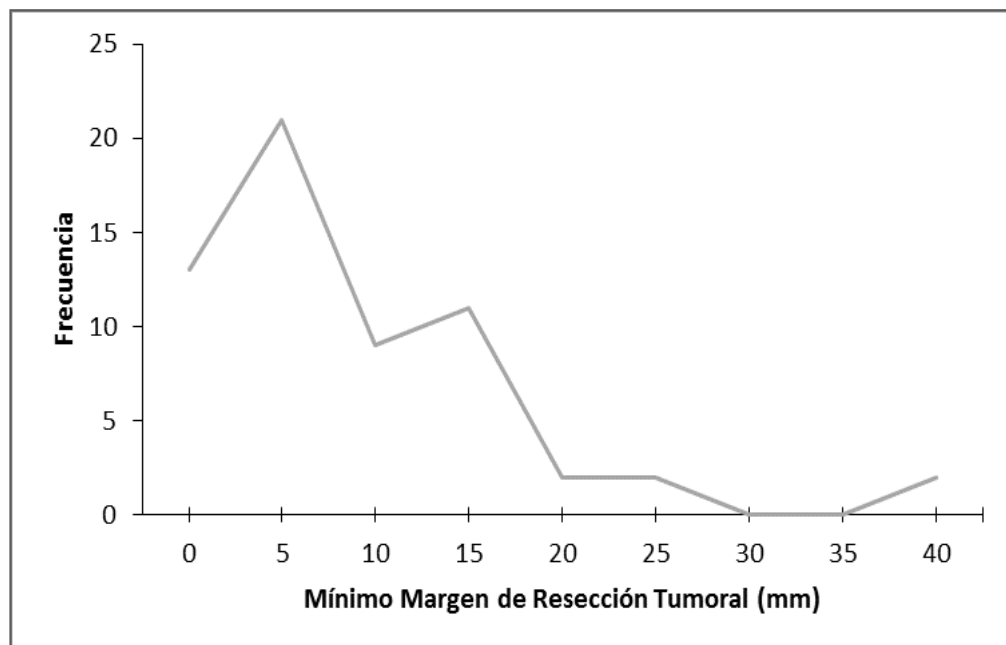
Diámetro Máx. de la Metástasis Dominante – Valorac. Histológica (mm)						
Frec.	Mín.	Máx.	Media	Mediana	Desv. Típica	I.C. media (95%)
60	5	100	32,48	25	20,6	27,16 – 37,8



V.1.3.3.- Mínimo margen de resección tumoral

El mínimo margen de resección tumoral tuvo una media de 7,2 mm (desviación típica 8,74 e I.C. 95% 4,95-9,47), con un rango de 0 – 40 mm.

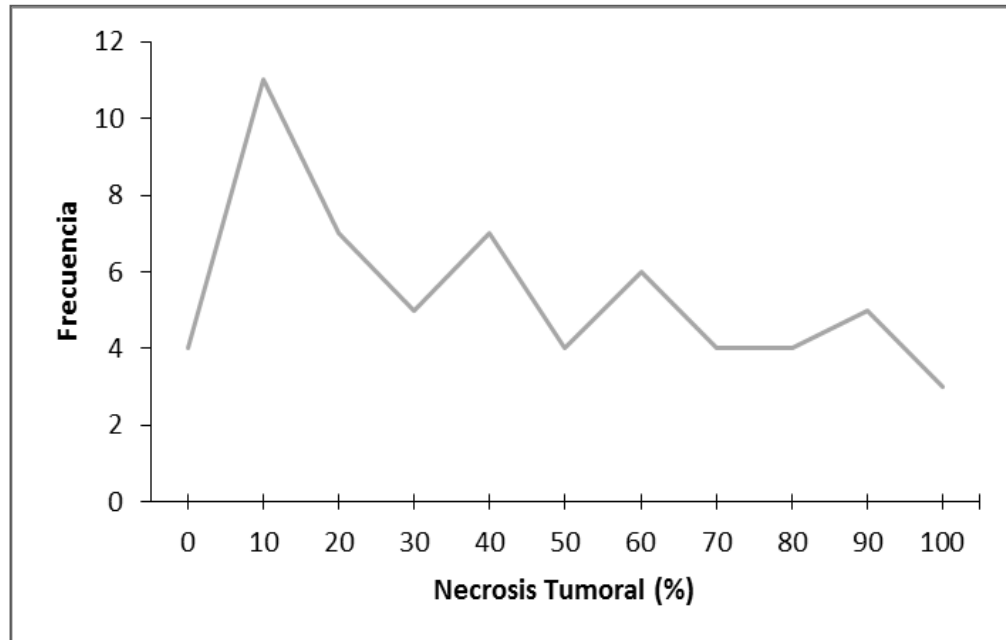
Mínimo Margen de Resección Tumoral (mm)						
Frec.	Mín.	Máx.	Media	Mediana	Desv. Típica	I.C. media (95%)
60	0	40	7,21	4	8,74	4,95 – 9,47



V.1.3.4.- Necrosis tumoral

El porcentaje de necrosis tumoral intralesional arrojó una media de 40,85% (desviación típica 31,35 e I.C. 95% 32,75-48,95), con un rango de 0 – 100%.

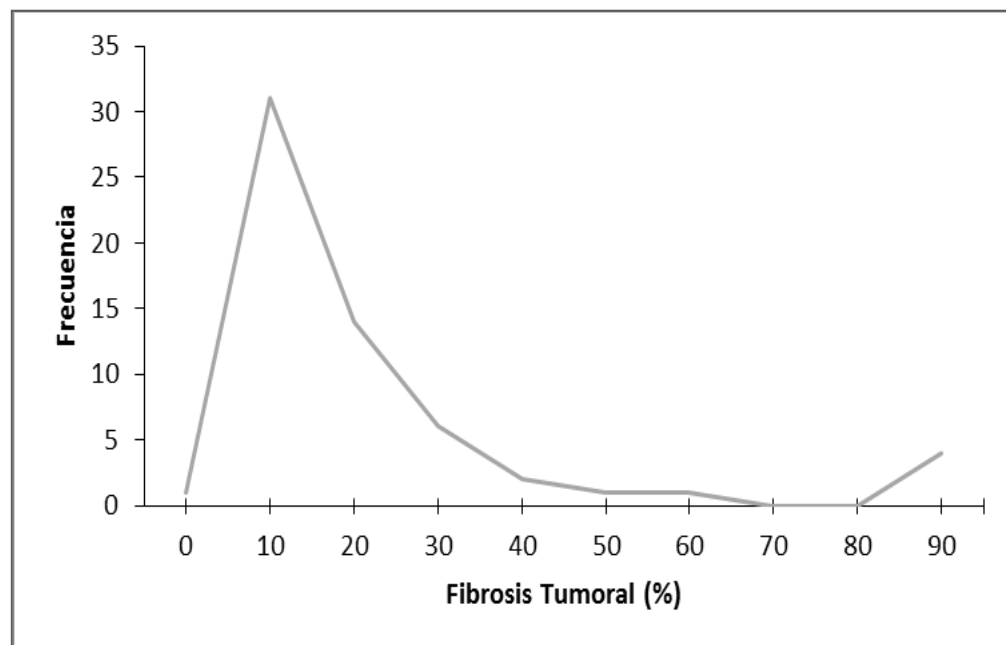
Necrosis Tumoral (%)						
Frec.	Mín.	Máx.	Media	Mediana	Desv. Típica	I.C. media (95%)
60	0	100	40,85	37,5	31,35	32,75 – 48,95



V.1.3.5.- Fibrosis tumoral

El porcentaje de fibrosis tumoral intralesional en los casos disponibles arrojó una media de 18,12% (desviación típica 22,43 e I.C. 95% 12,33-23,91), con un rango de 0 – 90%.

Fibrosis Tumoral (%)						
Frec.	Mín.	Máx.	Media	Mediana	Desv. Típica	I.C. media (95%)
60	0	90	18,12	10	22,43	12,33 – 23,91



V.1.3.6.- Características del margen tumoral, según anatomía patológica

El 50% de las lesiones (30/60) mostraron un margen infiltrante, mientras que la mitad restante (30/60) mostró un margen expansivo.

Margen	Frecuencia	%
Infiltrante	30	50
Expansivo	30	50
Total	60	100

V.1.3.7.- Presencia de pseudocápsula fibrosa

La pseudocápsula fibrosa se encontró presente en el 11,7% de las lesiones (7/60), mientras que el mayoritario 88,3% restante (53/60) no la tuvo.

Pseudocápsula Fibrosa	Frecuencia	%
Ausente (No)	53	88,3
Presente (Sí)	7	11,7
Total	60	100

V.1.3.8.- Tipo histológico

El tipo histológico convencional estuvo presente en el 90% de los casos (54/60); el 8,3 % correspondió al tipo mucinoso (5/60) y sólo el 1,7% estuvo representado por la variante de otros tipos (1/60).

Tipo Histológico	Frecuencia	%
Convencional	54	90
Mucinoso	5	8,3
Otros	1	1,7
Total	60	100

V.1.3.9.- Patrón de vascular

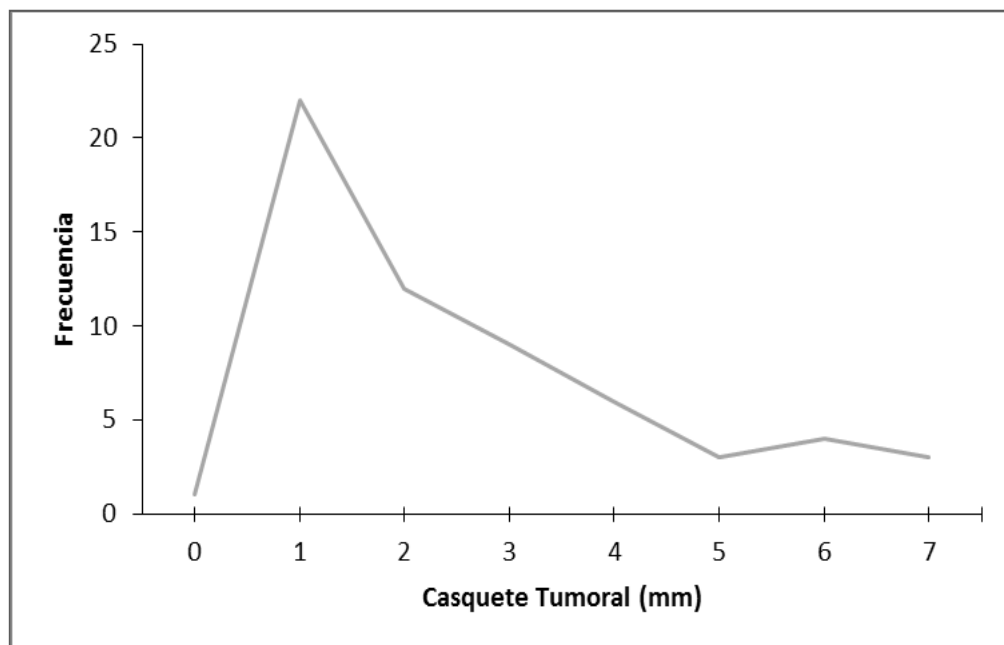
El 43,3% de la lesiones mostró un patrón vascular hipóxico (26/60), mientras que el 56,7% restante mostró un patrón no hipóxico (34/60).

Patrón Vascular	Frecuencia	%
Hipóxico	26	43,3
No Hipóxico	34	56,7
Total	60	100

V.1.3.10.- Casquete tumoral viable en la periferia lesional

El diámetro del casquete tumoral viable en la periferia lesional tuvo una media de 2,36 mm (desviación típica de 2,04 mm e I.C. 95% 1,83-2,89 mm), con un rango de 0 a 7 mm siendo 0 el valor más común.

Casquete Tumoral Viable en la Periferia Lesional (mm)						
Frec.	Mín.	Máx.	Media	Mediana	Desv. Típica	I.C. media (95%)
60	0	7	2,36	2	2,04	1,83 – 2,89



V.2.- ESTADÍSTICA INFERENCIAL

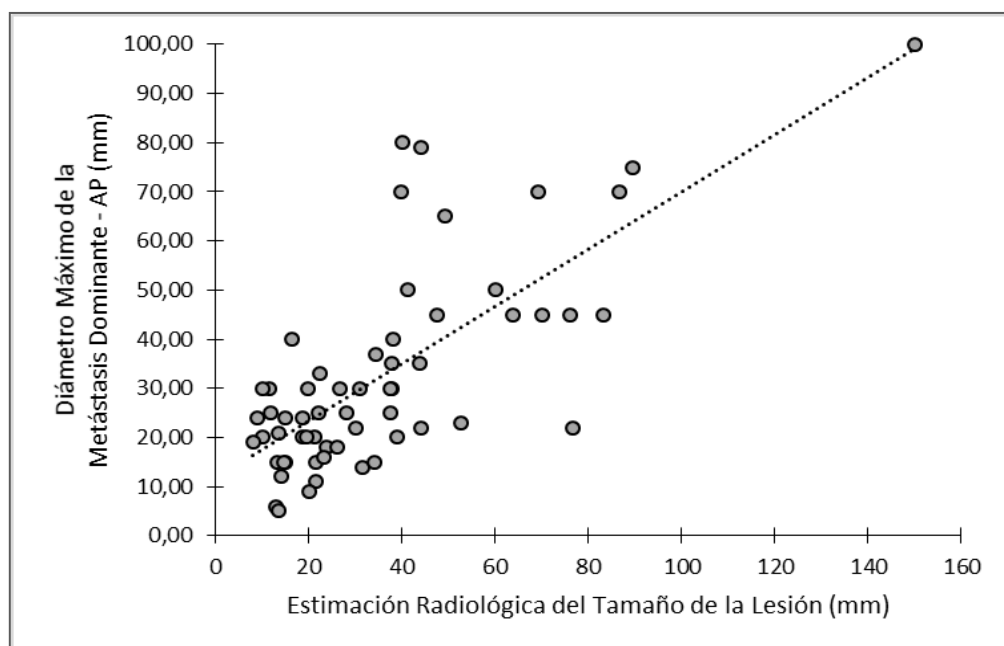
V.2.1.- TAMAÑO DE LA LESIÓN

V.2.1.1.- Estimación radiológica del tamaño de la lesión (mm) vs. diámetro máximo de la metástasis dominante – valoración histológica (mm)

Ambas variables son cuantitativas de escala intervalo-razón, pero como la estimación radiológica no cumple criterio de normalidad, tiene un valor atípico (150 mm) que puede influir en el valor del coeficiente, así como su carácter asimétrico, se utilizó el coeficiente de correlación no paramétrico de Spearman.

En la tabla se presentan el coeficiente de rango de Spearman junto con su p-valor. En este caso el coeficiente es significativo con un valor de 0,648, siendo una asociación media-alta entre la valoración del radiólogo y la del patólogo.

Estimación Radiológica del Tamaño de la Lesión (mm) vs. diámetro máximo de la metástasis dominante – valoración histológica (mm)		
Coef. Spearman = 0,648	Significación = 0,00	n = 60



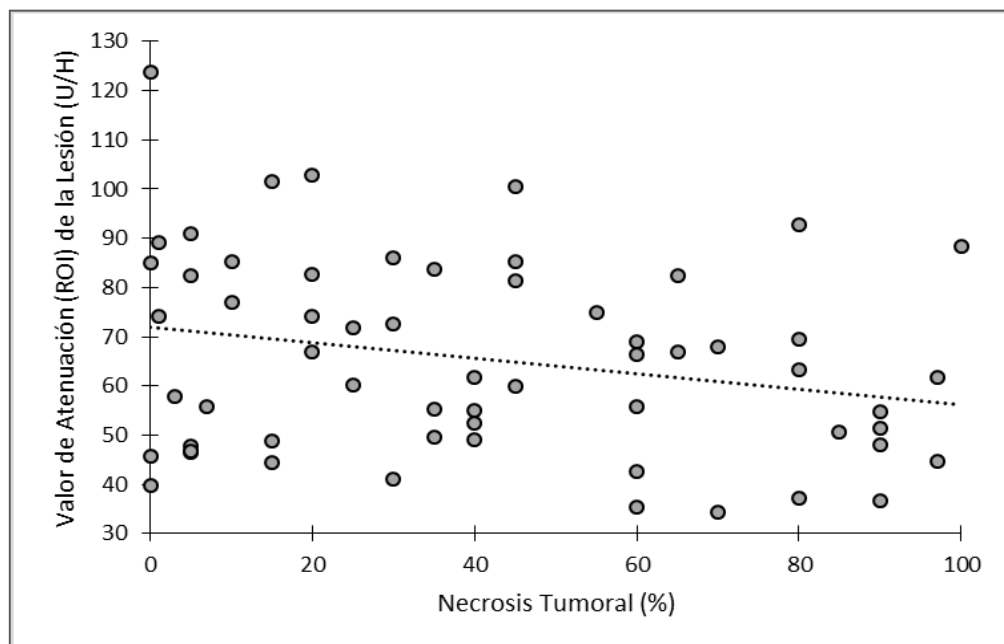
V.2.2.- VALOR DE ATENUACIÓN DE LA LESIÓN

V.2.2.1.- Valor medio de atenuación (ROI) de la lesión vs. necrosis tumoral

Ambas variables son cuantitativas de escala intervalo-razón y además se mostraron con distribución normal o no se desviaron excesivamente de la normalidad (cumplen simetría), por lo que se utilizó el coeficiente de correlación paramétrico de Pearson.

En este caso el coeficiente de Pearson mostró una débil correlación negativa, que aunque es estadísticamente no significativa dado el p-valor, puede marcar una tendencia debido al escaso margen por el que no se ajusta el p-valor.

Valor de Atenuación de la Lesión (UH) vs. Necrosis Tumoral (%)		
Coef. Pearson = - 0,246	Significación = 0,059	n = 60

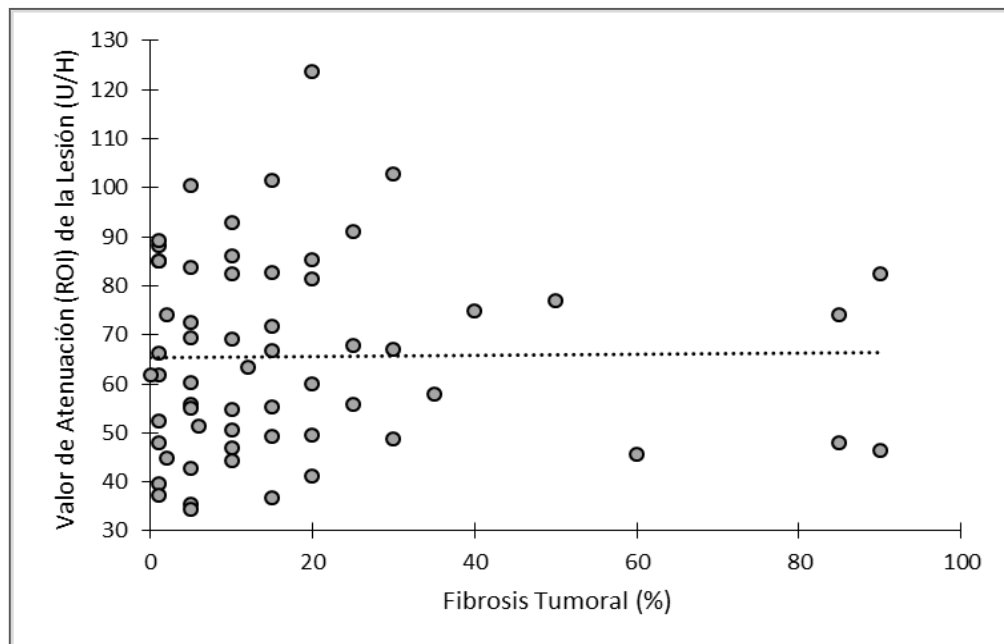


V.2.2.2.- Valor medio de atenuación (ROI) de la lesión vs. fibrosis tumoral

Ambas variables son cuantitativas de escala intervalo-razón, pero como la fibrosis tumoral no cumplió criterios de normalidad y tuvo carácter asimétrico, se utilizó el coeficiente de correlación no paramétrico de Spearman.

En este caso el coeficiente de correlación no paramétrico de Spearman junto con su p-valor no arrojaron correlación significativa.

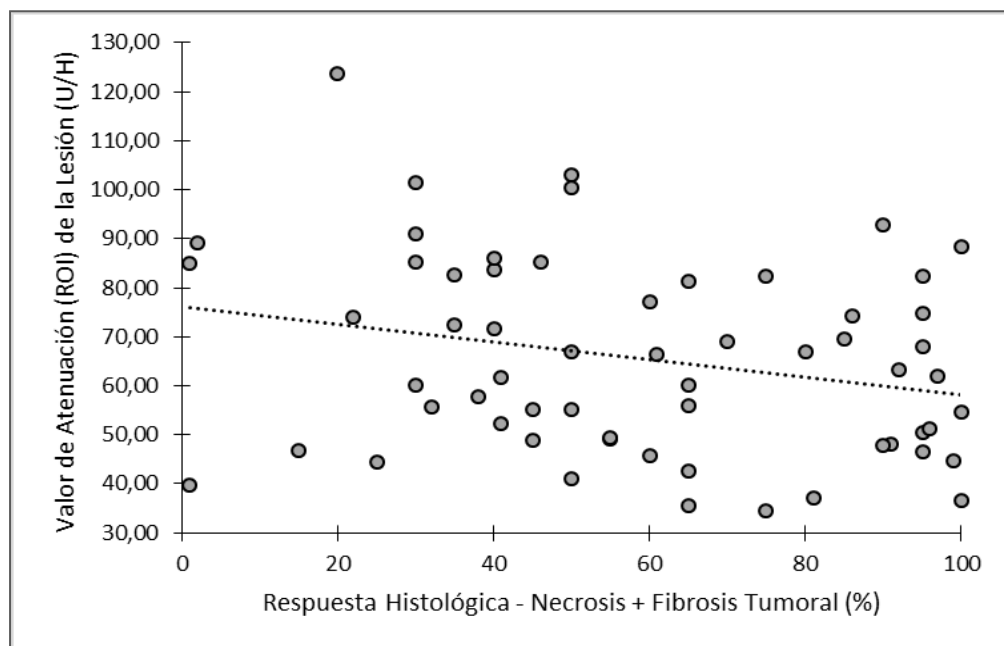
Valor de Atenuación de la Lesión (UH) vs. Fibrosis Tumoral (%)		
Coef. Pearson = 0,075	Significación = 0,569	n = 60



V.2.2.3.- Valor medio de atenuación (ROI) de la lesión vs. respuesta histológica (porcentaje de necrosis + fibrosis tumoral)

Ambas variables son cuantitativas de escala intervalo-razón, pero como la respuesta histológica (interpretada como la suma de los porcentajes de necrosis y fibrosis tumoral) no cumplió los criterios de normalidad y tuvo carácter asimétrico, se utilizó el coeficiente de correlación no paramétrico de Spearman, que junto con su p-valor mostraron una débil correlación negativa, estadísticamente significativa entre las variables. En tal sentido, a mayor grado de respuesta histológica (porcentaje de necrosis + fibrosis tumoral) se observan menores valores de atenuación lesional.

Valor Medio de Atenuación de la Lesión (UH) vs. Respuesta Histológica – Necrosis + Fibrosis Tumoral (%)		
Coef. Pearson = - 0,256	Significación = 0,05	n = 60



V.2.2.4.- Valor medio de atenuación (ROI) de la lesión vs. tipo histológico

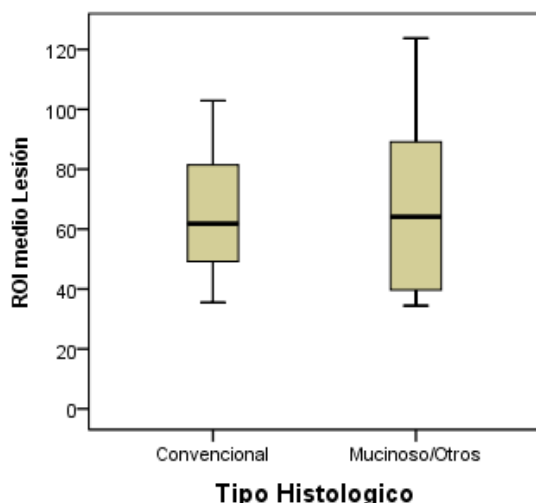
Al ser el valor medio de atenuación una variable cuantitativa mientras que el tipo histológico una variable cualitativa con más de 2 categorías, y considerando que no cumplían las hipótesis necesarias de normalidad e igualdad de varianzas, se planteó utilizar la técnica no paramétrica de la prueba de Kruskal-Wallis. Sin embargo dado que no se puede realizar el test con un único dato en la categoría de tipo histológico “otros”, se procedió a tratar la variable tipo histológico con dos nuevos enfoques:

- a) Agrupando las categorías “mucinoso” y “otros”.
- b) Como el único dato de la categoría “otros” es muy elevado respecto al resto, puede distorsionar los resultados, por tanto, en este enfoque se elimina esta categoría, realizando el análisis con un caso menos.

Al ser el valor medio de atenuación (ROI) de la lesión cuantitativa y tipo histológico, tanto en el enfoque “a” como en el “b” cualitativa con 2 categorías, se aplicó la técnica no paramétrica de la U de Mann-Whitney, dado que no se podía utilizar el test de la t-Student por no cumplir las hipótesis necesarias (normalidad de los datos, igualdad de varianzas y de escala intervalo). En tal sentido se obtuvo que:

- a) Tipo Histológico: Convencional contra Mucinoso y Otros.

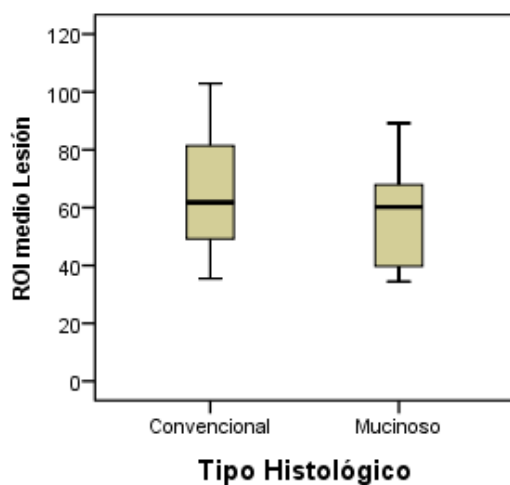
Valor Medio de Atenuación (ROI) de la Lesión – UH					
Tipo Histológico	Frec.	Media	Mediana	Desv. Típica	Signif. Mann-Whitney
Convencional	54	64,64	61,84	18,13	0,990
Mucinoso / Otros	6	69,19	64,09	33,26	
Total	60	65,1	61,84	19,8	



Viendo el p-valor=0,990 (>0,05) de la prueba U de Mann-Whitney para muestras independientes se observa que no existen diferencias significativas en el valor medio de atenuación (ROI) de la lesión según el tipo histológico, agrupando las categorías “mucinoso” y “otros”.

b) Eliminación del caso “otros” del tipo histológico.

Valor Medio de Atenuación (ROI) de la Lesión – UH					
Tipo Histológico	Frec.	Media	Mediana	Desv. Típica	Signif. Mann-Whitney
Convencional	54	64,64	61,84	18,13	0,500
Mucinoso	5	58,29	60,23	22,16	
Total	59	64,09	61,79	18,38	



Viendo el p-valor=0,500 (>0,05) de la prueba U de Mann-Whitney para muestras independientes se observa que no existen diferencias significativas en el valor de atenuación de la lesión según el tipo histológico, eliminado el caso de la categoría “otros”.

V.2.3.- CONTORNO DE LA LESIÓN

V.2.3.1.- Contorno de la lesión, según valoración radiológica vs. necrosis tumoral

Al ser las dos variables cualitativas se aplicó el test de Chi-cuadrado de Pearson. El número de casos presentes en las categorías 50-74% y 75-100% fue insuficiente para poder aplicar el test estadístico, por lo que fue necesario agrupar ambas categorías.

Contorno de la Lesión – Necrosis Tumoral (%)					
Contorno	Necrosis Tumoral (%)			Total	Signif. χ^2
	<25%	25-49%	50-100%		
Liso	18 40,91%	12 27,27%	14 31,82%	44 100%	0,389
Irregular	4 25,00%	4 25,00%	8 50,00%	16 100%	
Total	22 36,67%	16 26,67%	22 36,67%	60 100%	

Viendo el p-valor=0,389 (>0,05) de la prueba de Chi-Cuadrado se observa que no existe asociación significativa entre el contorno de la lesión y el porcentaje de necrosis tumoral, es decir, que independientemente del tipo de contorno existe la misma probabilidad de tener cualquier valor de necrosis tumoral.

V.2.3.2.- Contorno de la lesión, según valoración radiológica vs. fibrosis tumoral

Dado que la distribución de casos no mostraba criterios suficientes para la aplicación del test de Chi-cuadrado de Pearson, se utilizó la prueba exacta de Fisher.

Contorno de la Lesión – Fibrosis Tumoral (%)				
Contorno	Fibrosis Tumoral (%)		Total	Significación PE de Fisher
	<40%	40-100%		
Liso	39 88,64%	5 11,36%	44 100%	1,000
Irregular	14 87,50%	2 12,50%	16 100%	
Total	53 88,33%	7 11,67%	60 100%	

Viendo el p -valor=1,000 ($>0,05$) de la prueba exacta de Fisher se observa que no existe asociación significativa entre tipo de contorno de la lesión y el porcentaje de fibrosis tumoral, es decir, que independientemente del tipo de contorno existe la misma probabilidad de presentar cualquier valor de fibrosis.

V.2.3.3.- Contorno de la lesión, según valoración radiológica vs. margen tumoral, según anatomía patológica

Al ser las dos variables cualitativas se aplicó el test de Chi-cuadrado de Pearson.

Contorno de la Lesión – Margen Tumoral				
Contorno	Margen Tumoral		Total	Signif. χ^2
	Infiltrante	Expansivo		
Liso	19 43,18%	25 56,82%	44 100%	0,144
Irregular	11 68,75%	5 31,25%	16 100%	
Total	30 50%	30 50%	60 100%	

Viendo el p-valor=0,144 (>0,05) de la prueba de Chi-Cuadrado se observa que no existe asociación significativa entre contorno y el margen tumoral, es decir, que independientemente del contorno existe la misma probabilidad de tener margen tumoral infiltrante o expansivo.

V.2.3.4.- Contorno de la lesión, según valoración radiológica vs. patrón vascular

Al ser las dos variables cualitativas se aplicó el test de Chi-cuadrado de Pearson.

Contorno de la Lesión – Patrón Vascular				
Contorno	Patrón Vascular		Total	Signif. χ^2
	Hipóxico	No Hipóx.		
Liso	17 38,64%	27 61,36%	44 100%	0,356
Irregular	9 56,25%	7 43,75%	16 100%	
Total	26 43,33%	34 56,67%	60 100%	

Viendo el p-valor=0,356 (>0,05) de la prueba de Chi-Cuadrado se observa que no existe asociación significativa entre el contorno y el patrón vascular, es decir, que independientemente del contorno existe la misma probabilidad de poseer patrón hipóxico o no hipóxico.

V.2.3.5.- Contorno de la lesión, según valoración radiológica vs. presencia de pseudocápsula fibrosa

Al ser las dos variables cualitativas que no cumplieron criterios suficientes para la aplicación del test de Chi-cuadrado de Pearson, se utilizó la prueba exacta de Fisher.

Contorno de la Lesión – Presencia de Pseudocápsula Fibrosa				
Contorno	Pseudocápsula Fibrosa		Total	Significación PE de Fisher
	Ausente	Presente		
Liso	37 84,09%	7 15,91%	44 100%	0,173
Irregular	16 100%	0 0%	16 100%	
Total	53 88,33%	7 11,67%	60 100%	

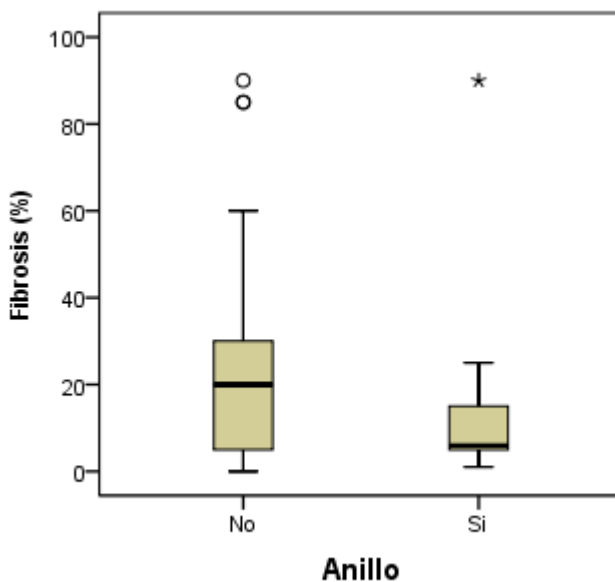
Viendo el p -valor=0,173 ($>0,05$) de la prueba exacta de Fisher se observa que no existe asociación significativa entre el tipo de contorno y la presencia de pseudocápsula fibrosa, es decir, que independientemente del tipo de contorno existe la misma probabilidad de presentar pseudocápsula fibrosa o no, aunque ningún tumor con contorno irregular tuvo pseudocápsula fibrosa.

V.2.4.- ANILLO DE REALCE PERIFÉRICO

V.2.4.1.- Anillo de realce periférico vs. fibrosis tumoral

Al ser la presencia de anillo de realce periférico una variable cualitativa con 2 categorías y el porcentaje de fibrosis una variable cuantitativa, se aplicó la técnica no paramétrica de la U de Mann-Whitney, dado que no cumplían las hipótesis necesarias (normalidad de los datos y de escala intervalo).

Fibrosis Tumoral (%)					
Anillo de R. P.	Frec.	Media	Mediana	Desv. Típica	Signif. Mann-Whitney
Ausente (No)	31	24,29	20	25,62	0,038
Presente (Sí)	29	11,52	6	16,42	
Total	60	18,12	10	22,43	



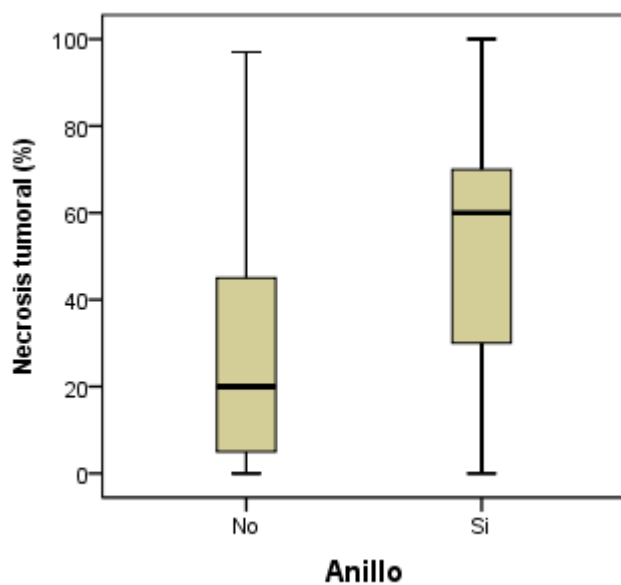
Viendo el p -valor=0,038 ($\leq 0,05$) de la prueba U de Mann-Whitney para muestras independientes se observa que existen diferencias significativas en el porcentaje de fibrosis según la ausencia de anillo de hiperrealce periférico.

Observando el gráfico y las estadísticas descriptivas en cada grupo, se aprecia que los valores de fibrosis tumoral son mayores en los casos con ausencia de anillo, que en el grupo con presencia del anillo de hiperrealce periférico.

V.2.4.2.- Anillo de realce periférico vs. necrosis tumoral

Al ser la presencia de anillo de realce periférico una variable cualitativa con 2 categorías y el porcentaje de necrosis tumoral una variable cuantitativa, se aplicó la técnica no paramétrica de la U de Mann-Whitney, dado que no cumplían las hipótesis necesarias (normalidad de los datos y de escala intervalo).

Necrosis Tumoral (%)					
Anillo de R. P.	Frec.	Media	Mediana	Desv. Típica	Signif. Mann-Whitney
Ausente (No)	31	30,77	20	30,27	0,007
Presente (Sí)	29	51,62	60	29,27	
Total	60	40,85	37,5	31,35	



Viendo el p -valor=0,007 ($\leq 0,05$) de la prueba U de Mann-Whitney para muestras independientes se observa que existen diferencias significativas en el porcentaje de necrosis tumoral según la presencia de anillo de hiperrealce periférico.

Observando el gráfico y las estadísticas descriptivas en cada grupo, se aprecia que los valores de necrosis tumoral son mayores en los casos con presencia de anillo periférico respecto a los casos de anillo ausente.

V.2.4.3.- Anillo de realce periférico vs. patrón vascular

Al ser las dos variables cualitativas se aplicó el test de Chi-cuadrado de Pearson.

Anillo de Realce Periférico – Patrón Vascular				
Anillo de R. P.	Patrón Vascular		Total	Signif. χ^2
	Hipóxico	No Hipóx.		
Ausente (No)	13 41,94%	18 58,06%	31 100%	1,00
Presente (Sí)	13 44,83%	16 55,17%	29 100%	
Total	26 43,33%	34 56,67%	60 100%	

Viendo el p-valor=1,00 (>0,05) de la prueba de Chi-Cuadrado se observa que no existe asociación significativa entre la presencia de anillo de realce periférico y el tipo de patrón vascular, es decir, que independientemente de tener o no anillo de hiperrealce periférico existe la misma probabilidad de presentar un patrón hipóxico o no hipóxico.

V.2.4.4.- Anillo de realce periférico vs. presencia de pseudocápsula fibrosa

Al ser las dos variables cualitativas se aplicó la prueba exacta de Fisher (en tablas 2x2, dado que no se cumplen las hipótesis para la Chi-cuadrado).

Anillo de Realce Periférico – Presencia de Pseudocápsula Fibrosa				
Anillo de R. P.	Pseudocápsula Fibrosa		Total	Significación PE de Fisher
	Ausente	Presente		
Ausente (No)	28 90,32%	3 9,68%	31 100%	0,702
Presente (Sí)	25 86,21%	4 13,79%	29 100%	
Total	53 88,33%	7 11,67%	60 100%	

Viendo el p-valor=0,702 (>0,05) de la prueba exacta de Fisher se observa que no existe asociación significativa entre la presencia de anillo de realce periférico y la presencia de pseudocápsula fibrosa, es decir, que independientemente de tener o no anillo de realce periférico existe la misma probabilidad de presentar pseudocápsula fibrosa.

V.2.4.5.- Anillo de realce periférico vs. margen tumoral, según anatomía patológica

Al ser las dos variables cualitativas se aplicó el test de Chi-cuadrado de Pearson, con la corrección de Yates.

Anillo de Realce Periférico – Margen Tumoral				
Anillo de R. P.	Margen Tumoral		Total	Signif. χ^2
	Infiltrante	Expansivo		
Ausente (No)	18 58,06%	13 41,94%	31 100%	0,301
Presente (Sí)	12 41,38%	17 58,62%	29 100%	
Total	30 50%	30 50%	60 100%	

Viendo el p-valor=0,301 ($>0,05$) de la prueba de Chi-Cuadrado se observa que no existe asociación significativa entre la presencia de anillo periférico y las características del margen tumoral, es decir, que independientemente de tener o no anillo de realce periférico existe la misma probabilidad de presentar un margen tumoral infiltrante o expansivo.

VI.- DISCUSIÓN

VI.1.- SOBRE EL MATERIAL Y EL MÉTODO

La evaluación de la respuesta al tratamiento oncológico es una tarea crucial que comparten hoy en día radiólogos y patólogos. La respuesta histológica a la terapia preoperatoria ha demostrado ser un factor predictivo de la supervivencia en los pacientes con tumores sólidos.^{84, 87} Igualmente, la obtención de imágenes que anticipen y proporcionen una estimación objetiva a la vez que no invasiva de la respuesta tumoral del estudio anatomopatológico es la meta sobre la que, si bien se han logrado grandes avances, sigue siendo inconstante el rendimiento de las técnicas de imagen en la predicción del resultado.

El método establecido y más utilizado en la evaluación de la respuesta radiológica se basa en los cambios en el tamaño del tumor, según los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y los criterios en la evaluación de la respuesta de los tumores sólidos – RECIST. No obstante, los criterios de respuesta óptimos deben ser simples, reproducibles, estandarizados, cuantificables y sobre todo deben proporcionar una indicación temprana de la eficacia del tratamiento. Además, la respuesta debería ser un indicador fiable y significativo de los resultados clínicos sin dejar lugar a subjetividades.⁷⁴

La respuesta del tumor desde el punto de vista del diagnóstico por la imagen se puede abordar desde tres perspectivas diferentes: el cambio del tamaño tumoral, el cambio de parámetros morfológicos que no guardan relación con el tamaño y la imagen funcional, bien por RM, por PET o PET/TAC.⁸⁸

En relación con los parámetros morfológicos distintos al tamaño tumoral, en 2000 la Asociación Europea para el Estudio del Hígado (European Association for the Study of the Liver – EASL) consideró que la estimación en la reducción del volumen tumoral viable (reconocible como áreas con menor nivel de realce en TAC o RM) podía ser considerado como el método adecuado en la evaluación de

la respuesta local al tratamiento en pacientes con carcinoma hepatocelular (CHC).⁸⁹ En ese sentido, la mayoría de los autores comenzaron adoptar esta recomendación a la hora de informar sobre la respuesta del CHC a la quimioembolización arterial o la ablación por radiofrecuencia.⁹⁰⁻⁹² Por su parte, Chun⁸⁴ demostró que el cambio morfológico de las metástasis hepáticas del carcinoma colorrectal tras el tratamiento con Bevacizumab consiste en pasar de una masa heterogénea con márgenes mal definidos a una lesión hipodensa de apariencia homogénea, con bordes bien circunscritos y buena correlación con la respuesta histológica y la supervivencia de los pacientes.

Nuestra intención fue confirmar la correlación de la determinación radiológica de aspectos morfológicos en las metástasis hepáticas de CCR con respecto a los hallazgos histológicos equivalentes, a propósito y como implicación radiológica de la línea de investigación común del Servicio de Anatomía Patológica y la Sección de Cirugía Hepatobiliopancreática del Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo del Hospital Miguel Servet de Zaragoza.

Para ello hemos realizado un estudio retrospectivo de carácter descriptivo a partir de la base de datos completada de manera prospectiva en la referida línea de investigación, que incluía resecciones hepáticas como consecuencia de la presencia de focos metastásicos provenientes de adenocarcinoma colorrectal primario, realizadas entre enero de 2004 y diciembre de 2012, resultando un total de 150 pacientes incluidos de los que sólo 60 pudieron ser considerados en nuestro estudio.

Este mismo proceso retrospectivo de recogida de datos a partir del historial clínico es seguido por varios autores, aunque con algunas diferencias entre ellos, sobre todo en cuanto a la elección de los tamaños muestrales. Aunque pretendemos tener en un futuro próximo un número creciente de

pacientes, nuestro tamaño muestral está en el mismo rango de series como las de Chung⁹³ que incluyó 59 pacientes en 2012 o Chun⁸⁴ que trabajó con 50 pacientes en 2009. Por debajo se encuentran Egger⁹⁴ o Anzidei⁸⁵, que más recientemente han evaluado series de 38 y 18 pacientes respectivamente. Por el contrario, las series de Shindoh⁹⁵ o de Maru⁹⁶ superan nuestro tamaño muestral con 209 y 103 pacientes cada uno.

El Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza, base de nuestro estudio, es un centro hospitalario de referencia de tercer nivel que atiende una población directa de 530.510 personas, que junto con las provincias de Huesca y Teruel (de las que es centro de referencia para cirugía hepatobiliopancreática tumoral) suma una población aproximada de 800.000 individuos. Aunque nuestro tamaño muestral es proporcional y uniforme en lo referente a las características sociodemográficas de la cohorte estudiada, tenemos en cuenta la limitación que tiene nuestro estudio en lo referente a la potencia estadística que otorga nuestro tamaño muestral. No obstante, debemos suponer que si bien algunos resultados en principio no son significativos, sí podrían mostrar tendencias a considerar.

En cuanto a la recolección de datos, las variables radiológicas fueron recolectadas de manera retrospectiva por dos radiólogos con 4 y 25 años de experiencia en radiología hepatobiliar, ambos con desconocimiento de los datos histológicos de cada paciente. En el trabajo de Chun⁸⁴ la recolección de datos radiológicos fue llevada a cabo por tres radiólogos con 2, 15 y 20 años de experiencia en imagen digestiva y hepatobiliar. Igualmente, los respectivos trabajos de Shindoh⁹⁵ y Anzidei⁹⁶ contaron con la revisión de tres radiólogos, con desconocimiento de la información clínica en cada caso.

El método de adquisición de las imágenes fue similar a los estudios de Chun⁸⁴, Shindoh⁹⁵ y Anzidei⁹⁶, empleando algoritmos de reconstrucción a 2,5 mm

con colimación de 5 mm y siguiendo técnicas de adquisición trifásica o monofásica en los referidos trabajos. Cabe mencionar que Chun⁸⁴ contó con equipos de detección matricial de 4 y 16 filas de detectores, mientras de Shindoh⁹⁵ y Anzidei⁹⁶ disponían de equipos de 16 y 64 filas de detectores.

En todo caso, la variación en el número de filas de detectores de los equipos no supone una fuente de sesgo significativa en la calidad de la imagen, siempre que los algoritmos de reconstrucción y la colimación, así como las fases de adquisición sean similares. En nuestro trabajo hemos mantenido los mismos parámetros empleados en la bibliografía, dado que son el método estándar de adquisición y procesamiento de las imágenes.

El análisis histológico básico de la pieza de resección (número y tamaño máximo tamaño de la/s MH, mínimo margen de resección, porcentaje de necrosis y fibrosis en la/s MH, tipo de crecimiento tumoral, etc.) se realizó mediante las técnicas estándar⁸⁶ por un mismo patólogo a fin de minimizar los posibles sesgos o discrepancias en las observaciones. Dicho patólogo revisó sistemáticamente y de forma retrospectiva la totalidad de las muestras, realizando el análisis histológico (con técnicas de tinción de hematoxilina-eosina) sin tener acceso a los datos clínicos o radiológicos de cada paciente.

La intención del estudio anatomopatológico fue poner de manifiesto las variables inherentes al tumor (número de metástasis, tamaño, tipo histológico, etc.) en relación con la interacción del tumor con el huésped (el hígado) medido por: tipo de margen tumoral, presencia o no de pseudocápsula fibrosa y tipo de patrón vascular. Todo ello a su vez se buscó correlacionar con la respuesta del tumor al tratamiento quimioterápico, determinado por el porcentaje de fibrosis y/o necrosis tumoral.

En consonancia con la mayoría de los autores, como Poultsides⁹⁷ o Adam⁸², todos los datos del análisis histológico de la enfermedad hepática han sido

referentes a la pieza quirúrgica obtenida tras realizar la primera hepatectomía. Tal y como describen en su metodología otros autores^{81, 82, 96, 98}, hemos realizado cortes desde el centro hasta la periferia de la lesión con un grosor de 5 mm en la/s MH, seleccionando cortes de todas las áreas macroscópicamente significativas. Si en la pieza quirúrgica obtenida tras realizar la hepatectomía en un paciente, existía más de una MH, se procedió al análisis histológico, una a una, de todas las MHCCR presentes.^{86, 96}

Un claro indicador de la validez de los datos recolectados tanto por los radiólogos como por el patólogo es que la estimación radiológica del tamaño de la lesión tuvo una asociación media-alta con el diámetro máximo de la metástasis resecada (0,648 – p=0,00). Cabe mencionar que la diferencia de tiempo entre la realización del estudio radiológico y el momento de la cirugía es un factor que puede alterar esta correlación, debido a las modificaciones de los parámetros tumorales que sucedan en dicho lapso como respuesta al tratamiento. No obstante al respecto, en la serie de casos estudiada el tiempo máximo entre ambos episodios fue de ocho semanas.

En relación con la metodología conviene comentar que al realizar un análisis retrospectivo es posible que se hayan producido algunos sesgos de selección explicados por la propia naturaleza del estudio y por la variación en los criterios de selección de los pacientes durante el periodo de recogida de datos (8 años). De igual modo, otra limitación podría ser el hecho de que nuestro hospital es un centro de referencia de su área geográfica de influencia, lo cual puede introducir sesgos de selección en cuanto a que los pacientes más complejos se derivan a este centro.⁸³

VI.2.- SOBRE LOS RESULTADOS

VI.2.1- DEL COEFICIENTE DE ATENUACIÓN TUMORAL

Múltiples estudios han comprobado que los criterios radiológicos clásicos de la valoración de la respuesta al tratamiento sobreestiman o infraestiman la respuesta a la QT neoadyuvante^{99, 100} por lo que la viabilidad tumoral real vendría determinada por el examen histológico. La respuesta histopatológica a la QT^{44, 81} considerada como porcentaje de fibrosis, necrosis tumoral o de células neoplásicas viables se ha propuesto en los últimos años como uno de los factores pronósticos más importantes, tal y como se ha observado en otro tipo de neoplasias como la de mama¹⁰⁰, osteosarcoma⁶¹, cáncer de esófago⁸⁰, gástrico¹⁰¹ y de recto^{102, 103}. Igualmente, la Sociedad Española de Anatomía Patológica ha establecido en sus recomendaciones para la valoración de respuesta histopatológica en piezas de hepatectomía por metástasis de cáncer colorrectal tratado con neoadyuvancia que la respuesta histopatológica se medirá en función de la proporción de células tumorales viables, expresándose en porcentaje total, incluyendo necrosis tumoral, fibrosis y presencia de mucina.⁸⁶

Chun⁸⁴ propuso el uso de criterios morfológicos cualitativos basados en estimaciones radiológicas objetivables mediante TC, caracterizando la atenuación global, la interfase tumor-hígado normal o el anillo de hiperrealce periférico, sugiriendo que “la variación de masas heterogéneas con bordes mal definidos a lesiones hipodensas, homogéneas con márgenes bien definidos” era una indicación de buena respuesta. Sin embargo, los criterios morfológicos propuestos por Chun no son estrictamente cuantitativos, dejando abierta la posibilidad de interpretaciones subjetivas.

Chung⁹³ en 2012, afirmó que el valor de atenuación de TC en MHCCR muestra una correlación lineal con la concentración del agente de contraste, reflejando indirectamente la vascularidad del tumor. Dicho parámetro concluyó

que podía ser cuantificado de manera objetiva en la práctica diaria, proporcionando una medida adicional de la respuesta al tratamiento. Sobre la base de sus resultados sugirió agregar los cambios de densidad del tumor a los criterios de valoración de la respuesta a la QT, “independientemente de los agentes de tratamiento contra el cáncer empleados o del tipo de tumor”. Dijo igualmente que otros factores podían influir en la atenuación.

Es por ello que en nuestra investigación hemos intentado validar la correlación entre el coeficiente de atenuación (densidad) de las lesiones, medido en Unidades Hounsfield dibujando un ROI poligonal a mano alzada dentro del margen del tumor, a nivel del corte axial de mayor diámetro del mismo, y la respuesta histológica estimada según un determinado componente de fibrosis y/o necrosis subyacente en la lesión.

Basándonos en las afirmaciones de Boonsirikamchai¹⁰⁴ en relación con los criterios de respuesta en TC, independientes del tamaño tumoral, en MHCCR tratadas con Bevacizumab, consideramos las MH como un agregado de tejidos de atenuaciones variables que forman una masa heterogénea, hipodensa respecto al hígado circundante. Su coeficiente de atenuación variaría con las proporciones relativas de mucina, fibrosis, celularidad viable o necrosis, evidenciable con la administración del agente de contraste yodado.

En nuestra serie hemos obtenido que respecto a la necrosis tumoral hubo tendencia a que las lesiones con mayor porcentaje de necrosis presentaran menores coeficientes de atenuación. Este hallazgo se corresponde con el comportamiento teórico de la hipodensidad del tejido necrótico, no obstante obtuvimos un coeficiente de asociación débil (Pearson -0,246 con $p=0,059$), sin significación estadística. Cabe mencionar que en la gráfica de distribución de valores se intuye cierta linealidad, lo cual significa que tal vez la asociación se hubiera demostrado de manera clara en una serie con mayor número de casos,

pudiendo igualmente quedar el valor de p dentro del rango de significación estadística.

Hay que mencionar que para la necrosis tumoral, hemos considerado los valores histológicos a manera de variable continua para un intervalo 0-100. Esto contrasta con los respectivos trabajos de Rubbia-Brandt⁸¹ y Saudí¹⁰⁵, que trabajaron dicha variable tomado como referencia el punto de corte del 50%, sin embargo tales autores estudiaban el grado de necrosis como factor predictivo de supervivencia. Nuestra intención de estimar la correlación lineal entre valores de atenuación y porcentajes de necrosis ameritaba un manejo cuantitativo de variables continuas, situación similar en el caso de la fibrosis residual.

Desde un punto de vista histológico, para determinados grupos^{81, 97, 106}, la fibrosis tumoral es un parámetro incluso más fiable que la necrosis para valorar la respuesta al tratamiento porque consideran la necrosis como un fenómeno espontáneo que refleja la hipoxia tumoral y no como mecanismo mediado por la apoptosis celular provocada por la QT.⁸¹

En nuestra serie obtuvimos una distribución asimétrica de los valores de fibrosis tumoral que interpretamos como producto de la mayor respuesta tumoral en los pacientes tratados con terapia neoadyuvante. Al respecto, Rubbia-Brandt⁸¹, Poultsides⁹⁷, Gervaz¹⁰⁶ y Klinger¹⁰⁷, han demostrado que el porcentaje de fibrosis es significativamente mayor en los pacientes tratados con neoadyuvancia.

Del total de casos incluidos en nuestro estudio, el 60% (36/60) recibió tratamiento quimioterápico con neoadyuvancia, mientras que el restante 40% (24/60) recibió el esquema quimioterápico convencional.

Basándonos en las afirmaciones de Chung⁹³ sobre los cambios de densidad con independencia de los agentes de tratamiento quimioterápico, no hicimos

distinción entre las cohortes de pacientes tratados con neoadyuvancia y los que no. Igualmente, el haber diferenciado cohortes tan pequeñas habría supuesto limitaciones en el análisis estadístico, sobre todo en lo referente a la significación de los resultados.

No obstante, pese a las consideraciones mencionadas, obtuvimos una correlación prácticamente nula (Spearman 0,075 con $p=0,569$) aunque no significativa entre los valores de atenuación y los porcentajes de fibrosis residual presentes en las lesiones estudiadas. Suponemos que la correlación teórica entre la fibrosis residual y unos valores de atenuación dados podría demostrarse en el análisis estadístico de series de casos más amplias, con diferenciación entre las cohortes tratada con Bevacizumab versus QT convencional.

Con respecto a la respuesta histológica, interpretada como la suma de los porcentajes de necrosis y fibrosis tumoral, hemos obtenido una correlación negativa entre el coeficiente de atenuación y la combinación fibrosis-necrosis (Spearman -0,256 con $p=0,05$), tal que los valores de atenuación disminuyen a mayor respuesta histológica. Esta asociación es estadísticamente significativa y se corresponde con lo teóricamente asumible.^{93, 104} Sin embargo, la débil tendencia observada (-0,256) suponemos que podría incrementarse en series más extensas.

En el caso de la celularidad viable, Chun⁸⁴, Chung⁹³ y Maru⁹⁶ coinciden en que la mayoría de las células tumorales viables residuales al tratamiento de QT se observan en la periferia lesional, a nivel de la interfase tumor-hígado sano, visualizándose como un anillo de hiperrealce periférico. Ya dijo Boonsirikamchai¹⁰⁴ que en la TC la atenuación más baja se ve comúnmente en el centro del tumor, estando rodeada por una zona tumoral de densidad irregular, a menudo nodular y un borde externo de relativamente mayor atenuación (anillo

de hiperrealce), que puede ser delgado o grueso. Asimismo las MHCCR sin tratar rara vez presentan patrón de baja atenuación uniforme.

En nuestra serie hemos cuantificado los valores de atenuación en Unidades Hounsfield dentro del margen tumoral, no obstante sin incluir el anillo hiperdenso circundante cuando se encontraba presente, dado que esta localización predominante de las células viables con su correspondiente patrón de realce con contraste hacia la periferia habría alterado los valores de atenuación promedio del resto de la lesión. En tal sentido, hemos incluido la discusión de dicha variable en otro apartado más adelante.

Con respecto a los valores de atenuación para cada tipo histológico, hemos obtenido que no hay diferencia significativa en los coeficientes de atenuación según los tipos histológicos convencional o mucinoso. Interpretamos que dicho resultado podría estar en relación en parte con lo limitado de nuestro tamaño muestral, así como también con el escaso número de casos del tipo mucinoso en nuestra serie (5 pacientes). Teóricamente cabría cierta variación en el realce de los tejidos con patrón histológico mucinoso, por lo que sería un dato interesante a estudiar en cohortes más extensas.

VI.2.2- DEL CONTORNO TUMORAL

Maru⁹⁶, en 2010 fue el primero en introducir el término Tumor Normal Interface (TNI) para hacer referencia al hecho de que el mayor número de células viables residuales se encuentra en la periferia tumoral. Igualmente Mentha¹⁰⁸ demostró la presencia de un halo de células tumorales que infiltraban el parénquima hepático normal circundante tras la QT neoadyuvante en los pacientes con MHCCR, mientras que para Rubbia-Brandt⁸¹, dos tercios de los pacientes que recibieron QT neoadyuvante presentaban células viables en la periferia tumoral.

Saudí¹⁰⁵ sugirió el término Casquete Tumoral como equivalente para este parámetro histológico, definido como el espesor máximo, en milímetros, de células tumorales viables entre la zona central necrótica de la MH y el borde de la misma.

Para Maru⁹⁶, el espesor de esta zona-TNI se correlacionó con la respuesta radiológica definida por Chun⁸⁴ y no por los criterios RECIST.^{72, 73} Del mismo modo, en su serie⁹⁶ un menor casquete tumoral-TNI estuvo relacionado con el uso del bevacizumab en neoadyuvancia y con una mayor supervivencia libre de enfermedad confirmada en el análisis multivariante.

Aunque Saudí¹⁰⁵ no pudo demostrar en su serie que el casquete tumoral supusiera un marcador histológico pronóstico, nosotros, partiendo de la misma fuente de casos, hemos demostrado la asociación que hay entre el anillo de hiperrealce periférico (equivalente radiológico al casquete tumoral) y la respuesta histológica estimada mediante los porcentajes de necrosis y fibrosis tumoral.

Nuestro estudio arroja que los valores de fibrosis tumoral son mayores en los casos con ausencia de anillo de hiperrealce, mientras que la necrosis tumoral

es mayor en los casos con presencia del mencionado anillo (p valor de 0,038 y 0,007 respectivamente).

Al respecto Rubbia-Brandt⁸¹ observó que la respuesta histológica de las MHCCR se caracteriza por un reemplazo fibroso del tumor en lugar de la necrosis. En tal sentido, si para Maru⁹⁶ el grosor de la zona-TNI se correlacionaba de manera directa con la presencia de células tumorales viables y a su vez, guardaba relación con la respuesta radiológica definida por Chun⁸⁴, es de esperar que en los casos con mejor respuesta histológica (mayor fibrosis) veamos la ausencia del anillo de realce periférico. Igualmente, cabría esperar que la presencia del anillo asociara mayores valores de necrosis tumoral relativa, hecho ya comentado por Riaz¹⁰⁹ al observar una buena correlación entre la necrosis histológica completa y la presencia de realce anular periférico en resecciones de HCC luego de radioembolización con itrio-90. Nuestros resultados abren la posibilidad de sugerir la valoración del anillo de hiperrealce periférico como un indicador pronóstico prequirúrgico, que en todo caso habría que validar en futuros estudios.

En cuanto a la presencia de pseudocápsula fibrosa peritumoral, factor de buen pronóstico en el HCC^{26, 110-112} ya que según Lunevicius¹¹³ actúa como una barrera física y química frente a la invasión local del tumor, no hemos encontrado asociación estadística con respecto a la presencia del anillo periférico de hiperrealce.

Según Lunevicius¹¹³, la pseudocápsula fibrosa es una membrana peritumoral en todo el contorno de la MH con espesor regular, igual o mayor a 0,5 mm, caracterizada por la presencia de miofibroblastos que activaban la producción de colágeno tras la compresión, inflamación o necrosis producida por las MH, mediante un mecanismo que involucra las células estelares hepáticas

(HSC, por sus siglas en inglés)¹¹³ también conocidas como células de Ito y que están incluidas en la matriz extracelular dentro del espacio de Dissé.

En tal sentido, la falta de correlación observada en nuestra serie confirma que el anillo de hiperrealce peritumoral corresponde a la presencia de células tumorales viables, un fenómeno histológico distinto a la pseudocápsula peritumoral propuesta por Lunevicius, que además no sería radiológicamente objetivable debido su grosor de 0,5 mm. Es indiscutible que las técnicas de imagen radiológica, muy válidas en la valoración morfológica macroscópica, no son útiles ni aplicables en la valoración de patrones microscópicos de los márgenes tumorales.

Esto último explica la ausencia de correlación entre la estimación radiológica del contorno (liso vs. irregular) con respecto a la presencia de pseudocápsula ($p=0,173$), aunque debemos mencionar que ninguno de los casos con bordes irregulares observados en nuestra serie tuvo pseudocápsula fibrosa. Este detalle podría otorgar validez interna a las determinaciones radiológica e histopatológica de nuestra investigación, dado que si desde un abordaje teórico consideramos: que por un lado los contornos irregulares se asocian comúnmente en radiología a una mayor agresividad tumoral, y que por el otro lado, de acuerdo con los enunciados de Lunevicius¹¹³ la pseudocápsula fibrosa es una membrana de defensa que intenta aislar el contorno tumoral, no deberíamos encontrar MH de contornos irregulares que presenten pseudocápsula fibrosa en su periferia.

Respecto a la valoración histológica del margen tumoral (infiltrante vs. expansivo), del cual Nagashima¹¹⁴ observó que el crecimiento infiltrante (no expansivo) de la/s MHCCR actúa como factor pronóstico independiente de menor supervivencia, intuitivamente cabría suponer su asociación con la estimación radiológica del contorno (liso vs. irregular). No obstante, la falta de

asociación observada en nuestra serie ($p=0,144$) se explicaría igualmente por la limitación de las técnicas de imagen macroscópicas en el estudio de aspectos microscópicos de los contornos tumorales. Esto mismo sería también aplicable a la falta de correlación obtenida en los análisis del patrón vascular (hipóxico vs. no hipóxico) frente a la estimación radiológica del contorno (liso vs. irregular) ($\chi^2=0,356$), frente a la presencia de anillo de hiperrealce periférico ($\chi^2=1,000$), o en el análisis de la estimación histológica del margen tumoral (infiltrante vs. expansivo) con respecto a la presencia de anillo de hiperrealce periférico ($\chi^2=0,301$).

Por último, no hemos demostrado asociación estadística entre la valoración radiológica del contorno tumoral (liso vs. irregular) y los porcentajes de necrosis ($\chi^2=0,389$) o fibrosis ($\chi^2=1,000$). Teóricamente, de acuerdo con los postulados de Chun⁸⁴ sobre la transformación macroscópica de los bordes tumorales como indicador de buena respuesta al tratamiento, así como la respuesta histológica medida a partir de la proporción de fibrosis y/o necrosis tumoral^{44, 61, 80, 81, 86, 97, 100-103, 106}, cabría esperar una mayor asociación de los contornos lisos con porcentajes de fibrosis y/o necrosis también mayores. En dicho análisis utilizamos los puntos de corte establecidos por Rubbia-Brandt⁸¹ para la necrosis tumoral, correspondiente a los intervalos: <25%, 25-50%, 50-75% y >75% de necrosis observada, aunque debido al escaso número de casos presentes en las categorías 50-75% y >75% nos vimos obligados a agrupar ambas, a fin de poder aplicar el test estadístico. Para el apartado de fibrosis tumoral utilizamos el punto de corte de 40%, valor establecido por Poultsides⁹⁷ como factor pronóstico independiente de supervivencia. Sin embargo, pese a nuestros resultados no sabemos si el análisis de series más extensas pueda demostrar dicha suposición.

VII.- CONCLUSIONES

- 1.- La tomografía axial computada (TAC) proporciona información valiosa en la valoración prequirúrgica y de respuesta al tratamiento en las metástasis hepáticas de adenocarcinoma de colon, con correlación radio-patológica en lo relativo a parámetros macroscópicos y de variaciones densitométricas relacionadas con la respuesta histopatológica.
- 2.- Existe correlación entre la respuesta histopatológica al tratamiento, considerada como porcentajes de fibrosis y necrosis tumoral, con respecto a la atenuación global objetivada por TAC en las metástasis hepáticas de adenocarcinoma de colon.
- 3.- El Casquete Tumoral, estructura histopatológica definida como la presencia de un halo de células tumorales viables en la periferia lesional, guarda correlación con el fenómeno radiológico del Anillo de Hiperrealce Periférico.
- 4.- La presencia de Anillo de Hiperrealce Periférico se asocia respuestas histológicas de predominio necrótico, mientras que su ausencia guarda relación con respuestas histológicas de tipo fibroso, de mejor pronóstico. En tal sentido, se propone el estudio del Anillo de Hiperrealce Periférico como un indicador radiológico pronóstico, de utilidad prequirúrgica.
- 5.- No hay correlación radio-patológica en lo referente a las determinaciones de los contornos y márgenes tumorales. Pese al avance de las técnicas radiológicas, estas aun no son aplicables en la valoración de los aspectos microscópicos de los contornos tumorales.

VIII.- BIBLIOGRAFÍA

1. American Cancer Society. *Colorectal cancer facts & figures 2011-2013*. Atlanta, Georgia, Estados Unidos de América; 2013.
2. Binefa G, Rodríguez-Moranta F, Teule A, Medina-Hayas M. *Colorectal cancer: from prevention to personalized medicine*. World J Gastroenterol. 2014; 20: 6786-6808.
3. Ministerio de Sanidad y Consumo. *La situación del cáncer en España*. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Madrid, España; 2005.
4. Sociedad Española de Oncología Médica [sede Web]. Madrid: SEOM; 2013 [publicado 31 de enero 2013; acceso marzo 2014]. *El cáncer en España 2013*. Disponible en: <http://www.seom.org/es/prensa/el-cancer-en-espanyacom/104018-el-cancer-en-espana-2013>.
5. Centro Nacional de Epidemiología. *Mortalidad por cáncer y otras causas en España*. Área de Epidemiología Ambiental y Cáncer. Instituto de Salud Carlos III. Madrid, España; 2013.
6. International Agency for Research on Cancer [sede Web]. GLOBOCAN 2008 data. World Health Organization (WHO); acceso febrero 2013. *Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2008*. Disponible en: <http://www-dep.iarc.fr>.
7. Boardman LA, Morlan B, Rabe KG, Petersen GM, Lindor NM, Nigon SK et al. *Colorectal cancer risks in relatives of young-onset cases: is risk the same across all first-degree relatives?* Clin Gastroenterol Hepatol. 2007; 5: 1195-1198.
8. García Sanz MT, González Barcala FJ, Varela Durán J. *Epidemiología de cáncer colorrectal en el área sanitaria del Salnés. Análisis de 5 años*. Galicia Clin. 2009; 70: 11-14.
9. Small RM, Lubezky M, Shmueli M, Figer A, Aderka A, Nakache R et al. *Response to chemotherapy predicts survival following resection of hepatic colo-rectal metastases in patients treated with neoadjuvant therapy*. J Surg Oncol. 2009; 99: 93-98.
10. Martí-Ragué J, Parés D, Biondo S, Navarro M, Figueras J, de Oca J et al. *Supervivencia y recidiva en el tratamiento multidisciplinario del carcinoma colorrectal*. Med Clin (Barc). 2004; 123: 291-296.
11. Torras J, Figueres J. *Metástasis hepáticas de carcinoma colorrectal*. Cir Esp. 2003; 73: 68-73.
12. Cunningham D, Atkin W, Lenz HJ et al. *Colorectal cancer*. Lancet. 2010; 375: 1030-1047.
13. Carballal S, Moreira L, Balaguer F. *Pólipos serrados y síndrome de poliposis serrada*. Cir Esp. 2013; 91: 141-148.
14. Triantafyllidis JK, Nasioulas G, Kosmidis PA. *Colorectal cancer and inflammatory bowel disease: epidemiology, risk factors, mechanisms of carcinogenesis and prevention strategies*. Anticancer Res. 2009; 29: 2727-2737.
15. Kemp Z, Thirlwell C, Sieber O, Silver A, Tomlinso I. *An update on the genetics of colorectal cancer*. Hum Mol Genet. 2004; 13: R177-R185.
16. Leggett B, Whitehall V. *Role of the serrated pathway in colorectal cancer pathogenesis*. Gastroenterology. 2010; 138: 2088-2100.

17. Grau J, Serradesanferm A, Polbach S, Garcia-Basteiro AL, Trilla A, Castells A. *Colorectal cancer screening programs in the population at average risk in the European Union and Spain*. Gastroenterol Hepatol. 2010; 33: 111–118.
18. van den Brandt PA, Goldbohm RA. *Nutrition in the prevention of gastrointestinal cancer*. Best Pract Res Clin Gastroent. 2006; 20: 589-603.
19. Suárez Solana MC, Castanedo Córdoba IM, Vivar Molina C, Del Río Parra, IM, García Rodríguez A, Suárez Solana RM. *Influencia de los hábitos de vida en el cáncer colorrectal*. Enf Doc. 2011; 94: 4-7.
20. Shrubsole MJ, Wu H, Ness RM, Smalley WE, Zheng W. *Alcohol drinking, cigarette smoking, and risk of colorectal adenomatous and hyperplastic polyps*. Am J Epidemiol. 2008; 167: 1050-1058.
21. McTiernan A. *Obesity and cancer. The risks, science and potential management strategies*. Oncology. 2005; 19: 871-81.
22. Johnson IT, Lund EK. *Review article: nutrition, obesity and colorectal cancer*. Aliment Pharmacol Ther. 2007; 26: 161-181.
23. Bipat S, van Leeuwen MS, Comans EFI, Pijl MEJ, Bossuyt PMM, Zwinderman AH et al. *Colorectal liver metastases: CT, MR imaging and PET for diagnosis – meta-analysis*. Radiology. 2005; 237: 123-131.
24. Adam R, Hoti E, Bredt LC. *Estrategias oncoquirúrgicas en el cáncer hepático metastático*. Cir Esp. 2011; 89: 10-19.
25. Borrego V, Hörndler C, Molinos I, Saudí S, Ramia JM, Esarte JM, Serrablo A. *Histology and immunohistochemical analysis in patients with liver metastases for colorectal cancer based on tissue microarrays*. J Gastroenterol Hepatol Research. 2012; 1: 294-301.
26. Ohlsson B, Stenram U, Tranberg KG. *Resection of colorectal liver metastases: 25-year experience*. World J Surg. 1998; 22: 268-76.
27. Casanova D, Figueras J, Pardo F. *Estudio del paciente con patología hepática*. En: *Guía Clínica de la Asociación Española de Cirugía: Cirugía Hepática*. Casanova D, Figueras J y Pardo F, editores. Madrid: Ediciones Arán; 2004. p. 43-55.
28. Lopez P, Marzano E, Piardi T, Pessaus P. *Repeat hepatectomy for liver metastases from colorectal primary cancer: A review of the literature*. J Visc Surg. 2012; 149: 97-103.
29. Marín C, Robles R, Pérez D, López A et al. *Factores pronósticos tras resección hepática de metástasis hepáticas de cáncer colorrectal*. Cir Esp. 2009; 85: 32-9.
30. Gardner OJ, Rees M, Poston GJ, Mirza D, Saunders M, Ledermann J, Primrose JN, Parks RW. *Guidelines for resection of colorectal cancer liver metastases*. Gut. 2006; 55: 1-8.
31. 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.

32. Figueras J, Torras J, Valls C, Lladó L, Ramos E, Marti Ragué J, Serrano T, Fabregat J. *Surgical resection of colorectal liver metastases in patients with expanded indications: a single center experience with 501 patients*. Dis Colon Rectum. 2007; 50: 478-88.
33. Figueras J, Torras J, Valls C, Ramos E et al. *Resección de metástasis hepáticas de carcinoma colorrectal. Índice de reseccabilidad y supervivencia a largo plazo*. Cir Esp. 2001; 70: 27-33.
34. Tudyka V, Blomqvist L, Beets-Tan RG, Boelens PG, Valentini V, van de Velde CJ et al. *EURECCA consensus conference highlights about colon & rectal cancer multidisciplinary management: the radiology experts review*. Eur J Surg Oncol. 2014; 40: 469-475.
35. Figueras J. *Metástasis hepáticas masivas de carcinoma colorrectal*. Cir Esp. 2005; 77: 313-4.
36. 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.
37. Penna C, Nordlinger B. *Surgery and local treatments of liver metastases from colorectal cancer: How to improve results*. Scand J Surg. 2003; 92: 90-6.
38. Adam R, Lucidi V, Bismuth H. *Hepatic colorectal metastases: Methods of improving resectability*. Surg Clin N Am. 2004; 84: 659-71.
39. Berman JM, Cheung RJ, Weinberg DS. *Surveillance after colorectal cancer resection*. Lancet. 2000; 355: 395-399.
40. Pawlik TM, Schulick RD, Choti MA. *Expanding criteria for resectability of colorectal liver metastases*. The Oncologist. 2008; 13: 51-64.
41. Serrablo A, Tejedor L, Borrego-Estella V, Esarte J. *Colorectal liver metastasis: Current management*. En: *Liver tumors*. Tajana Jevtic, editor. Croacia: InTech-Open Access Publisher. 2011. p. 145-174.
42. Casanova D, Figueras J, Pardo F. *Estudio del paciente con lesión hepática ocupante de espacio*. En: *Guía Clínica de la Asociación Española de Cirugía: Cirugía Hepática*. Casanova D, Figueras J y Pardo F, editores. Madrid: Ediciones Arán; 2004. p. 57-71.
43. Figueras J, Valls C, Fabregat J, Serrano T, Jaurrieta E. *Equipamiento, experiencia mínima y estándares en la cirugía hepatobiliopancreática*. Cir Esp. 2002; 71: 201-6.
44. Capussotti L et al. *Diagnosis and staging*. En: *Surgical treatment of colorectal liver metastases*. Capussotti L, editor; Italia: Springer-Verlag. 2011. p. 7-26.
45. Floriani I, Torri V, Rulli E, Garavaglia D, Compagnoni A, Salvolini L et al. *Performance of imaging modalities in diagnosis of liver metastases from colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis*. J Magn Reson Imaging. 2010; 31: 19-31.
46. Figueras J, Planellas P, Albiol. M, López-Ben S, Soriano J. *Papel de la ecografía intraoperatoria y la tomografía computarizada con multidetectores en la cirugía de las metástasis hepáticas: estudio prospectivo*. Cir Esp. 2008; 83: 134-8.

47. Ahmad M, Riley TR. *Can one predict when ultrasound will be useful with percutaneous liver biopsy?* Am J Gastroenterol. 2001; 96: 547–9.
48. Campbell MS, Reddy KR. *Review article: the evolving role of liver biopsy.* Aliment Pharmacol Ther. 2004; 20: 249–59.
49. Correas JM, Quay SD. *EchoGen emulsion: a new ultrasound contrast agent based on phase shift colloids.* Clin Radiol. 1996; 51 (Supl. 1): 11-14
50. Westwood M, Joore M, Gutteres J, Redekop K, Armostrong N, Lee K et al. *Contrast-enhanced ultrasound using SonoVue® (sulphur hexafluoride microbubbles) compared with contrast-enhanced computed tomography and contrast-enhanced magnetic resonance imaging for the characterisation of focal liver lesions and detection of liver metastases: a systematic review and cost-effectiveness analysis.* Health Technol Assess. 2013; 16: 1-243.
51. Guang Y, Xie L, Ding H, Cai A, Huang Y. *Diagnosis value of focal liver lesions with SonoVue®-enhanced ultrasound compared with contrast-enhanced computed tomography and contrast-enhanced MRI: a meta-analysis.* J Cancer Res Clin Oncol. 2011; 137: 1595-1605.
52. Kinkel K, Lu Y, Both M, Warren RS, Thoeni RF. *Detection of hepatic metastases from cancers of the gastrointestinal tract by using noninvasive imaging methods (US, CT, MR imaging, PET): a meta-analysis.* Radiology. 2002; 224: 748-756.
53. Morales MD, Robles R, Marín C, Capel A, Vázquez V, Reus M et al. *Cálculo del volumen hepático mediante TC espiral: utilidad en la planificación de la resección hepática mayor en pacientes no cirróticos.* Cir Esp. 2004; 76: 152-158.
54. Carrascosa PM, Capuñay CM, Sisco P, Perrone N, Ulla M, Martín López E et al. *Evaluación hepática con TC multidetector. Angiotomografía, determinación volumétrica y hepatectomía virtual.* Acta Gastroenterol Latinoam. 2006; 36: 131-138.
55. Ramos E, Martínez L. Gámez C, Torras J, Rafecas A et al. *Utilidad de la PET-TC en la estadificación previa a la cirugía por metástasis hepáticas de carcinoma colorrectal.* Cir Esp. 2008; 84: 71-7.
56. Patel S, McCall M, Ohinmaa, Bigam D, Dryen DM. *Positron emission tomography/computed tomographic scans compared to computed tomographic scans for detecting colorectal liver metastases. A systematic review.* Ann Surg. 2011; 256: 666-71.
57. Fernández FG, Drebin JA, Lienhan DC et al. *Five-year survival after resection of hepatic metastases from colorectal cancer in patients screened by positron emission tomography with F-18 fluorodeoxyglucose (FDG-PET).* Ann Surg. 2004; 240: 438-447.
58. Bipat S, Van Leeuwen MS, Comans EF et al. *Colorectal liver metastases: CT, MR imaging, and PET for diagnosis-meta-analysis.* Radiology. 2005; 237: 123-131.
59. Wiering B, Krabbe PF, Jager GJ et al. *The impact of fluor-18-deoxyglucose- positron emission tomography in the management of colorectal liver metastases.* Cancer. 2005; 104: 2658-2670.

60. Akhurst T, Kates TJ, Mazumdar M et al. *Recent chemotherapy reduces the sensitivity of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the detection of colorectal metastases*. J Clin Oncol. 2005; 23: 8713-8716.
61. Kang H, Lee HL, Lee KS, Kim JH. *Imaging-based tumor treatment response evaluation: review of conventional, new and emerging concepts*. Korean J Radiol. 2012; 13: 371-390.
62. Robinson PJA. *The effects of cancer chemotherapy on liver imaging*. Eur Radiol. 2009; 19: 1752-1762.
63. Sahani D, Metha A, Blake M et al. *Preoperative hepatic vascular evaluation with CT and MR angiography: implications for surgery*. Radiographics. 2004; 24: 1367-80.
64. Vallejo Desviat P, Martínez de Vega V, Recio Rodríguez M, Jiménez de la Peña M, Carrascoso Arranz J. *Difusión en resonancia magnética en el estudio de lesiones hepáticas*. Cir Esp. 2013; 91: 9-16.
65. Naganawa S, Kawai H, Fukatsu H, Sakurani Y, Aoki I, Miura S et al. *Diffusion-weighted imaging of the liver: technical challenges and prospects for the future*. Magn Reson Med Sci. 2005; 4: 175-186.
66. Koh D, Scurr E, Pirgon A, Kanber B, Karanjia N, Brown G et al. *Colorectal hepatic metastases: quantitative measurements using single-shot echo-planar diffusion-weighted MR imaging*. Eur Radiol. 2006; 16: 1898-1905.
67. Walker AS, Zwintscher NP, Johnson EK, Maykel JA, Stojadinovic A, Nissan A et al. *Future directions for monitoring treatment response in colorectal cancer*. J of Cancer. 2014; 5: 44-57.
68. De Campos-Lobato LF, Stocchi I, da Luz Moreira A et al. *Pathologic complete response after neoadjuvant treatment for rectal cancer decreases distant recurrence and could eradicate local recurrence*. Ann Surg Oncol. 2011; 18: 1590-1598.
69. Quah HM, Chou JF, Gonen M, Shia J, Schraq D, Satlz LB et al. *Pathologic stage is most prognostic of disease-free survival in locally advanced rectal cancer patients after preoperative chemoradiation*. Cancer. 2008; 113: 57-64.
70. World Health Organization. *WHO handbook for reporting results of cancer treatment*. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 1979.
71. Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M, Winkler A. *Reporting results of cancer treatment*. Cancer. 1981; 47: 207-214.
72. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L et al. *New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada*. J Natl Cancer Inst. 2000; 93: 205-216.
73. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R et al. *New response evaluation criteria in solid tumors: revised RECIST guideline (version 1.1)*. Eur J Cancer. 2009; 45: 228-247.

74. Tirkes T, Hollar MA, Tann M, Kohli MD, Akisik F, Sandrasegaran K. *Response criteria in oncologic imaging: review of traditional and new criteria*. RadioGraphics. 2013; 33: 1323-1341.
75. Erasmus JJ, Gladish GW, Broemeling L, Sabloff BS, Truong MT, Herbst RS et al. *Interobserver and intraobserver variability in measurement of non-small-cell carcinoma lung lesions: implications for assessment of tumor response*. J Clin Oncol. 2003; 21: 2574-2582.
76. Zhao B, Schwartz LH, Moskowitz CS, Ginsberg MS, Rizvi NA, Kris MG. *Lung cancer: computerized quantification of tumor response – initial results*. Radiology. 2006; 241: 892-898.
77. Dugdale PE, Miles KA. *Hepatic metastases: the value of quantitative assessment of contrast enhancement on computed tomography*. Eur J Radiol. 1999; 30: 206-213.
78. Cervera Deval J. *RECIST y el radiólogo*. Radiología. 2012; 56: 193-205.
79. Wahl RL, Jacene H, Kasamon Y, Lodge MA. *From RECIST to PERCIST: evolving considerations for PET response criteria in solid tumors*. J Nucl Med. 2009; 50: 122S-150S.
80. Mandard AM, Dalibard F, Mandard JC, Marnay J, Henry-Amar M, Petiot JF et al. *Pathologic assessment of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy of esophageal carcinoma. Clinicopathologic correlations*. Cancer. 1994; 73: 2680-2686.
81. Rubbia-Brandt L, Giostra E, Brezault C, Roth AD, Andres A, Audard V et al. *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.
82. 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.
83. Borrego-Estella VM. *Estudio de las metástasis hepáticas de cáncer colorrectal con rescate quirúrgico en un hospital de tercer nivel. Identificación de marcadores biológicos pronósticos*. Borrego-Estella VM, editor. Salamanca: Colección VITOR; 2010.
84. Chun YS, Vauthey JN, Boonsirikamchai P, Maru D, Kopetz S, Palavecino M et al. *Association of computed tomography morphologic criteria with pathologic response and survival in patients treated with bevacizumab for colorectal liver metastases*. JAMA. 2009; 302: 2338-2344.
85. Anzidei M, Napoli A, Zaccagna F, Cartocci G, Saba L, Menichini G et al. *Liver metastases from colorectal cancer treated with conventional and antiangiogenic chemotherapy: evaluation with liver computed tomography perfusion and magnetic resonance diffusion-weighted imaging*. J Comput Assist Tomogr. 2011; 35: 690-696.
86. Gómez-Dorronsoro M, Miquel R, Ortega L, Hörndler C, Antúnez JR, Villar- Pastor CM et al. *Recomendaciones para el estudio patológico de las metástasis hepáticas de cáncer colorrectal tras neoadyuvancia. Consejo Nacional de la Sociedad Española de Anatomía Patológica*. Rev Esp Patol. 2014; 47: 90-98.

87. House MG, Ito H, Gönen M, Fong Y, Allen PJ, DeMatteo RP et al. *Survival after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: Trends in outcomes for 1600 patients during two decades at a single institution.* J Am Coll Surg. 2010; 210: 744-754.
88. Peungjesada S, Chuang HH, Prasad SR, Choi H, Loyer EM, Bronstein Y. *Evaluation of cancer treatment in the abdomen: trends and advances.* World J Radiol. 2013; 5: 126-142.
89. Bruix J, Sherman M, Llovet JM, Beaugrand M, Lencioni R, Burroughs AK et al. *Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference.* European Association for the Study of the Liver. J Hepatol. 2001; 35: 421-430.
90. Llovet JM, Real MI, Montaña X, Planas R, Coll S, Aponte J et al. *Arterial embolization versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomized controlled trial.* Lancet 2002; 359: 1734-1739.
91. Lencioni R, Cioni D, Crocetti L, Franchini C, Pina CD, Lera J et al. *Early-stage hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: long-term results of percutaneous image-guided radiofrequency ablation.* Radiology 2005; 234: 961-967.
92. Varela M, Real MI, Burrel M, Forner A, Sala M, Brunet M et al. *Chemoembolization of hepatocellular carcinoma with drug eluting beads: efficacy and doxorubicin pharmacokinetics.* J Hepatol. 2007; 46: 474-481.
93. Chung WS, Park MI, Joon Shin S, Baek SE, Kim YE, Choi JI et al. *Response evaluation in patients with colorectal liver metastases: RECIST version 1.1 versus modified CT criteria.* AJR. 2012; 199: 809-815.
94. Egger ME, Cannon RM, Metzger TL, Nowacki M, Kelly L, Tatum C et al. *Assessment of chemotherapy response in colorectal liver metastases in patients undergoing hepatic resection and the correlation to pathologic residual viable tumor.* J Am Coll Surg. 2013; 216: 845-856.
95. Shindoh J, Loyer EM, Kopetz S, Boonsirikamchai P, Maru DM, Chun YS et al. *Optimal morphologic response to preoperative chemotherapy: an alternate outcome end point before resection of hepatic colorectal metastases.* J Clin Oncol. 2012; 30: 4566-4572.
96. Maru DM, Kopetz S, Boonsirikamchai P, Agarwal A, Chun YS, Wang H et al. *Tumor thickness at the tumor-normal interface: a novel pathologic indicator of chemotherapy response in hepatic colorectal metastases.* Am J Surg Pathol. 2010; 34: 1287-1294.
97. Poultsides GA, Bao F, Servais EL, Hernandez-Boussard T, DeMatteo RP, Allen PJ et al. *Pathologic response to preoperative chemotherapy in colorectal liver metastases: fibrosis, not necrosis, predicts outcome.* Ann Surg Oncol. 2012; 19: 2797-804.
98. Blazer DG 3rd, Kishi Y, Maru DM, Kopetz S, Chun YS, Overman MJ et al. *Pathologic response to preoperative chemotherapy: a new outcome end point after resection of hepatic colorectal metastases.* J Clin Oncol. 2008; 26: 5344-51.

99. Schott AF, Roubidoux MA, Helvie MA, Hayes DF, Kleer CG, Newman LA et al. *Clinical and radiologic assessments to predict breast cancer pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy*. Breast Cancer Res Treat. 2005; 92: 231-238.
100. Bertheau P, Lerebours F, Mounier N, de Roquancourt A, Espié M, Clot P et al. *Prognostic significance of a combined clinicopathologic score for response to primary systemic therapy in locally advanced breast cancer*. Oncol Rep. 2005; 14: 513-520.
101. Ajani JA, Mansfield PF, Crane CH, Wu TT, Lunagomez S, Lynch PM et al. *Paclitaxel-based chemoradiotherapy in localized gastric carcinoma: Degree of pathologic response and not clinical parameters dictated patient outcome*. J Clin Oncol. 2005; 23: 1237-44.
102. Bouzourene H, Bosman FT, Seelentag W, Matter M, Coucke P. *Importance of tumor regression assessment in predicting the outcome in patients with locally advanced rectal carcinoma who are treated with preoperative radiotherapy*. Cancer. 2002; 94: 1121-30.
103. Rullier A, Laurent C, Vendrely V, Le Bail B, Bioulac-Sage P, Rullier E. *Impact of colloid response on survival after preoperative radiotherapy in locally advanced rectal carcinoma*. Am J Surg Pathol. 2005; 29: 602-6.
104. Boonsirikamchai P, Asran MA, Maru DM, Vauthey JN, Kaur H, Kopetz S et al. *CT findings of response and recurrence, independent of change in tumor size, in colorectal liver metastasis treated with bevacizumab*. AJR. 2011; 197: W1060–W1066.
105. Saudí Moro S, Hörndler Argarate C (dir), Borrego Estella VM (dir), Serrablo Requejo A (dir). *Nuevos factores clínicos pronósticos e histológicos en el estudio de las metástasis hepáticas de origen colorrectal*. Tesis Doctoral. Universidad de Zaragoza. Facultad de Medicina, Departamento de Cirugía, Ginecología y Obstetricia. 2013. ISBN: 978-84-695-8821-5.
106. Gervaz P, Rubbia-Brandt L, Andres A, Majno P, Roth A, Morel P et al. *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.
107. Klinger M, Tamandl D, Eipeldauer S, Hacker S, Herberger B, Kaczirek K et al. *Bevacizumab improves pathological response of colorectal cancer liver metastases treated with XELOX/FOLFOX*. Ann Surg Oncol. 2010; 17: 2059-65.
108. Mentha G, Terraz S, Morel P, Andres A, Giostra E, Roth A et al. *Dangerous halo after neoadjuvant chemotherapy and two-step hepatectomy for colorectal liver metastases*. Br J Surg. 2009; 96: 95-103.
109. Riaz A, Kulik L, Lewandowski RJ, Ryu RK, Giakoumis Spear G, Mulcahy MF et al. *Radiologic-pathologic correlation of hepatocellular carcinoma treated with internal radiation using yttrium-90 microspheres*. Hepatology 2009; 49: 1185-1193.
110. Ng IO, Lai EC, Fan ST, Ng MM, So MK. *Prognostic significance of pathologic features of hepatocellular carcinoma. A multivariate analysis of 278 patients*. Cancer 1995; 76: 2443-2448.
111. Nagao T, Inoue S, Goto S, Mizuta T, Omori Y, Kawano N et al. *Hepatic resection for hepatocellular carcinoma. Clinical features and long-term prognosis*. Ann Surg. 1987; 205: 33-40.

112. Morino T, Tanaka J, Tobe T. *Clinico-pathological features of liver metastases from colorectal cancer in relation to prognosis*. Nihon Geka Hokan. 1991; 60: 154-164.
113. Lunevicius R, Nakanishi H, Ito S, Kozaki K, Kato T, Tatematsu M et al. *Clinicopathological significance of fibrotic capsule formation around liver metastasis from colorectal cancer*. J Cancer Res Clin Oncol. 2001; 127: 193-199.
114. 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: 739-743.
115. Yoshita H, Hosokawa A, Ueda A, Ando T, Kajiura S, Kato H et al. *Predictive value of optimal morphologic response to first-line chemotherapy in patients with colorectal liver metastases*. Digestion. 2014; 89: 43-48.
116. Millet G, Truant S, Leteurtre E, Hebbar M, Zerbib P, Huet G et al. *Volumetric analysis of remnant liver regeneration after major hepatectomy in bevacizumab-treated patients: a case-matched study in 82 patients*. Ann Surg. 2012; 256: 755-761.
117. Folprecht G, Gruenberger T, Bechstein WO, Raab HR, Lordick F, Hartmann JT et al. *Tumour response and secondary resectability of colorectal liver metastases following neoadjuvant chemotherapy with cetuximab: the CELIM randomized phase 2 trial*. Lancet Oncol. 2010; 11: 38-47.
118. Bakalakos EA, Burak WE Jr, Young DC, Martin EW Jr. *Is carcino-embryonic antigen useful in the follow-up management of patients with colorectal liver metastases?* Am J Surg. 1999; 177: 2-6.
119. Krajewski KM, Guo M, Van den Abbeele AD, Yap J, Ramaiya N, Jagannathan J et al. *Comparison of four early post therapy imaging changes (EPTIC; RECIST 1.0, tumor shrinkage, computed tomography tumor density, Choi criteria) in assessing outcome to vascular endothelial growth factor-targeted therapy in patients with advanced renal cell carcinoma*. Eur Urol. 2011; 59: 856-862.
120. Tamandl D, Gruenberger B, Klinger M, Herberger B, Kaczirek K, Fleischmann E et al. *Liver resection remains a safe procedure after neoadjuvant chemotherapy including bevacizumab: a case-controlled study*. Ann Surg. 2010; 252: 124-130.
121. Gruenberger T, Arnold D, Rubbia-Brandt L. *Pathologic response to bevacizumab-containing chemotherapy in patients with colorectal liver metastases and its correlation with survival*. Surg Oncol. 2012; 21: 309-315.
122. Osawa G, Yoshimatsu K, Yokomizo H, Okayama S, Sagawa M, Naritaka Y. *Correlation between response to chemotherapy with concomitant bevacizumab for hepatic metastasis of colorectal cancer and degree of enhancement using contrast-enhanced computed tomography*. Cancer Chemother Pharmacol. 2013; 72: 209-215.
123. Andreou A, Aloia TA, Brouquet A, Dickson PV, Zimmitti G, Maru DM et al. *Margin status remains an important determinant of survival after surgical resection of colorectal liver metastases in the era of modern chemotherapy*. Ann Surg. 2013; 257: 1079-1088.

124. Wakai T, Shirai Y, Sakata J, Kameyama H, Nogami H, Iai T et al. *Histologic evaluation of intrahepatic micrometastases in patients treated with or without neoadjuvant chemotherapy for colorectal carcinoma liver metastasis*. *Int J Clin Exp Pathol*. 2012; 5: 308-314.
125. Wicherts DA, de Haas RJ, Sebagh M, Saenz Corrales E, Gorden DL et al. *Impact of bevacizumab on functional recovery and histology of the liver after resection of colorectal metastases*. *Br J Surg*. 2011; 98: 399-407.
126. Adams RB, Aloia TA, Loyer E, Pawlik TM, Taouli B, Vauthey JN; Americas Hepato-Pancreato-Biliary Association; Society of Surgical Oncology; Society for Surgery of the Alimentary Tract. *Selection for hepatic resection of colorectal liver metastases: expert consensus statement*. *HPB (Oxford)*. 2013; 15: 91-103.
127. Jones RP, Stättner S, Dunne DF, O'Grady E, Smethurst A, Terlizzo M et al. *Radiological assessment of response to neoadjuvant transcatheter hepatic therapy with irinotecan-eluting beads (DEBIRI®) for colorectal liver metastases does not predict tumor destruction or long-term outcome*. *Eur J Surg Oncol*. 2013; 39: 1122-1128.
128. Brouquet A, Zimmitti G, Kopetz S, Stift J, Julié C, Lemaistre AI et al. *Multicenter validation study of pathologic response and tumor thickness at the tumor-normal liver interface as independent predictors of disease-free survival after preoperative chemotherapy and surgery for colorectal liver metastases*. *Cancer*. 2013; 119: 2778-2788.
129. Nagakura S, Shirai Y, Hatakeyama K. *Computed tomographic features of colorectal carcinoma liver metastases predict posthepatectomy patient survival*. *Dis Colon Rectum*. 2001; 44: 1148-1154.
130. Zerizer I, Al-Nahhas A, Towey D, Tait P, Ariff B, Wasan H et al. *The role of early ¹⁸F-FDG PET/CT in prediction of progression-free survival after ⁹⁰Y radioembolization: comparison with RECIST and tumor density criteria*. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2012; 39: 1391-1399.
131. Shiono S, Ishii G, Nagai K, Yoshida J, Nishimura M, Murata Y et al. *Histopathologic prognostic factors in resected colorectal lung metastases*. *Ann Thorac Surg*. 2005; 79: 278-282.
132. Huellner MW, Henedige TP, Winterhalder R, Zander T, Venkatesh SK, Yong WP et al. *Prognostic value of different CT measurements in early therapy response evaluation in patients with metastatic colorectal cancer*. *Cancer Imaging*. 2012; 12: 212-224.
133. Ricotta R, Vanzulli A, Moroni M, Colnago B, Oriani M, Nichelatti M et al. *Magnetic resonance imaging as an early indicator of clinical outcome in patients with metastatic colorectal carcinoma treated with cetuximab or panitumumab*. *Clin Colorectal Cancer*. 2013; 12: 45-53.
134. Zacharia TT, Saini S, Halpern EF, Sumner JE. *CT of colon cancer metastases to the liver using modified RECIST criteria: determining the ideal number of target lesions to measure*. *AJR Am J Roentgenol*. 2006; 186: 1067-1070.
135. Tan CH, Bhosale PR, Das P, Crane CH, Viswanathan C, Raval B et al. *Multidetector computed tomography follow-up of hypoattenuating small liver lesions in patients with rectal cancer*. *Am J Clin Oncol*. 2011; 34: 411-416.

136. Cardona K, Mastrodomenico P, D'Amico F, Shia J, Gönen M, Weiser MR et al. *Detailed pathologic characteristics of the primary colorectal tumor independently predict outcome after hepatectomy for metastases*. Ann Surg Oncol. 2013; 20: 148-154.
137. van Kessel CS, Samim M, Koopman M, van den Bosch MA, Borel Rinkes IH, Punt CJ et al. *Radiological heterogeneity in response to chemotherapy is associated with poor survival in patients with colorectal liver metastases*. Eur J Cancer. 2013; 49:2486-2493.
138. Schirin-Sokhan R, Winograd R, Roderburg C, Bubenzer J, do Ó NC, Guggenberger D et al. *Response evaluation of chemotherapy in metastatic colorectal cancer by contrast enhanced ultrasound*. World J Gastroenterol. 2012; 18: 541-545.
139. Krajewski KM, Nishino M, Franchetti Y, Ramaiya NH, Van den Abbeele AD, Choueiri TK. *Intraobserver and interobserver variability in computed tomography size and attenuation measurements in patients with renal cell carcinoma receiving antiangiogenic therapy: implications for alternative response criteria*. Cancer. 2014; 120: 711-721.
140. Rothe JH, Grieser C, Lehmkuhl L, Schnapauff D, Fernandez CP, Maurer MH et al. *Size determination and response assessment of liver metastases with computed tomography--comparison of RECIST and volumetric algorithms*. Eur J Radiol. 2013; 82: 1831-1839.
141. Denecke T, Baur AD, Ihm C, Steffen IG, Tischer E, Arsenic R et al. *Evaluation of radiological prognostic factors of hepatic metastases in patients with non-functional pancreatic neuroendocrine tumors*. Eur J Radiol. 2013; 82: e550-555.
142. Schiavon G, Ruggiero A, Bekers DJ, Barry PA, Sleijfer S, Kloth J et al. *The effect of baseline morphology and its change during treatment on the accuracy of Response Evaluation Criteria in Solid Tumours in assessment of liver metastases*. Eur J Cancer. 2014; 50: 972-980.
143. Sebagh M, Allard MA, Cunha AS, Ruiz A, Araujo R, Lemoine A et al. *A proposed new method for assessing the pathological response to chemotherapy in resected colorectal liver metastases*. Br J Cancer. 2014; 111: 470-476.
144. Gonzalez-Guindalini FD, Botelho MP, Harmath CB, Sandrasegaran K, Miller FH, Salem R et al. *Assessment of liver tumor response to therapy: role of quantitative imaging*. Radiographics. 2013; 33: 1781-1800.
145. Pijl MEJ, Wasser MNJM, Joekes EC, van de Velde CJH, Bloem JL. *Metastases of colorectal carcinoma: comparison of soft- and hard-copy helical CT interpretation*. Radiology. 2003; 227: 747-751.
146. Valls C, Andriá E, Sánchez A, Gumá A, Figueras J, Torras J et al. *Hepatic metastases from colorectal cancer: preoperative detection and assessment of resectability with helical CT*. Radiology. 2001; 218: 55-60.
147. van Erkel AR, Pijl MEJ, van den Berg-Huysmans AA, Wasser MNJM, van de Velde CJH, Bloem JL. *Hepatic metastases in patients with colorectal cancer: relationship between size of metastases, standard of reference and detection rates*. Radiology. 2002; 224: 404-409.
148. Koh DM, Berry J. *Critical questions in the imaging of colorectal hepatic metastases*. Cancer Imaging. 2008; 8: S69-S78.

149. Kruskal JB, Azouz A, Korideck H, El-Hallak M, Robson S, Thomas P et al. *Hepatic colorectal cancer metastases: imaging initial steps of formation in mice*. Radiology. 2007; 243: 703-711.
150. Tochetto SM, Rezai P, Rezvani M, Nikolaidis P, Berggruen S, Atassi B et al. *Does multidetector CT attenuation change in colon cancer liver metastases treated with ^{90}Y help predict metabolic activity at FDG PET?* Radiology. 2010; 255: 164-172.
151. Semelka RC, Hussain SM, Marcos HB, Woosley JT. *Perilesional enhancement of hepatic metastases: correlation between MR imaging and histopathologic findings – initial observations*. Radiology. 2000; 215: 89-94.
152. Chalian H, Tochetto SM, Töre HG, Rezai P, Yaghmai V. *Hepatic tumors: region-of-interest versus volumetric analysis for quantification of attenuation at CT*. Radiology. 2012; 262: 853-861.
153. Pox CP, Schmiegel W. *Role of CT colonography in colorectal cancer screening: risks and benefits*. Gut. 2010; 59: 692-700.
154. 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.
155. Auer RC, White RR, Kemeny NE, Schwartz LH, Shia J, Blumgart LH et al. *Predictors of a true complete response among disappearing liver metastases from colorectal cancer after chemotherapy*. Cancer. 2010; 1502-1509.
156. De Haas R, Wicherts D, Flores E, Ducreux M, Levi F, Paule B et al. *Tumor marker evolution: comparison with imaging for assessment of response to chemotherapy in patients with colorectal liver metastases*. Ann Surg Oncol. 2010; 17: 1010–1023.
157. Smith AD, Shah SN, Rini BI, Lieber ML, Remer EM. *Morphology, attenuation, size, and structure (MASS) criteria: assessing response and predicting clinical outcome in metastatic renal cell carcinoma on antiangiogenic targeted therapy*. AJR. 2010; 194: 1470–1478.
158. McKeown E, Nelson DW, Johnson EK, Maykel JA, Stojadinovic A, Nissan A et al. *Current approaches and challenges for monitoring treatment response in colon and rectal cancer*. J of Cancer. 2014; 5: 31-43.
159. Suzuki C, Jacobsson H, Hatschek T, Torkzad MR, Bodén K, Eriksson-Alm Y et al. *Radiologic measurements of tumor response to treatment: practical approaches and limitations*. RadioGraphics. 2008; 28: 329-344.
160. Jang HJ, Kim BC, Kim HS, Kim JH, Song HH, Kim JB et al. *Comparison of RECIST 1.0 and RECIST 1.1 on computed tomography in patients with metastatic colorectal cancer*. Oncology. 2014; 86: 117-121.
161. Siegel S. *Estadística no paramétrica*. 3ª ed: Ed. Trillas; 1990.
162. Canavos GC. *Probabilidad y estadística, aplicaciones y métodos*. Ed. McGraw-Hill, 1988.

IX.- ANEXOS

Historia	SEXO. 1=hombre 2=mujer	Datos Radiológicos:										Datos Histopatológicos:									
		Tamaño Lesión (mm)	Segmento Hepatico	ROI.1	ROI.2	ROI.3	ROI medio Lesión	Contorno. 1=iso 2=irregular	Anillo. 1=no 2=si	Dx Anillo (mm)	1. Necrosis tumoral (%)	3. Nº metástasis resecaadas	4. Tamaño máximo (mm)	5. Margen de resección tumoral (mm)	6. Características margen tumoral. 1=infilt. 2=expansivo	7. Presencia de pseudocápsula. 1=no. 2=si	12. Tipo Histológico. 1=convencional. 2=mucinoso. 3=otros	Patron. 1=hipoxico. 2=no hpoixi	Fibrosis (%)	Casquete Tumoral (mm)	
919476	1	77	7	82	81,1	81,1	81,40	2	2	7	45	3	22	11	1	1	1	1	20	5	
471225	2	14	4	74,6	71,3	71,5	72,47	1	1	0	30	1	21	13	2	2	1	2	5	3	
554869	1	69	6	38,5	40,3	40,3	39,70	1	2	3	0	1	70	0	1	1	2	2	1	0,2	
139404	2	10	2	102	100,4	102	101,53	1	2	1	15	1	20	3	2	1	1	2	15	4	
57059	1	21	6	85,5	85,7	84,7	85,30	1	1	0	10	2	15	40	1	1	1	2	20	1	
157535	1	24	7	55,9	54,5	53,6	54,67	1	2	2	90	4	18	6	2	2	1	2	10	0,1	
227013	1	19	3	65	66,4	67,4	66,27	1	1	0	60	2	20	15	2	2	1	1	1	3,5	
251222	2	38	5	84,8	83,3	83	83,70	1	2	2	35	1	40	4	2	1	1	1	5	2,5	
353251	1	150	2,3,4	60,1	60,4	60,2	60,23	1	2	2	25	1	100	0	1	1	2	1	5	2	
392949	2	53	3	37,2	37,3	37	37,17	1	1	0	80	2	23	10	1	1	1	1	1	4,5	
570020	2	9	8	82,2	85,5	87,7	85,13	1	1	0	45	6	24	0	2	1	1	1	1	4	
696634	1	17	5	69,6	72,8	72,7	71,70	1	2	1	25	1	40	0	1	1	1	1	15	1,5	
792860	1	39	4	48,8	49,3	48,4	48,83	1	1	0	15	3	20	12	1	1	1	1	30	2	
1006559	1	38	6	86,5	85,9	85,9	86,10	1	1	0	30	1	30	0	2	1	1	1	10	2	
645708	1	40	6	54,4	55,4	55,8	55,20	1	2	2	35	3	80	0	1	1	1	2	15	7	
14631	2	37	5	41	41,2	41,1	41,10	2	2	1	30	6	30	0	1	1	1	2	20	4	
52404	2	30	4	51,2	48,7	47,7	49,20	1	2	6	40	7	22	15	2	2	1	2	15	6	
422163	1	12	8	61,7	60,4	63,1	61,73	1	2	2	40	1	25	3	2	1	1	2	1	2,5	
162540	2	38	7	48	49,1	46,9	48,00	1	2	3	90	1	35	15	1	1	1	2	1	0,9	
120745	1	41	7	60,3	57,7	62,1	60,03	2	1	0	45	5	50	1	1	1	1	2	20	7	
837334	1	27	6	75,2	72,9	74,1	74,07	1	2	2	20	5	30	6	1	1	1	2	2	3	
533175	1	44	6	82,7	82,9	81,6	82,40	1	2	4	65	1	79	10	2	1	1	2	10	6	
139901	2	44	5	50	51,1	50,4	50,50	2	1	0	85	5	35	2	1	1	1	1	10	0,8	
102444	2	23	5	53	51,7	52,4	52,37	1	1	0	40	1	33	1	2	1	1	2	1	1,5	
48949	1	70	4	93,1	92,7	92,7	92,83	2	2	3	80	2	45	17	1	1	1	1	10	3	
475103	2	22	3	36,5	35,4	34,6	35,50	1	2	2	60	1	25	10	2	1	1	1	5	1	
963370	1	26	6	57	59,6	57	57,87	1	1	0	3	6	18	11	1	1	1	2	35	2	
600806	2	8	7	47,4	76,4	76,6	66,80	1	2	1,2	65	1	19	16	2	1	1	2	15	1	
418607	2	31	5	44,2	44,05	44,6	44,31	1	1	0	15	1	14	0,5	1	1	1	1	10	1	
877940	2	37	8	77,2	76,72	77,4	77,10	2	1	0	10	2	25	0	1	1	1	2	50	0,2	
397952	2	13	2	88,1	81,52	85,2	84,94	1	1	0	0	4	15	15	1	1	1	2	1	0,1	
124605	2	34	8	67	68,8	71,3	69,04	2	2	4	60	2	37	12	2	1	1	1	10	2	
867508	1	21	4	88,4	88,6	88	88,33	1	2	2	100	5	11	11	2	1	1	1	1	0	
434945	2	13	5	83	82,47	82,4	82,62	1	1	0	20	2	6	10	1	1	1	2	15	1	
1063942	1	64	7	55,9	55,8	56	55,90	2	2	6	60	4	45	0	1	1	1	1	5	2	
638036	2	12	6	68	66	67	67,00	1	1	0	20	1	30	23	2	2	1	2	30	2	
562960	1	44	8	37	36	37	36,67	2	1	0	90	1	22	0,5	1	1	1	2	15	1	
292495	1	60	5	41,6	42,8	43,6	42,67	2	2	3	60	1	50	11	2	1	1	1	5	2	
121759	1	83	8	82,4	82,3	82,6	82,43	1	2	4	5	2	45	3	2	1	1	2	90	0,1	
1000720	1	87	8	69,2	69,29	69,8	69,41	1	2	3	80	1	70	0	1	1	1	2	5	0,5	
41727	2	15	4	94,8	87,34	85,3	89,15	1	1	0	1	2	24	0,01	1	1	2	2	1	4	
1009305	1	15	6	104	104,5	100	102,93	1	1	0	20	1	15	7	2	1	1	2	30	2	
573572	2	89	8	43,7	45,47	45,1	44,76	1	2	5	97	2	75	0,01	2	2	1	1	2	0,1	
1133235	1	31	6	47,4	48,86	47,3	47,88	2	1	0	5	4	30	3	2	1	1	1	85	0,1	
303106	2	76	6	51	51,29	51,5	51,28	1	2	4	90	13	45	0	2	2	1	1	6	0,5	
165413	1	15	8	41,5	47,7	47,6	45,62	1	1	0	0	7	15	3	1	1	1	2	60	3	
305602	1	14	7	88,9	92,03	92,3	91,07	2	1	0	5	6	12	40	2	1	1	2	25	3	
1025278	1	40	7	56,7	56,72	53,9	55,77	2	1	0	7	1	70	25	1	1	1	2	25	6	
24232	1	21	5	63,4	62,21	64,3	63,29	1	1	0	80	2	20	4	2	1	1	1	12	1,3	
357034	2	28	6	50,2	49,48	48,8	49,47	2	1	0	35	13	25	0	1	1	1	1	20	3	
279324	1	34	5	66	67,66	70,2	67,94	1	2	4	70	1	15	0	2	1	2	1	25	0,3	
30383	2	48	5	60	65,63	59,9	61,84	2	1	0	97	1	45	5	2	1	1	1	0	0,1	
593851	1	20	4	48,2	45,52	45,7	46,48	1	1	0	5	2	20	4	2	1	1	1	90	0,2	
1106585	1	10	6	101	102,2	98,2	100,48	1	1	0	45	1	30	1,5	1	1	1	2	5	5	
180707	2	20	7	123	124,4	123	123,72	1	1	0	0	1	30	10	1	1	3	2	20	6	
569141	1	49	6	37	32,51	33,7	34,42	2	2	2	70	2	65	4	1	1	2	2	5	3	
624607	2	13	7	75,5	73,89	75,2	74,88	1	1	0	55	3	5	3	2	1	1	1	40	0,1	
1146048	1	23	7	48,2	47,42	44,8	46,83	1	2	3	5	1	16	9	2	1	1	2	10	7	
803885	1	19	8	51,1	61,18	52,7	55,02	1	2	10	40	1	24	5	2	1	1	2	5	4	
658702	2	20	1	73,5	74,23	74,9	74,20	1	1	0	1	1	9	2	1	1	1	2	85	0,2	



Imagen 1.- Plano axial de TAC abdominal con contraste oral e intravenoso, en fase portal. Se observa lesión focal sólida de aspecto hipodenso homogéneo en el lóbulo hepático derecho, correspondiente a lesión metastásica de bordes lisos. Fuente: Servicio de Radiodiagnóstico del Hospital Universitario Miguel Servet – Zaragoza.



Imagen 2.- Plano axial de TAC abdominal con contraste yodado intravenoso y agua oral, en fase portal. Se observa voluminosa metástasis hepática de contornos irregulares. Igualmente destaca hipodensidad central heterogénea correspondiente a área de extensa necrosis en el interior tumoral. Fuente: Servicio de Radiodiagnóstico del Hospital Universitario Miguel Servet – Zaragoza.



Imagen 3.- Plano axial de TAC abdominal con contraste yodado intravenoso y agua oral, en fase portal. Se observan múltiples lesiones metastásicas, destacando la presencia de un realce anular periférico. Fuente: Servicio de Radiodiagnóstico del Hospital Universitario Miguel Servet – Zaragoza.

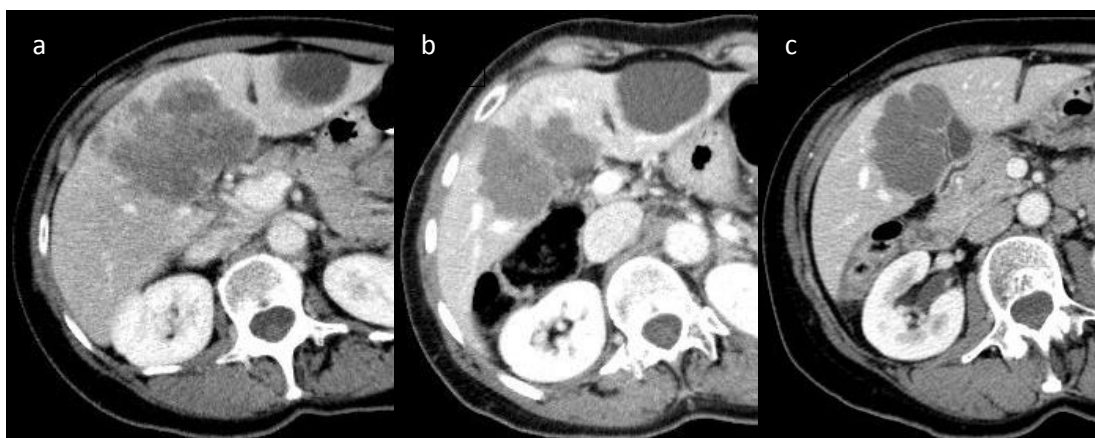


Imagen 4.- Planos axiales de TAC abdominal con contraste yodado intravenoso, en fase portal. Se observa la evolución radiológica de las metástasis hepáticas en un paciente tratado con quimioterapia neoadyuvante. a) TAC al momento del diagnóstico, con lesiones metastásicas heterogéneas de bordes irregulares; b) TAC de control a los 3 meses, con cambio morfológico de los márgenes tumorales, ahora de aspecto liso, así como disminución de tamaño de una de las lesiones; c) TAC de control a los 6 meses del estudio inicial, en el que se aprecia la desaparición de la lesión ubicada en el lóbulo hepático izquierdo, así como la homogenización del aspecto densitométrico, disminución de tamaño y transformación a bordes lisos de la lesión remanente. Fuente: Servicio de Radiodiagnóstico del Hospital Universitario Miguel Servet – Zaragoza.



Imagen 5.- Estudio Anatomopatológico Macroscópico: Corte longitudinal de pieza de resección quirúrgica con metástasis hepática de origen colorrectal. Fuente: Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Universitario Miguel Servet – Zaragoza.

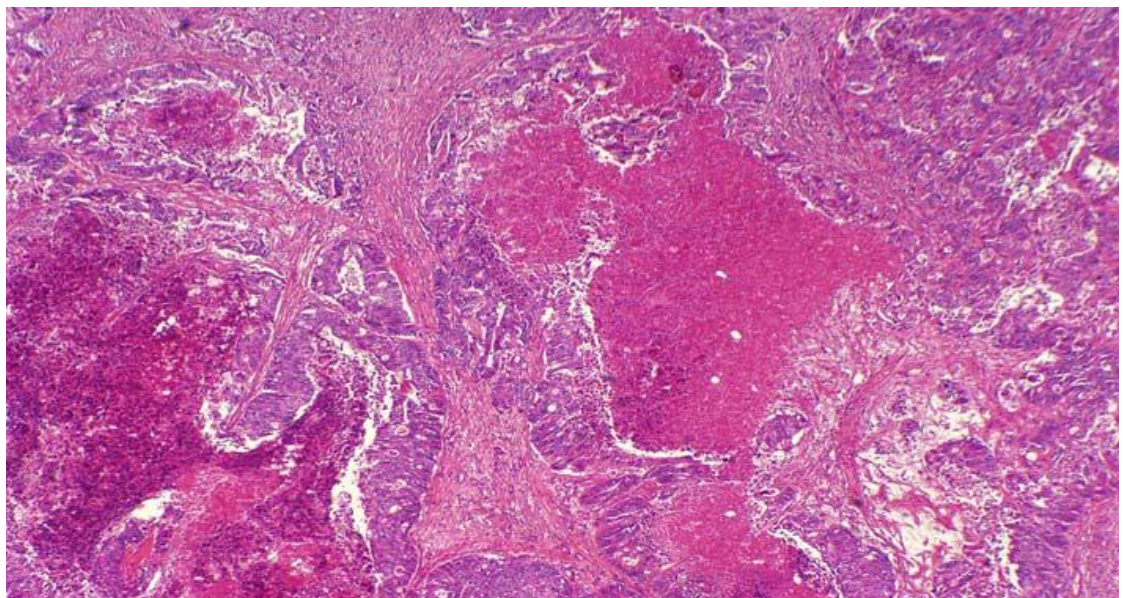


Imagen 6.- Estudio Anatomopatológico Microscópico: Preparación H-E de metástasis de origen colorrectal, en la que se aprecian áreas de fibrosis y necrosis en el seno tumoral tras QT. Fuente: Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Universitario Miguel Servet – Zaragoza.

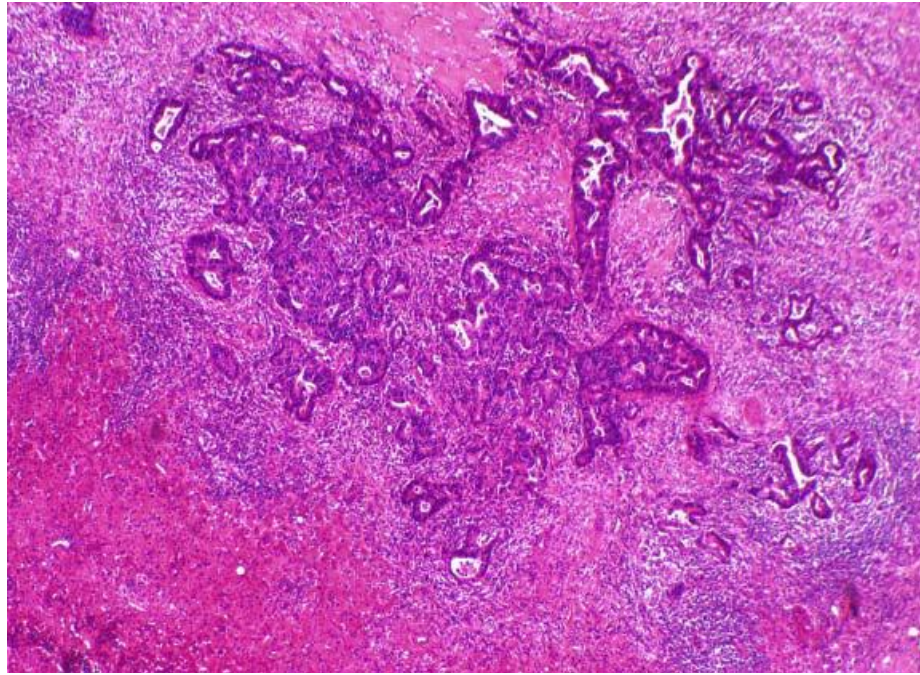


Imagen 7.- Estudio Anatomopatológico Microscópico: Preparación H-E de metástasis de origen colorrectal, en la que se aprecia un borde de crecimiento infiltrante. Fuente: Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Universitario Miguel Servet – Zaragoza.

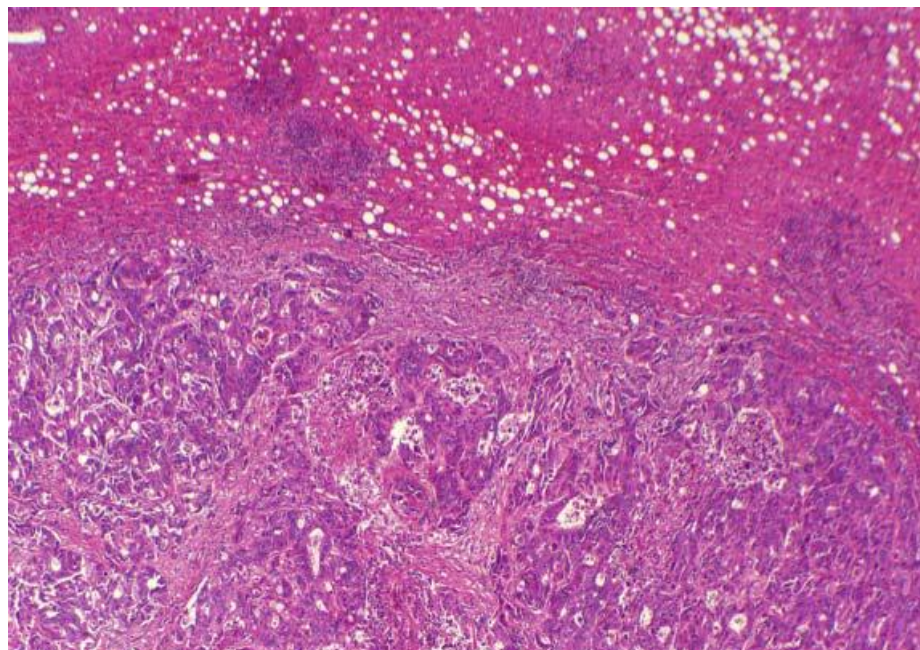


Imagen 8.- Estudio Anatomopatológico Microscópico: Preparación H-E de metástasis de origen colorrectal, en la que se aprecia un borde de crecimiento expansivo. Fuente: Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Universitario Miguel Servet – Zaragoza.

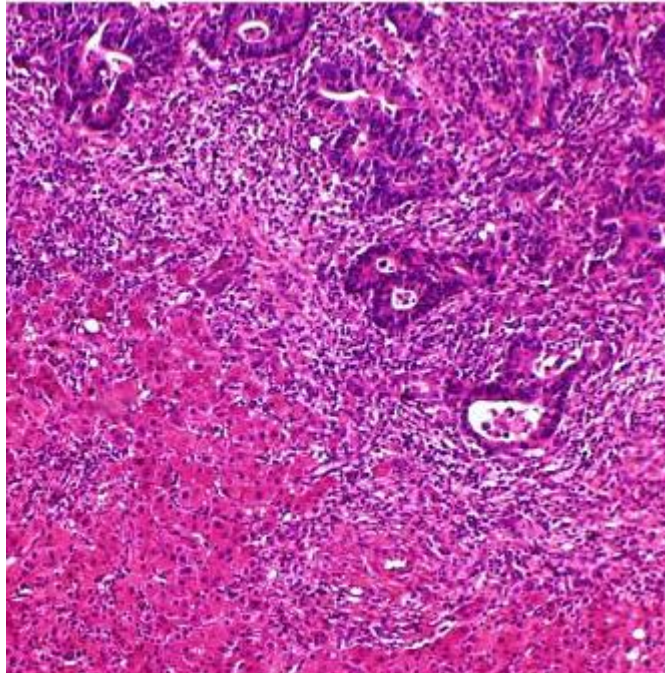


Imagen 9.- Estudio Anatomopatológico Microscópico: Preparación H-E de neoplasia de origen colorrectal, en la que se aprecia el borde de avance de un carcinoma de tipo histológico convencional. Fuente: Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Universitario Miguel Servet – Zaragoza.

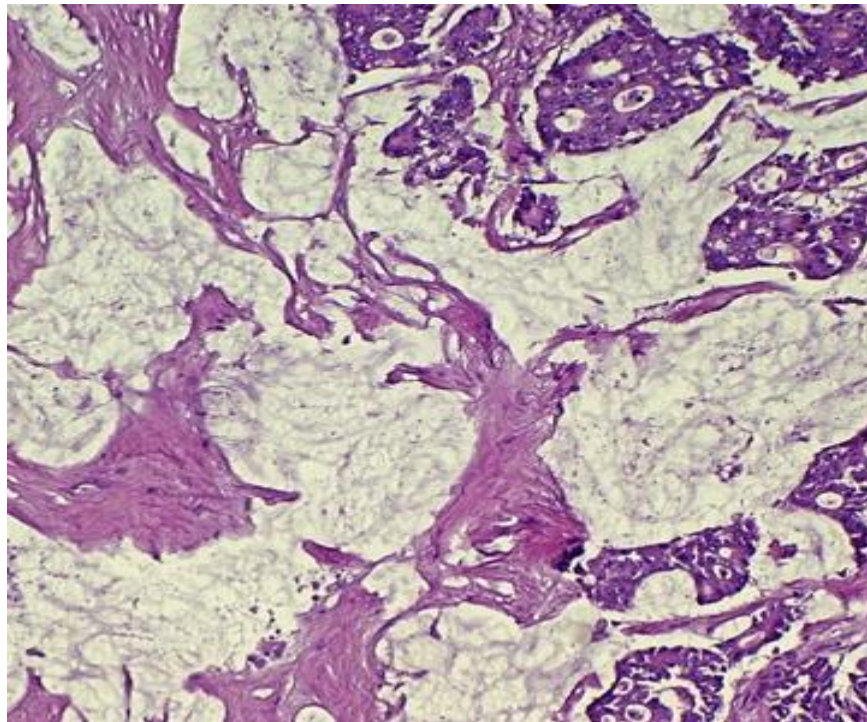


Imagen 10.- Estudio Anatomopatológico Microscópico: Preparación H-E de metástasis de origen colorrectal, en la que se aprecia un tipo histológico mucinoso. Fuente: Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Universitario Miguel Servet – Zaragoza.