

Issa Talal el Abur

Análisis de los diferentes abordajes
oncoquirúrgicos sobre los resultados
a corto y largo plazo
en los pacientes intervenidos de
metástasis hepáticas sincrónicas de
adenocarcinoma colorrectal
en un hospital de tercer nivel

Departamento
Farmacología y Fisiología

Director/es

Borrego Estella, Vicente Manuel
Arruebo Loshuertos, María Pilar
Serrablo Requejo, Alejandro





Tesis Doctoral

ANÁLISIS DE LOS DIFERENTES ABORDAJES
ONCOQUIRÚRGICOS SOBRE LOS RESULTADOS A CORTO Y
LARGO PLAZO
EN LOS PACIENTES INTERVENIDOS DE METÁSTASIS
HEPÁTICAS SINCRÓNICAS DE ADENOCARCINOMA
COLORRECTAL
EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL

Autor

Issa Talal el Abur

Director/es

Borrego Estella, Vicente Manuel
Arruebo Loshuertos, María Pilar
Serrablo Requejo, Alejandro

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA

Farmacología y Fisiología

2015

Repositorio de la Universidad de Zaragoza – Zaguan <http://zaguan.unizar.es>

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA



TESIS DOCTORAL

**“ANÁLISIS DE LOS DIFERENTES ABORDAJES ONCOQUIRÚRGICOS
SOBRE LOS RESULTADOS A CORTO Y LARGO PLAZO
EN LOS PACIENTES INTERVENIDOS DE METÁSTASIS HEPÁTICAS
SINCRÓNICAS DE ADENOCARCINOMA COLORRECTAL
EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL”**

ISSA TALAL EL ABUR

Zaragoza, 2015

El Prof. Dr. D. Alejandro Serrablo Requejo, Jefe de Sección de Cirugía Hepatobiliopancreática del Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza y Profesor Asociado del Departamento de Cirugía, Ginecología y Obstetricia de la Facultad de Medicina de la Universidad de Zaragoza

CERTIFICA:

Que el presente trabajo, titulado: “Análisis de los diferentes abordajes oncoquirúrgicos sobre los resultados a corto y largo plazo en los pacientes intervenidos de metástasis hepáticas sincrónicas de adenocarcinoma colorrectal en un hospital de tercer nivel” de D. Issa Talal El Abur, se ha realizado bajo mi dirección en el Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza y en colaboración con el Departamento de Farmacología y Fisiología de la Universidad de Zaragoza, planteando unos objetivos adecuados e innovadores, desarrollando una metodología científica correcta y que concluye con resultados de indudable interés. Por todo ello, considero que se encuentra en condición óptima para su presentación y defensa pública ante un Tribunal para optar al Grado de Doctor, cumpliendo todos los requisitos y criterios de calidad científica.

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

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

El Prof. Dr. D. Vicente M. Borrego Estella, Facultativo Especialista de Área de Cirugía Hepatobiliopancreática del Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza y Profesor Asociado del Departamento de Cirugía, Ginecología y Obstetricia de la Facultad de Medicina de la Universidad de Zaragoza

CERTIFICA:

Que el presente trabajo, titulado: “Análisis de los diferentes abordajes oncoquirúrgicos sobre los resultados a corto y largo plazo en los pacientes intervenidos de metástasis hepáticas sincrónicas de adenocarcinoma colorrectal en un hospital de tercer nivel” de D. Issa Talal El Abur, se ha realizado bajo mi dirección en el Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza y en colaboración con el Departamento de Farmacología y Fisiología de la Universidad de Zaragoza, planteando unos objetivos adecuados e innovadores, desarrollando una metodología científica correcta y que concluye con resultados de indudable interés. Por todo ello, considero que se encuentra en condición óptima para su presentación y defensa pública ante un Tribunal para optar al Grado de Doctor, cumpliendo todos los requisitos y criterios de calidad científica.

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

Fdo. Prof. Dr. D. Vicente M. Borrego Estella
Director de la Tesis Doctoral

La Prof. Dra. Dña. María Pilar Arruebo Loshuertos, Catedrática de Farmacología y Fisiología de la Facultad de Veterinaria de la Universidad de Zaragoza

CERTIFICA:

Que el presente trabajo, titulado: “Análisis de los diferentes abordajes oncoquirúrgicos sobre los resultados a corto y largo plazo en los pacientes intervenidos de metástasis hepáticas sincrónicas de adenocarcinoma colorrectal en un hospital de tercer nivel” de D. Issa Talal El Abur, se ha realizado bajo mi dirección en el Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza y en colaboración con el Departamento de Farmacología y Fisiología de la Universidad de Zaragoza, planteando unos objetivos adecuados e innovadores, desarrollando una metodología científica correcta y que concluye con resultados de indudable interés. Por todo ello, considero que se encuentra en condición óptima para su presentación y defensa pública ante un Tribunal para optar al Grado de Doctor, cumpliendo todos los requisitos y criterios de calidad científica.

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

Fdo. Prof. Dra. Dña. María Pilar Arruebo Loshuertos
Directora de la Tesis Doctoral

*A mi familia, mis directores y mis amigos
por su cariño, enseñanza y comprensión*

ÍNDICE

ÍNDICE	1
CAPÍTULO I.- INTRODUCCIÓN	3
CAPÍTULO II.- OBJETIVOS	46
CAPÍTULO III.- MATERIAL Y MÉTODOS	48
CAPÍTULO IV.- RESULTADOS	70
CAPÍTULO V.- DISCUSIÓN	83
CAPÍTULO VI.- CONCLUSIONES	138
CAPÍTULO VII.- BIBLIOGRAFÍA	140
ANEXO	179

I. INTRODUCCIÓN

Entre las funciones hepáticas se encuentran la depuración y eliminación de productos del catabolismo proteico, la síntesis de factores que participan en la coagulación, y otras funciones como la digestiva o la inmunológica. Existen procesos primarios que afectan al hígado, como son las infecciones, los tumores, o los traumatismos y procesos secundarios como por ejemplo la emigración de células tumorales procedentes de otras regiones del organismo, de forma que se trata de uno de los órganos donde más frecuentemente metastatizan los tumores primarios. Es en este punto donde se va a centrar este trabajo, específicamente, en las metástasis hepáticas cuyo origen primario es el cáncer colorrectal.

Actualmente, tenemos la experiencia suficiente para considerar que la resección hepática es el tratamiento de elección o gold standard de las metástasis hepáticas del cáncer colorrectal (MHCCR), pues es el único tratamiento capaz de aumentar la supervivencia a largo plazo en estos pacientes e incluso conseguir su curación¹⁻¹⁹. De este modo se preconiza la centralización de la cirugía hepática en centros especializados¹⁹, de forma que está contraindicada en los centros que no puedan realizar un estadiaje preoperatorio correcto y que carezcan de los medios y de la experiencia necesaria para llevarla a cabo.

Hasta fechas recientes, las resecciones hepáticas presentaban unos elevados porcentajes de morbi-mortalidad (morbilidad del 20-40% y mortalidad del 5-15%) pero actualmente estas cifras han descendido drásticamente, evidenciando una morbilidad menor al 20% y una mortalidad inferior al 5% en centros con gran casuística^{1-7, 20, 21}.

En este sentido, los factores que más han contribuido a la mejora de la morbimortalidad son los siguientes^{3, 6, 7, 10-13, 15, 17, 18, 21, 22}: mejor selección de los pacientes; mejores técnicas de imagen; nuevas líneas de quimioterapia (QT) neo y adyuvante (con menor hepatotoxicidad); mejora de las técnicas radiológicas intervencionistas, quirúrgicas y anestésicas; mejor conocimiento de la anatomía quirúrgica del hígado; mayor experiencia de los equipos gracias al trasplante hepático; desarrollo de nuevos aspectos técnicos (maniobra de Pringle, exclusión vascular total, ligadura extrahepática de grandes vasos, técnicas de oclusión portal); desarrollo de nuevo instrumental auxiliar (ecografía intraoperatoria, bisturí ultrasónico, coagulador monopolar), mejores cuidados perioperatorios de los pacientes; etc.

En los últimos años hemos asistido a un cambio en los criterios “clásicos” de selección de los enfermos con MHCCR, evolucionando hacia unos criterios menos restrictivos o “ampliados” (sin centrarse exclusivamente en el número, tamaño, localización, sincronidad, ni la presencia de enfermedad extrahepática) con el objetivo de rescatar a los pacientes con lesiones inicialmente

irresecables^{2, 7, 10-12, 22, 23}. De esta forma, la decisión sobre la resecabilidad de las MHCCR dependerá de un equipo multidisciplinar^{2, 3, 5, 6, 9, 12, 23-25}.

En este contexto, hemos pretendido ampliar los resultados ya publicados por nuestro grupo²⁶⁻³⁰, exponiendo nuestra experiencia de diez años en el manejo de pacientes con MHCCR sincrónicas. Como se expondrá posteriormente, hemos evaluado comparativamente el efecto a corto y largo plazo de los distintos abordajes o estrategias oncoquirúrgicas planteadas en estos pacientes (abordaje clásico, combinado e inverso), comprobando si se han cumplido los estándares de calidad actuales en términos de supervivencia y morbilidad en una unidad de referencia de cirugía hepática como la nuestra.

I.1.- ESTADO ACTUAL DEL TEMA

En nuestro medio, el cáncer colorrectal (CCR) es el tercer cáncer más frecuente teniendo en cuenta ambos sexos, con una incidencia creciente (aproximadamente 1235000 casos/año en todo el mundo, lo que supone el 9.8% de todos los tumores malignos diagnosticados), y es el cuarto cáncer más letal (609000 muertes al año, lo que supone el 8.1% de muertes por cáncer). Presenta una prevalencia estimada a 5 años de más de 3260000 casos y más del 60% de los casos tienen lugar en países desarrollados^{31, 32}. En España, el CCR es el tercero en frecuencia en el sexo masculino y el segundo en el femenino (incidencia aproximada de 28550 casos/año), representando alrededor del 14.5% de todos los tumores malignos diagnosticados en nuestro país. Supone 28550 muertes al año (equivalente al 14.5% de muertes por cáncer en España). Presenta una prevalencia estimada a 5 años de más de 79430 casos. La edad promedio de presentación del cáncer de colon es de 68 años en los hombres y de 70 años en las mujeres^{31, 32}.

El pronóstico del cáncer de colon viene determinado principalmente por el grado de penetración tumoral en la pared del colon, por la afectación o no de los ganglios linfáticos regionales, y por la presencia o no de metástasis; estos tres factores constituyen el fundamento de la clasificación TNM^{33, 34}. No obstante, existen otros factores pronósticos adversos³³ como la presencia de perforación, oclusión intestinal, niveles preoperatorios elevados del antígeno carcinoembrionario (CEA), inestabilidad de microsátélites, etc.

Las metástasis hepáticas (MH) son los tumores malignos más frecuentes del hígado. De ellas, hay que destacar aquellas cuyo origen es el colon como las más frecuentes^{31, 32}. El compromiso metastásico más frecuente del CCR, después de la invasión ganglionar, es el hígado^{18, 35}. Entre el 50-70% de los pacientes con CCR presentan MHCCR en el momento del diagnóstico o las presentarán a lo largo de su evolución (generalmente antes de los 3 primeros años), y puesto que aproximadamente dos tercios de estos pacientes fallecen como consecuencia de las MHCCR, constituyen un factor pronóstico determinante del CCR^{1, 13, 14, 17}.

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

La cirugía es el gold standard y el único tratamiento que aumenta la supervivencia a largo plazo de los pacientes con MHCCR, pero sólo un pequeño porcentaje de pacientes (10-30%)^{1, 5, 9, 10, 16, 18, 23}, son candidatos a la cirugía en el momento del diagnóstico. Existen tres razones

fundamentales: la imposibilidad técnica para realizar una cirugía radical con márgenes adecuados de resección (por proximidad de las MH a estructuras biliares o vasculares, multinodularidad, etc); la limitación funcional hepática debido a un volumen hepático residual estimado tras la cirugía insuficiente y, por motivos oncológicos (presencia de enfermedad extrahepática irresecable)^{4,18}.

Las indicaciones “clásicas” de resección incluyen: MH metacrónicas, únicas o con presencia de menos de 4 nódulos unilobulares, con un tamaño <5 cm. y ausencia de enfermedad extrahepática. En la actualidad, hemos asistido a la ampliación de las indicaciones quirúrgicas de las MHCCR. Dentro de estos criterios ampliados incluimos tumores múltiples, bilobares, de gran tamaño, con presencia de enfermedad extrahepática resecable, ganglios linfáticos afectados en el hilio hepático, imposibilidad de obtener un margen de seguridad >1 cm., recidiva hepática, locorregional y pulmonar. Incluso en pacientes con varios factores de mal pronóstico, es posible alcanzar cifras de supervivencia superiores a los 5 años (entre el 40-58% de supervivencia actuarial a los 5 años según la revisión de Pawlik¹², 36% en la serie de Figueras et al^{2, 23, 24} y 53.8% según Marín et al⁸).

Es ampliamente aceptado que la única premisa para la resección de las MHCCR es que sea posible extirpar toda la enfermedad neoplásica con un margen libre de seguridad adecuado y dejando suficiente parénquima hepático remanente^{2, 3, 9, 12, 19, 23, 24}. Los límites de la resecabilidad ya no vienen definidos por la cantidad de parénquima hepático resecado, sino que están basados en el remanente hepático que queda tras la resección y su capacidad funcional^{5, 12}, quedando relegado el papel de la cirugía paliativa en las MHCCR, ya que los pacientes en los que se realiza una cirugía con resección incompleta presentan las mismas cifras de supervivencia que los pacientes con MHCCR no operados (supervivencia media 6-18 meses)¹⁸.

En este sentido, Wilson y Adson³⁶, observaron en una serie de pacientes con MHCCR resecables no operados por diferentes motivos, una supervivencia media de 21 meses para las metástasis únicas y de 15 meses para las metástasis múltiples, con supervivencia cero a los 5 años (en su propia serie de MHCCR resecadas presentaron una supervivencia del 28% a los 5 años)⁴.

Actualmente, en pacientes seleccionados con MHCCR resecables, es posible obtener una tasa de supervivencias a los 5 años que oscila, según las series, entre un 20 y un 58%^{1-11, 20, 21, 23, 24, 35, 37-78} (elevando esta cifra hasta el 70% para MHCCR únicas en algunas series)^{11, 66, 68, 70}.

El objetivo de mejorar los índices de supervivencia y conseguir índices de operabilidad y resecabilidad más altos, se basa en un tratamiento multidisciplinario^{2, 3, 5, 6, 9, 12, 23-25}: cirugía oncológica del tumor primario, seguimiento sistemático, estudio de extensión preoperatorio e intraoperatorio

sensible y específico, política agresiva de resección con procedimientos para el rescate quirúrgico (QT neoadyuvante, métodos de destrucción local, métodos de hipertrofia hepática, etc.), realización de hepatectomías y administración de QT adyuvante, lo cual sólo es posible si los pacientes son remitidos a centros con la experiencia e infraestructura necesaria, pudiendo así cumplir los resultados y mejorar los estándares establecidos^{2, 3, 7, 10, 23}.

De esta forma los criterios “clásicos” de irresecabilidad de las MHCCR serán abandonados y sólo un equipo especialmente cualificado descartará la resecabilidad de las metástasis. Son numerosas las publicaciones que resaltan la idea de que la toma de decisiones multidisciplinarias y una específica dedicación a la cirugía hepática, tal como sucede en nuestro hospital, proporcionan una baja morbilidad postoperatoria e incrementan la supervivencia de los pacientes sometidos a una resección de MHCCR^{2, 3, 5, 6, 9, 12, 19, 23, 25}. De acuerdo con esto, en nuestro hospital todos los casos se exponen individualmente en un Comité de Tumores que semanalmente realiza una sesión multidisciplinaria con la participación de radiólogos, radioterapeutas, digestólogos, anatomopatólogos, anestesiólogos, oncólogos y cirujanos hepáticos.

Puesto que la resección hepática es la única opción con intención potencialmente curativa, el objetivo primordial del tratamiento es rescatar y convertir en resecables las lesiones de los pacientes que inicialmente son irresecables^{3, 4, 6, 7, 10, 11, 16, 21}. El empleo de nuevos elementos terapéuticos, como la QT neoadyuvante (para disminuir el tamaño de las lesiones cuando éste es el motivo de considerar una lesión como irresecable), las técnicas de oclusión portal o bipartición hepática (para conseguir la hipertrofia del hígado remanente en casos en que la resección hepática necesaria implique un futuro remanente hepático funcionalmente insuficiente), la aplicación de métodos de destrucción local (en situaciones donde el margen quirúrgico es insuficiente o para destruir MH contralaterales), la resección hepática en dos tiempos (tras un intervalo que permita la regeneración hepática) y otras estrategias pueden rescatar para la resección hasta un 15-30% de los casos considerados inicialmente como irresecables, por lo que aproximadamente una tercera parte de los pacientes con CCR y metástasis exclusivamente hepáticas pasan a ser técnicamente resecables^{2-4, 6, 7, 10, 13-19, 21, 23, 24}.

No obstante hay que considerar los siguientes aspectos:

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

- El 70-90% de los pacientes que no son candidatos a la resección tienen mal pronóstico a pesar de recibir tratamiento neoadyuvante, y muchos de ellos experimentan progresión de la enfermedad^{4,23}, lo que ha propiciado el desarrollo de la cirugía de rescate tras la administración de QT neoadyuvante (downsizing-downstaging chemotherapy), con índices de respuesta próximos al 70% tras la introducción de los agentes biológicos (Cetuximab-Erbitux[®], Panitumumab-Vectibix[®], Bevacizumab-Avastin[®], etc.)^{4,9,10,13}.

- La supervivencia media a los 5 años no ha variado sustancialmente, manteniéndose entre el 20-60% a pesar de la mejor selección preoperatoria de los pacientes, las innovaciones tecnológicas, la creación de unidades quirúrgicas específicas y la aparición de nuevas líneas de quimioterapia adyuvante. Asimismo se mantienen los resultados actuando quirúrgicamente sobre lesiones metastásicas más grandes, bilobares, y que requieren cirugías más complejas que incluyen la resección vascular, habiéndose ampliado la población a tratar^{21,37,78}.

- La recurrencia es el principal factor limitante de la supervivencia⁷⁹. Existe un alto índice de recidiva después de la hepatectomía, por lo que la resección por sí sola es un tratamiento insuficiente; así, el 50-75% de los pacientes con MHCCR reseccadas fallecerá a causa de una recidiva de la enfermedad que, en la mitad de los casos, tendrá lugar en el hígado remanente^{2,4,9,16,18,21,24,35,61}. Dada la baja morbilidad de este tipo de resección en los centros con experiencia, actualmente se indica la resección hepática incluso en los casos con factores predictivos de mala evolución^{2,19}.

I.2.- INSUFICIENCIA HEPÁTICA POSTOPERATORIA. TÉCNICAS DE REGENERACIÓN HEPÁTICA

I.2.1.- FALLO HEPÁTICO POSTHEPATECTOMÍA (PHLF)

El fallo hepático posthepatectomía (PHLF) es una de las complicaciones más serias después de la resección hepática^{5, 10-18, 22, 26, 80-85}. Aunque ha habido una mejoría en la morbimortalidad postoperatoria en la última década, la insuficiencia hepática todavía destaca con una incidencia por encima del 8% en dependencia de las condiciones del paciente y de la reserva funcional hepática postoperatoria^{5, 10-18, 22, 26, 80-85}.

En 2010, Rahbari y los miembros del International Study group of Liver Surgery (ISGLS) definieron la insuficiencia hepática posthepatectomía. Esta definición considera el PHLF como el deterioro adquirido postoperatorio en la capacidad hepática para mantener sus funciones (síntesis, excreción y detoxificación) caracterizado por un incremento del INR e hiperbilirrubinemia a partir del 5º día postoperatorio (comparado con los valores del día anterior)⁸⁶.

Se diferencian 3 grupos de factores de riesgo⁸⁷:

- Relacionados con el paciente: la correcta selección de los pacientes puede prevenir la PHLF, de modo que la edad, comorbilidad, enfermedades hepáticas previas como la esteatosis, cirrosis, colangitis, hepatitis viral y la hepatotoxicidad asociada a la quimioterapia influyen en la aparición de esta complicación, por lo que es fundamental la correcta selección de los pacientes para evitarlo.

- Relacionados con el acto quirúrgico: volumen remanente hepático pequeño (concepto que se expondrá más adelante), tiempo de intervención prolongado, exceso de pérdida hemática (superior a 1250 ml)⁸⁶. La mejoría en la técnica puede prevenir el PHLF.

- Relacionados con el manejo postoperatorio: la importancia del manejo postoperatorio del paciente en la unidad de cuidados intensivos radica en evitar el uso de drogas vasopresoras, hepatotóxicas y la ventilación mecánica para intentar reducir la incidencia de PHLF. De este modo se han barajado varios marcadores para determinar la aparición de PHLF, como el nivel sérico de proteína C reactiva. Se ha empleado también el criterio 50-50, consistente en que la asociación de tiempo de protrombina inferior a 50% y la hiperbilirrubinemia superior a 50 µmol/L supone un factor predictivo de mortalidad elevada, aunque no se ha demostrado que se trate de un marcador significativo de morbilidad elevada⁸⁷.

Atendiendo a los grados de severidad del PHLF^{87, 88} podemos distinguir: PHLF definido por alteración en los parámetros de laboratorio, pero que no requiere un cambio en el manejo clínico (Grado A); PHLF que requiere una variación en el manejo clínico conservador (Grado B); y PHLF que requiere un manejo terapéutico invasivo (Grado C).

Como ya se ha comentado, en los últimos años se ha objetivado un descenso significativo en las cifras de morbimortalidad de las resecciones hepáticas, por lo que cada vez son más frecuentes y extensas^{3, 6, 7, 10-13, 15, 17, 18, 21, 22}. Sin embargo, el riesgo de insuficiencia hepática postoperatoria debido a un insuficiente volumen hepático residual (VHR o remnant function liver, RFL) todavía persiste.

El volumen hepático remanente (VHR) se define como el parénquima hepático remanente o tejido sano que queda después de la intervención en pacientes con hígado no cirrótico que van a someterse a una hepatectomía ampliada (incluidos los donantes vivos de hígado)^{5, 10-18, 22, 26, 80, 81}. En general, se considera que un paciente con hígado sano tolera una resección hepática del 60-75% del volumen hepático total (VHT)^{82, 83}, aunque algunas series indican la resección con un 25% de VHR⁸⁴. Si el VHR se considera insuficiente para mantener la función hepática, el riesgo de muerte secundaria a insuficiencia hepática es elevado. Algunos autores⁸³ sugieren que un VHR mayor del 25% es un límite aceptable por debajo del cual se indicaría la realización de una técnica de regeneración hepática.

I.2.2.- ESTIMACIÓN RADIOLÓGICA PREOPERATORIA DEL VHR

Las nuevas técnicas de imagen permiten seleccionar a los pacientes que presentan mayor riesgo de insuficiencia hepática postquirúrgica y estimar la extensión de la resección hepática^{5, 10-18, 22, 26, 80-85}. Para la estimación radiológica preoperatoria del VHR se han utilizado la ecografía, la medicina nuclear, la TC y la RM, pero la volumetría hepática mediante TC se considera el estándar de referencia⁸¹ y es un método seguro y reproducible para estimar la regeneración hepática tras una hepatectomía, evaluar la progresión tumoral y, más recientemente, seleccionar pacientes candidatos a resección hepática así como en el trasplante de donante vivo⁸¹.

La realización de una volumetría por TC o RM permite además comprobar si ha habido progresión de la enfermedad. Las principales causas por las que se descarta la cirugía tras una técnica de oclusión portal son: persistencia de VHR insuficiente (aunque actualmente se está desarrollando la técnica ALPPS para rescatar a estos pacientes) y progresión de la enfermedad tanto intra como extrahepática⁸¹.

El cálculo del volumen con TC se realiza primero delimitando manualmente los márgenes del parénquima hepático en cada imagen con el cursor y calculando así el área de la región de interés (hepático, lobar o tumoral). Actualmente es posible determinar automáticamente el volumen hepático, aunque sigue siendo necesario delimitar primero el área^{81, 89, 90}.

La RM también es un buen método de medida del VHR, aunque su disponibilidad es menor y está contraindicada en pacientes portadores de marcapasos o prótesis metálicas⁹¹. La medición del volumen hepático mediante otras técnicas como la ecografía tiene peores resultados, además de ser observador dependiente⁸¹.

Morales et al⁸¹ diseñaron un estudio con el objetivo de determinar de forma prospectiva la utilidad de la estimación del volumen VHR mediante TC en la planificación de la resección hepática mayor en pacientes no cirróticos. Para ello se calculó el VHT y el VHR en 31 pacientes como parte de la planificación preoperatoria de una hepatectomía extendida. Se consideró que el aumento del VHR era adecuado si alcanzaba los mismos niveles de seguridad que los obtenidos antes de la oclusión portal (relación VHR/VHT superior 25%) para permitir una resección segura con intención curativa. En los pacientes con un porcentaje de VHR/VHT menor del 25%, la medida del VHR influyó sobre la toma de la decisión quirúrgica, al seleccionar los pacientes en los que realizar técnicas de oclusión portal para incrementarlo.

Debido a la gran variabilidad en el volumen de los lóbulos hepáticos derecho e izquierdo, no se puede predecir el VHR pero sí su grado de hipertrofia. Sobre cada una de las imágenes axiales de 1 a 3 mm obtenidas en la fase venosa (para una buena visualización de las venas suprahepáticas), se trazó manualmente, por separado, el contorno de todo el hígado, excluyendo de la medición las lesiones tumorales, y se delimitó el VHR para obtener las áreas correspondientes. Al realizar las medidas no se incluyeron la vena cava inferior ni las estructuras del hilio hepático ni las fisuras prominentes, para no sobrestimar el volumen. Los volúmenes se calcularon usando la técnica de la suma de las áreas: $\text{volumen (cm}^3\text{) por sección axial} = \text{área (cm}^2\text{)} \times \text{índice de reconstrucción (cm)}$. Utilizaron como parámetro principal el VHR y el porcentaje VHR/VHT. El motivo de utilizar el VHR es que suele estar libre de enfermedad y la medición es más exacta que la del parénquima que se va a resear, donde la delimitación del tejido hepático puede estar influida por la presencia de tumor, colostasis o alteraciones vasculares secundarias a la oclusión portal. Al calcular el VHT se excluyen las lesiones tumorales con la intención de obtener sólo el volumen de tejido hepático funcional⁸¹.

I.2.3.- INDICE DE CRECIMIENTO CINÉTICO (KGR)

El volumen del remanente hepático y el grado de hipertrofia post PVE son factores predictores significativos de los resultados quirúrgicos tras una hepatectomía mayor. Sin embargo, la tasa de regeneración del remanente hepático tras la PVE es variable entre los individuos. Por ello, se define el índice de crecimiento cinético (KGR) como el grado de hipertrofia registrado en la primera valoración volumétrica tras la PVE dividido entre el número de semanas transcurrido desde la PVE^{88, 92}.

Shindoh et al⁹² elaboraron un estudio con 107 pacientes a los que se realizó resección hepática por MHCCR con n FLR mayor de 20%. Se comparó la capacidad del KGR para predecir la morbimortalidad global y la ligada a la hepatectomía con el volumen de FLR y el grado de hipertrofia hepática post PVE. Los mejores puntos de corte para predecir la insuficiencia hepática postoperatoria para el volumen de FLR, el grado de hipertrofia y el KGR fueron 29.6%, 7.5% y 2% por semana. El KGR fue el predictor más preciso [área bajo la curva 0.830 (0.736-0.923); significancia asintótica, p=0.002]. Un KGR menor de 2% por semana vs mayor o igual a 2% por semana se correlaciona con la tasa de insuficiencia hepática (21.6% vs 0%, p<0.01) y con la mortalidad a 90 días (8.1% vs 0%, p=0.040). Los autores concluyen que el KGR es mejor predictor de la morbimortalidad postoperatoria tras la resección hepática que las medidas convencionales.

En este sentido, el grupo de Leeds (Roberts et al⁸⁸) llevó a cabo un estudio con el objetivo de examinar la cinética de los tests convencionales de función hepática tras una resección hepática mayor, siendo el primero en analizar su utilidad predictiva en el desarrollo de PHLF según los grupos definidos por la ISGLS⁸⁷. Llegaron a la conclusión de que los tests de función hepática tras una hepatectomía mayor difieren significativamente entre los 3 grupos de riesgo definidos por la ISGLS, pudiendo utilizarse los umbrales de bilirrubina e INR para identificar a los pacientes con un alto riesgo de presentar complicaciones postoperatorias.

I.2.4.- QT NEOADYUVANTE Y TÉCNICAS DE OCLUSIÓN PORTAL (TOP)

La QT neoadyuvante consigue un downstaging-downsizing de las MHCCR permitiendo el rescate de pacientes para la cirugía obteniendo tasas de supervivencia a 5 años superiores al 30%^{2-4, 6, 7, 9, 10, 13-18, 21, 23, 24}. La resección hepática mayor (aquella que involucra 3 o más segmentos hepáticos) puede estar contraindicada por un RFL estimado insuficiente a pesar de ser técnicamente posible⁹³. Los avances en los procedimientos prorregeneradores, con el desarrollo de técnicas de oclusión portal (TOP), han contribuido al manejo de pacientes con MHCCR, ya que sirven para aumentar la proporción de hígado remanente después de una resección y han contribuido a aumentar el número de pacientes que pueden someterse a cirugía reduciendo el riesgo de insuficiencia hepática postoperatoria^{5, 10-18, 22, 81-85, 89-91, 93-99}.

La posibilidad de aumentar la seguridad en las resecciones hepáticas extensas, así como el número de pacientes candidatos a ellas, viene definido por la aparición de nuevas técnicas como son la embolización preoperatoria (portal vein embolization, PVE) y la ligadura intraoperatoria de ramas portales (portal vein ligation, PVL) que pretenden conseguir, en pacientes con escaso VHR, la atrofia ipsilateral del lóbulo hepático embolizado y la hipertrofia del parénquima contralateral^{5, 10-18, 22, 26, 80-85}. Aunque ambas son buenas estrategias, presentan diferentes aspectos técnicos y hay discrepancia en los resultados observados.

Las TOP redistribuyen el flujo venoso portal para atrofiar el lóbulo ipsilateral correspondiente a las ramas portales embolizadas o ligadas, consiguiendo una hipertrofia compensatoria del parénquima contralateral no embolizado y obteniendo así un mayor VHR o RFL (se aplican con más frecuencia en el lóbulo hepático derecho). Esta estrategia puede convertir en resecables casos inicialmente irresecables por la potencial insuficiencia hepática^{5, 10-18, 22, 80-85}.

Para su aplicación, es necesaria la medición volumétrica por TC tridimensional del VHT y del VHR, por lo que sus indicaciones dependen de la calidad y del volumen del parénquima hepático. El VHR mínimo a partir del cual se considera indicado realizar estas técnicas no está bien establecido⁵⁸ considerándose por consenso que un RFL tras la hepatectomía inferior al 25% presenta un riesgo elevado de insuficiencia hepática postoperatoria, por lo que debería plantearse una TOP⁸⁰.

Imamura et al¹⁰⁰ realizaron PVE en pacientes con una resección hepática estimada superior al 55% del VHT con independencia de la indicación quirúrgica y de la función hepática. Azoulay et al⁸² sugirieron que la funcionalidad hepática postoperatoria en pacientes con MHCCR se podría

alterar por la QT neoadyuvante, por lo que las complicaciones postoperatorias podrían disminuir al dejar un RFL superior al 40%. Ferrero et al¹⁰¹ determinaron un RFL adecuado superior al 26.5% para pacientes con función hepática normal y por encima del 31% para pacientes con función hepática alterada. Para determinados autores, la regeneración hepática preoperatoria disminuye la morbilidad postoperatoria⁸³.

En pacientes con hígado sano, el “periodo ventana” o tiempo que abarca desde la realización de la TOP hasta la resección después de la regeneración hepática varía de 2 a 6 semanas, mientras que en los pacientes con cirrosis o con toxicidad hepática post QT neoadyuvante la hipertrofia hepática es más tardía^{81, 83}. En un metanálisis de Abulkhir et al¹⁰² sobre 37 publicaciones diferentes, el tiempo medio para conseguir una hipertrofia satisfactoria fue de 3 a 4 semanas con un incremento del RFL de entre el 8% y el 27%.

En cuanto al efecto de la QT en la regeneración durante el periodo ventana, hemos de comentar que la QT se ha asociado a un riesgo aumentado de daño hepático, de forma que el 5-fluorouracilo (5-FU) se ha asociado a esteatosis hepática, el oxaliplatino con obstrucción sinusoidal y el irinotecan con esteatosis y esteatohepatitis, lo cual se ha relacionado con un aumento de las complicaciones posthepatectomía¹⁰³.

Otro aspecto a tener en cuenta es el uso de QT neoadyuvante durante el “periodo ventana” y el efecto que tiene sobre la hipertrofia del RFL^{80, 104}. Para Homayounfar et al¹⁰⁵, la QT sistémica o intraarterial basada en citotóxicos puede eliminar focos de micrometástasis durante dicho periodo. Goere et al¹⁰⁶ sobre 20 pacientes en los que se realizó alguna TOP, compararon 10 pacientes en los que no se suspendió la QT basada en Oxaliplatino o Irinotecan antes de la realización de la TOP, con otros 10 en los que sí se suspendió, observándose una hipertrofia satisfactoria del RFL en ambos grupos sin diferencias significativas.

Zorzi et al¹⁰⁷ compararon la hipertrofia hepática en pacientes que habían recibido QT basada o no en Bevacizumab, sin encontrar diferencias entre ambos grupos. Sin embargo, Aussilhou et al¹⁰⁸ sí observaron un menor incremento del RFL tras la TOP en los pacientes en los que la QT neoadyuvante contenía Bevacizumab, siempre que hubieran recibido ≥ 6 ciclos y fueran mayores de 60 años. En este sentido, Capussotti et al⁸⁰ recomiendan la interrupción prioritaria del Bevacizumab sobre la de otros quimioterápicos, y aconseja evitar su uso entre la TOP y la cirugía. Wicherts et al⁹³ propusieron administrar 4 ciclos de QT en el “periodo ventana” para evitar la progresión tumoral tanto intrahepática como extrahepática (causa más frecuente del fracaso en la

estrategia con PVE), suspendiendo el tratamiento con QT tres semanas antes del segundo tiempo quirúrgico.

En cuanto a las complicaciones y riesgos de las TOP hemos de comentar que son procedimientos seguros con baja tasa de mortalidad a 30 días y con una tasa de complicaciones de hasta el 15%^{81, 84}. Abulkhir et al¹⁰² en un metanálisis con 1088 pacientes con PVE, mostró una morbilidad del 16% y una mortalidad del 1.7%; la insuficiencia hepática postoperatoria fue infrecuente (2.5%) pero un 0.8% de los pacientes fallecieron como consecuencia de ella.

En el caso de las PVE, existe el riesgo de verter material embólico en las ramas portales que proporcionan el aporte sanguíneo al RFL, y la oclusión bilateral o de la vena portal principal^{81, 84, 109}.

También se ha evidenciado un mayor crecimiento de las lesiones tumorales con respecto al parénquima sano en el caso de MHCCR bilobares^{81, 90}. En este sentido, Elías et al⁹⁹ observaron una tasa de crecimiento de las MH en el LHI más rápida que en el parénquima hepático embolizado tras una PVE derecha. Los estudios de de Graaf et al¹¹⁰ y Simoneau et al¹¹¹ apoyan estos postulados. Kokudo⁹⁰ demostró una mayor presencia del marcador molecular Ki-67 en las MH de los pacientes con PVE, concluyendo que la PVE aumentaba el crecimiento tumoral y probablemente se asociaba con una mayor tasa de recidiva.

De Graaf et al¹¹⁰ describieron tres posibles mecanismos que influyen en el crecimiento de las MH tras una TOP: presencia de citoquinas que actúan como factores de crecimiento (aumento de sustancias hepatotróficas como el factor de crecimiento de los hepatocitos-HGF en el flujo venoso portal del lóbulo hepático no sometido a TOP), alteraciones en la suplencia vascular tras la PVE y una respuesta celular del huésped que puede provocar crecimiento de las MH. Otro factor que potencialmente podría estimular el crecimiento tumoral tras la PVE es el aumento del flujo arterial compensatorio tras la reducción del flujo venoso portal.

Otras complicaciones descritas en la literatura²⁸ son el neumotórax, hematoma subcapsular, pseudoaneurisma y la trombosis de la vena porta.

En pacientes con afectación metastásica bilobar sometidos a un procedimiento prorregenerativo, todas las lesiones en el lado expuesto a hipertrofia deben tratarse antes de la cirugía, considerando las siguientes opciones:

a) Hepatectomía en dos tiempos (con extirpación quirúrgica de todas las lesiones en el lado que se conservará después del segundo tiempo quirúrgico) y PVL derecha con PVE simultánea o por la vena ileocólica intraoperatoria.

b) Ablación por radiofrecuencia de las lesiones en el hígado ipsilateral a la hepatectomía y TOP contralateral^{10-18, 80}.

I.2.4.1- Embolización de la vena porta (Portal Vein Embolization o PVE)

Se puede acceder a las ramas portales a través de la vena ileocólica mediante una pequeña laparotomía o por vía laparoscópica; a través de la laparotomía en el transcurso de una hepatectomía en dos tiempos (asociada o no a una resección sincrónica del CCR); y mediante acceso directo a la rama portal elegida a través de un acceso percutáneo transhepático ipsilateral o contralateral⁸⁰. El abordaje ipsilateral es más complicado técnicamente, y presenta mayores riesgos de diseminación tumoral y de infarto hepático en caso de complicación arterial durante el acceso, pero tiene las ventajas de que no se manipula el RFL, facilita el acceso a las ramas portales del segmento 4 y se minimiza el riesgo de trombosis portal y de otras lesiones vasculares¹⁰⁹.

Se han empleado agentes como alcoholes polivinílicos (etanol), aceites yodados (Lipiodol[®]), microcoils (Urografín[®]), microesferas (cianoacrilato, enbucrilato), pegamentos con fibrina (Tissucol[®], Gelfoam[®]), sin encontrarse diferencias entre su efectividad para conseguir la embolización y la hipertrofia del RFL (ver Tabla)^{14, 80, 82, 98}.

En cuando al grado de hipertrofia, un estudio sobre el uso de la PVE realizado por Azoulay et al⁹⁶, se compararon 10 pacientes con HCC y RFL estimado insuficiente (<40%) con 19 pacientes con HCC que no precisaban PVE tras plantear una hepatectomía mayor. Se operaron finalmente 9 de los 10 pacientes con RFL inicialmente insuficiente, consiguiendo un RFL medio del 36-52%, una morbilidad del 45% pero sin mortalidad, y una supervivencia y recurrencia a 1, 3 y 5 años similares en ambos grupos. No obstante, en pacientes con función hepática deteriorada la hipertrofia fue menor, pero no significativamente, y requirió más intervalo (49 días *vs* 65 días). En otro estudio⁸², compararon 30 pacientes en los que se realizó PVE y que recibieron QT neoadyuvante, con otros 88 en los que no se realizó. Consiguieron un RFL medio del 26-37% (en una media de 63 días, hipertrofia del 11%), y 28 de los 30 pacientes (94%) se operaron, completándose el plan quirúrgico en 19 de los 30 pacientes iniciales (63%), con un incremento del 47% de resecciones de más de 4 segmentos y con una tasa de morbilidad del 7%. La supervivencia global y la DFS a 1, 3 y 5 años fueron similares en ambos grupos.

Cuando se pretende realizar una triseccionectomía derecha hay que plantearse realizar la embolización adicional del segmento IV, que tiene como ventaja potencial la inducción de una mayor hipertrofia del RFL en menos tiempo. No obstante, Capussotti et al¹¹², estudiaron dos grupos de 13 pacientes con o sin PVE del segmento IV, sin hallar diferencias significativas en la hipertrofia del RFL entre ambos grupos, posiblemente porque el segmento IV no consigue desviar la presión portal hacia los segmentos II-III en la misma proporción en que lo hace la PVE derecha.

Autor Referencia Bibliográfica	Año	Nº Casos	MHCCR /Otros	Agente embolizante	Abordaje (Ipsi/Contra)	Incremento RFL/ Hipertrofia (%)
Okabe et al ¹¹³	2011	19	0/19		19/0	17.2/-
De Graaf et al ¹¹⁴	2011	24	14/10	MS	23/1	8.5/-
De Baere et al ¹¹⁵	2010	107	97/10	NBCA, IO, MS, C	106/1	69/12
Palavecino et al ¹¹⁶	2009	21	0/21	MS, C	21/0	
Yoo et al ¹¹⁷	2009	41	2/39	AGS, VP	38/3	25.4/7
Yokoyama et al ¹¹⁸	2008	88	52/36	Fg, IO, E, C	88/0	/22
Giraud et al ¹¹⁹	2008	146	111/35	NBCA, IO	0/146	48/-
Ribero et al ¹²⁰	2007	112	65/47			/10
Denys et al ¹²¹	2005	40	0/40	NBCA, IO	40/0	41/-
Covey et al ¹²²	2005	58	58/0	MS	52/6	24.3-31.9/9-10
Sugawara et al ¹²³	2002	66	0/66	AGS, DSM, G, Thr	PTPE, 25 ipsi TIPE, 41	47/-
Wakabayashi et al ¹²⁴	2002	43	10/33	AGS		30/-
Azoulay et al ⁸²	2000	30	30/0	NBCA, IO	1/29	/11
Imamura et al ¹⁰⁰	1999	84	7/77	AGS, Thr, DSM, IO, G	PTPE, 6 ipsi TIPE, 78	30.7/10.2

Ipsi Ipsilateral, **Contra** Contralateral, **C** coils, **MS** micropartículas, **AGS** gelatina-esponja absorbible, **Fg** pegamento-fibrina, **E** etanol, **VP** plug vascular, **NBCA** n-butil 2-cianoacrilato, **IO** aceite ionizado, **DSM** diatrizoato sódico de meglumina (Urografin), **G** gentamicina, **Thr** trombina, **PTPE** acceso transhepático percutáneo, **TIPE** acceso transileocólico.*

En cuanto a los resultados en términos de morbimortalidad y supervivencia, Hemming et al¹²⁵ compararon 31 pacientes en los que se realizó una hepatectomía ampliada asociada a PVE con otros 21 pacientes similares en los que no se realizó PVE, resultando mayor la morbilidad en el grupo en el que no se realizó PVE (33% *vs* 10%), aunque las cifras de mortalidad fueron similares. En un estudio de Pamecha et al¹²⁶ se comparaba, 36 pacientes intervenidos de hepatectomía ampliada tras PVE con 65 pacientes sin PVE previa, observándose mayor tasa de supervivencia global y libre de enfermedad a favor de los que no se sometieron a PVE previa. Este grupo concluye que la PVE incrementa significativamente el VRH, pero la resección quirúrgica únicamente se llevó a cabo en 2/3 de los pacientes debido a la progresión tumoral, tema aún por aclarar. La supervivencia en los pacientes subsidiarios de de PVE fue menor a la de los que no la requirieron.

*Fuente: Modificada de Denys A, Prior J, Bize P, Duran R, De Baere T, Halkic N, Demartines N. *Portal vein embolization: What do we know?* Cardiovasc Intervent Radiol. 2012; 35: 1004.

El grupo americano de la MD Anderson (Abdalla et al¹²⁷) comparó 18 pacientes en los que se realizó PVE con 24 pacientes en los que no se realizó; tras un “periodo ventana” de 3-6 semanas se consiguió una hipertrofia hepática media del 8% y no se hallaron diferencias entre los grupos ni en morbimortalidad ni en supervivencia.

En lo referente a la supervivencia a largo plazo, la mayoría de los grupos coinciden en que los pacientes con MHCCR inicialmente irresecables que se rescatan para la cirugía tras PVE, presentan una supervivencia muy superior a la de aquellos que no se operan, aunque existen discrepancias en ciertos aspectos. Un estudio del Paul Brousse (Wicherts et al⁹³) comparó 67 pacientes irresecables de inicio sometidos a PVE con otros 297 a los que no se sometió a esta técnica antes de la resección de las MHCCR. Se realizó una hepatectomía derecha en el 88% de los pacientes embolizados. Los pacientes en los que se realizó PVE tuvieron mayor número de hepatectomías ampliadas (63% vs 18%), presentaban distribución bilobar de las MH (78% vs 55%), >3 MH (68% vs 41%), mayor morbilidad (55% vs 41%), y menor supervivencia a 3 y 5 años (44% vs 61% y 21 vs 47%). Los factores de mal pronósticos en el análisis multivariante del total de los pacientes fueron: presencia de EHD, administración de QT neoadyuvante y realización de PVE.

No obstante, Oussoultzoglou et al⁹⁸ estudiaron 44 pacientes sometidos a hepatectomía derecha por MHCCR unilobares (23 con PVE y 21 sin PVE) observando un menor índice de recurrencia intrahepática en los pacientes con PVE (26% vs 76%), sugiriendo que la propia TOP disminuye el crecimiento tumoral. Además, los factores de buen pronóstico en el análisis multivariante fueron la realización de PVE, la aplicación de QT neoadyuvante y la presencia de MHCCR solitarias. La supervivencia y la DFS fueron similares en ambos grupos. Concluyen que el periodo ventana tras la PVE permite seleccionar los mejores candidatos para la cirugía en base a la ausencia de progresión tumoral y la biología tumoral favorable, y que la PVE es un factor protector frente a la diseminación retrógrada de las MHCCR, bloqueando el aporte vascular a las mismas.

Existen factores clínicos y terapéuticos que influyen en el efecto de la PVE; en este sentido, el estudio realizado por Treska et al¹²⁸ en 2013 con 38 pacientes sometidos a PVE por FLR insuficiente determinó que los factores clínicos negativos para llevar a cabo la resección hepática tras la PVE eran la presencia de más de 4 lesiones metastásicas, volumen hepático post PVE <1000 cm³, crecimiento del lóbulo contralateral <150 cm³, y la administración de QT concomitante.

Recientemente se ha planteado la técnica que consiste en embolizar secuencialmente la vena porta (PVE) y alguna/s de la/s vena/s suprahepática/s correspondiente/s para aumentar la reseccabilidad, demostrándose que su asociación secuencial con la PVE previa puede ayudar a incrementar el FLR, reduciendo la congestión venosa hepática y por tanto las complicaciones derivadas de ello, y permitiendo el desarrollo de circulación colateral previo a una hepatectomía derecha ampliada¹⁰³. Se ha evidenciado por métodos inmunohistoquímicos un incremento de la apoptosis con la embolización de la vena hepática tras la PVE, lo que sugiere que la combinación de ambas induce un mayor daño hepático. En 2013, Munene et al¹⁰³ publicaron el primer caso de hepatectomía izquierda ampliada con embolización secuencial preoperatoria de las venas hepáticas media e izquierda tras realizar una PVE, sin destacar ninguna complicación postoperatoria excepto un leve cambio en los parámetros enzimáticos. No obstante, todavía quedan por determinar los resultados a largo plazo de estas técnicas.

I.2.4.2.- Ligadura de la vena porta (Portal Vein Ligation o PVL)

Esta técnica fue empleada por primera vez por Makuuchi et al para inducir hipertrofia hepática antes de una hepatectomía mayor por colangiocarcinomas¹²⁹. Para llevar la PVL a cabo es necesaria la realización de una laparotomía, por lo que esta técnica se reserva para pacientes con MHCCR múltiples o/y bilobares durante el primer tiempo de una hepatectomía en dos tiempos (asociada o no a una resección sincrónica del CCR) o para casos de cirugía secuencial inversa, procedimientos que se expondrán más adelante. El grupo francés de Kianmanesh et al⁹⁵ empleó la PVL en 20 pacientes en el contexto de una hepatectomía en dos tiempos, en los que en el primer tiempo quirúrgico se realizó la PVL de la rama portal principal derecha, la resección de las MH del LHI y del tumor primario intraabdominal, sin movilizar el lóbulo derecho. Se alcanzó un RFL de 34% en 6 semanas y se cumplió el plan quirúrgico en el 70% de los pacientes, de los cuales, en 14 se consiguió una resección R0. No hubo mortalidad y la morbilidad fue del 36%. En un estudio posterior con 24 pacientes con MH bilobares, el grupo de Homayounfar et al¹⁰⁵ llevó a cabo la hepatectomía en dos tiempos en el 73.7% (58.3% de resecciones R0) tras 6 semanas de la PVL. En el primer tiempo quirúrgico no movilizaron el LHD y se realizó la PVL con un abordaje derecho del ligamento hepatoduodenal, resecano o aplicando radiofrecuencia en las LOES izquierdas. La mortalidad fue del 0% y 5.3% y la morbilidad del 12.6% y 57.9% en los dos tiempos respectivamente, concluyendo que la hepatectomía en dos tiempos junto con la PVL y la QT neoadyuvante es un procedimiento seguro y factible que prolonga la supervivencia con cifras de recurrencia razonables a pesar de realizarse en pacientes con factores de mal pronóstico. Otros grupos¹³⁰, han observado una mayor hipertrofia hepática con PVE que con PVL, por lo que realizan más frecuentemente PVE derecha asociada a embolización del segmento IV; en cambio, otros grupos^{108, 131} han obtenido resultados similares en cuanto al grado de hipertrofia y la morbimortalidad de las dos TOP.

Aunque se trata de un procedimiento seguro que presenta una morbilidad en torno al 1%, se han descrito casos de insuficiencia hepática que en algunos casos desemboca en un síndrome de hígado tóxico irreversible¹²⁹, caracterizado por la necrosis hepática completa asociada a shock cardiovascular, fallo renal y respiratorio, requiriendo un soporte vasopresor, hemodiálisis y ventilación mecánica. El fundamento de esta complicación se basa en la liberación de metabolitos tóxicos desde el hígado necrótico. Una posible respuesta terapéutica sería la realización de un trasplante hepático en dos tiempos. Hay que asegurarse de la ausencia de alteraciones en el retorno venoso hepático antes de realizar una TOP¹²⁹.

I.2.4.3.- La bipartición hepática: In situ splitting o Associated Liver Partition and Portal Ligation for Stage hepatectomy (ALPPS).

En el congreso mundial de la IHPBA de 2011 el grupo alemán de Mainz (Baumgart et al¹³²) presentó los resultados de un nuevo método de hipertrofia hepática antes de realizar una triseccionectomía derecha en tres pacientes, obteniendo en tan sólo una semana un aumento del RFL del 40%, 75% y del 80% respectivamente. El método consiste en la identificación y sección de la rama portal principal derecha, la disección sin sección de la vía biliar derecha, arteria hepática derecha y vena suprahepática derecha, así como la transección hepática en un primer tiempo quirúrgico dividiendo los segmentos I-IV-V-VI-VII-VIII de los segmentos II-III (de forma atípica se puede incluir el segmento IV-b¹³³) a través del ligamento falciforme, para completar la resección en un segundo tiempo. El RFL final fue 62%, 75% y 80% respectivamente. No hubo complicaciones significativas y los dos tiempos quirúrgicos se llevaron a cabo durante un único ingreso hospitalario.

El fundamento se basa en la desconexión de los shunts o ramas colaterales porto-portales intrahepáticas entre ambas partes seccionadas que se produce al realizar la bipartición hepática (split in situ), lo que provoca un hiperaflujo portal hacia el lado del remanente hepático y una redistribución de los factores de crecimiento hepatotróficos (insulina, factor de crecimiento hepatocitario-HGF, IL-6, etc.) hacia dicho remanente. La porción hepática excluida contribuye al mantenimiento de la función hepática hasta que el remanente alcanza un tamaño aceptable a pesar de la desconexión portal.

Entre las dos partes seccionadas se puede colocar una malla con el objetivo de impedir la cicatrización y la desaparición de la línea de transección¹³³. En nuestro grupo, aplicamos varias láminas de Tachosil (una esponja hemostática compuesta de fibrinógeno y trombina de origen bovino) sobre ambas superficies de transección.

De Santibañes et al¹³⁴ en 2011, presentaron también otros tres pacientes (dos con MHCCR múltiples y uno con colangiocarcinoma hiliar) en los que se consiguió una hipertrofia del 40%, 65% y 83% respectivamente, sin complicaciones reseñables y en un único ingreso hospitalario; y más recientemente¹³⁵, otro caso de una paciente de 40 años de edad con MHCCR bilaterales y sincrónicas con un CCR primario en colon izquierdo que tras la QT neoadyuvante, se realizó en un primer tiempo la hemicolectomía izquierda con la resección de las MH del lóbulo izquierdo (futuro RFL) y un split in situ por un RFL insuficiente con ligadura portal y de vía biliar derechas. Al 6º día

de la intervención se consiguió una hipertrofia del remanente izquierdo del 64%, completándose al 7º día la hepatectomía derecha sin insuficiencia hepática postoperatoria.

Robles et al¹³⁶ plantearon una modificación de esta técnica, incluyendo oclusión portal derecha con split in situ y la aplicación de un torniquete en la línea de sección parenquimatosa a través de la línea de Cantlie (que va del borde externo de la vesícula biliar hasta el borde medial de la vena cava inferior) mediante una LHM (liver hanging maneuver)⁸⁶, en la que el hígado es levantado mediante una trenzadera que pasa entre la superficie anterior de la vena cava inferior y el hígado a través del plano avascular existente entre ambas estructuras, para permitir un control vascular más efectivo. En este caso, se realizó en el primer tiempo quirúrgico la ligadura de la vena portal derecha sin sección de la vía biliar ni de la arteria hepática derechas, sin movilizar el LHD (para evitar futuras adherencias), y sin colecistectomía. El torniquete aplicado en la línea de bipartición de Cantlie salva la vía biliar y la arteria hepática derechas tras la realización de un surco de unos 2 cm. en la superficie hepática para anudar el torniquete hasta el proceso caudado (quedando integrada la vesícula en el LHD) con la fuerza suficiente como para ocluir los vasos que comunican ambos lóbulos a nivel de la línea de bipartición. También se realiza exéresis o/y radiofrecuencia de todas las MH del RFL. Al 8º día se realiza la volumetría por TC objetivándose una hipertrofia del 24% al 57% del LHI y se completa la hepatectomía derecha. La única complicación fue un bilioma que requirió drenaje radiodirigido en el postoperatorio de la segunda intervención. La conclusión extraída es que podría plantearse la sustitución de la PVE preoperatoria por una de estas dos técnicas en los casos de tumores unilobares grandes que requieren resecciones extensas con un RFL insuficiente.

En 2012, el grupo de Mainz (Schnitzbauer et al)¹³⁷ publicó nuevos resultados de esta técnica aplicada a 25 pacientes en los que se realizó una triseccionectomía derecha por tumores hepáticos primarios y MH de diferentes orígenes, de los cuales 14 eran MHCCR. Consiguieron una hipertrofia media del 74% (porcentaje muy superior al descrito para la PVE y la PVL) con una media de 9 días entre los dos tiempos, pero con un 12% de mortalidad perioperatoria y una morbilidad del 64% (44% de complicaciones grado III-IV de Clavien) sin incluir la insuficiencia hepática postoperatoria irreversible. La ventaja fundamental de esta técnica es la minimización del riesgo de progresión tumoral (a diferencia de las TOP), aunque todavía no se pueden extraer conclusiones oncológicas dado la heterogeneidad de la muestra.

Desde entonces, se ha ido desarrollando este nuevo método en todo el mundo, y aunque en comparación con los métodos tradicionales (PVE, PVL) parece aportar ventajas reales en términos de ganancia volumétrica en el FLR, sus resultados oncológicos y el beneficio del paciente

a largo plazo son cuestionables. Hasta la fecha, no existen estudios prospectivos que comparen los métodos tradicionales de hipertrofia hepática con el ALPPS^{133, 138}.

El grupo brasileño de Torres et al¹³⁹ publicó en 2013 su experiencia en un estudio multicéntrico que englobaba 9 hospitales, con 39 pacientes a los que se realizó la técnica ALPPS tradicional, el 82% de los cuales eran por MHCCR y el resto por otros tumores hepáticos. Hubo una mortalidad del 5.2% durante el periodo ventana entre las dos fases del procedimiento y una mortalidad global del 12.8%, con una morbilidad significativa del 59%. El periodo ventana abarcó una media de 14.1 días (rango 5-10 días) durante los cuales se produjo una hipertrofia del segmento lateral izquierdo del 83% (rango 47-211.9%). Para este grupo, aunque se trate de una técnica que induce una rápida hipertrofia hepática, sigue manteniendo altas tasas de morbimortalidad.

Una revisión¹³³ extiende las indicaciones de la técnica ALPPS a MHCCR bilaterales con FLR pequeño (menor al 30%, o al 40% si existe daño parenquimatoso), resecaando metástasis del FLR durante la primera fase. Encuentra una morbilidad del ALPPS que oscila en torno al 17% tras la primera fase, y el 40% en la segunda. En casos seleccionados, casos límite, o cuando el uso de la PVE fracasa, el ALPPS parece ser la única vía razonable y factible para alcanzar la resecaabilidad¹³³. También se ha preconizado el abordaje laparoscópico del ALPPS, cuyas ventajas radican en impedir la formación de adherencias durante el segundo tiempo de la estrategia.

No obstante, la nueva técnica no está exenta de críticas, pues se trata de un procedimiento complejo, supone un alto riesgo para el paciente al asociar dos intervenciones muy cercanas temporalmente, y una ausencia de resultados oncológicos a largo plazo. Asimismo, sigue el debate de si la estimulación de la hipertrofia hepática puede acelerar también el crecimiento de las metástasis¹³³.

I.3.- ESTRATEGIAS ONCOQUIRÚRGICAS PLANTEADAS EN LOS PACIENTES CON MHCCR

I.3.1.- MHCCR METACRÓNICAS

I.3.1.1.- Hepatectomía en un tiempo (One stage)

Se trata del enfoque tradicional de resección hepática basado en la intervención de pacientes con MHCCR metacrónicas respetando los dos criterios básicos de resección R0 globalmente curativa (tanto de la enfermedad intrahepática como de la EHD) y preservando el suficiente RFL para evitar una insuficiencia hepática postoperatoria.

I.3.1.2.- Hepatectomía en dos tiempos (Two Stage Hepatectomy o TSH)

Se plantea en los pacientes con MHCCR metacrónicas o sincrónicas inicialmente irresecables en los que no se pueda llevar a cabo una resección curativa sin respetar un RFL suficiente, siendo casi siempre precedida de QT neoadyuvante, permitiendo aumentar el número de candidatos a la cirugía. Se trata de una estrategia que consta de dos intervenciones sobre el hígado que es posible debido a su capacidad regenerativa: el objetivo de la primera es que la segunda sea una resección curativa^{10, 11, 13, 14, 80}. Durante la primera etapa, se resecan lesiones (generalmente resecciones atípicas) o/y se realizan técnicas de ablación local (fundamentalmente radiofrecuencia) sobre las MH del lóbulo hepático con menor afectación tumoral, junto con una TOP o técnica de bipartición hepática en el mismo acto quirúrgico que permita la hipertrofia del RFL^{10, 11, 13, 14, 80}. Después de un intervalo o “periodo ventana” que abarca entre 2-6 semanas, durante el cual muchos grupos administran QT (para controlar el crecimiento tumoral durante el mismo) y se produce la regeneración del RFL, se lleva a cabo la segunda etapa en la que se resecan las MH restantes localizadas en el lóbulo contralateral al hipertrofiado^{10, 11, 13, 14, 80, 140}.

Este planteamiento se aplicó por primera vez en el año 2000 por los cirujanos del Paul Brousse, Adam et al¹⁴¹ a los pacientes en los que no es posible una extirpación completa de las MH mediante una única hepatectomía, llevando a cabo hepatectomías secuenciales, elaborando una estrategia algo diferente a la que se sigue actualmente: la extirpación en el primer tiempo quirúrgico del mayor número posible de MH pero no de todas ellas y, tras la hipertrofia, realizar una segunda intervención con intención curativa para reseca la enfermedad remanente. De este modo, tras la primera hepatectomía, pudo realizarse el segundo tiempo quirúrgico en el 81% de los pacientes, con una supervivencia a los 3 años del 35%, siendo la mortalidad perioperatoria nula en la primera hepatectomía y del 15% en la segunda, con unas tasas de morbilidad mayores tras la segunda

hepatectomía comparadas con la primera (45% *vs* 31%). A pesar de ello, ofrece buenas cifras de supervivencia a largo plazo, ya que en 2008 el mismo grupo confirmó estos resultados en los pacientes a los que se planteó esta estrategia (más de 3 MH y mayores de 3 cm. en el RFL) obteniendo una supervivencia a 5 años del 42% para los pacientes que completaron el plan (que fueron el 69% del total)¹⁴².

Posteriormente, este planteamiento se modificó, proponiéndose una hepatectomía en dos tiempos resecaando en la primera intervención un volumen pequeño de MH en función del RFL (habitualmente en el LHI) a través de resecciones atípicas, consiguiendo las siguientes ventajas: prevención del crecimiento de las MH tras la TOP; preservación del FLR, evitando realizar de nuevo la disección y liberación de adherencias del mismo si se hubiera procedido a su liberación previa; y evita la morbilidad de una hepatectomía mayor si se produjera la progresión de la enfermedad entre los dos tiempos quirúrgicos. La TSH se completó en el 75.7% de los pacientes con una mortalidad nula, observando que la combinación de cirugía y RF aumenta la posibilidad de completar un TSH en un 20%¹⁴³. La tasa de cumplimiento de esta estrategia oscila entre el 70 y el 78% en función de las series¹⁴⁰⁻¹⁵³. Nuestro grupo ha completado las TSH en el 100% de los casos.

Dado el riesgo elevado de progresión tumoral durante el “periodo ventana” de hipertrofia hepática que asocia este procedimiento, se propone durante el mismo la administración de QT. La administración de Oxaliplatino o Irinotecan tras la PVE no impide la hipertrofia hepática en comparación con los pacientes en los que la QT se interrumpió un mes antes de la PVE ni afecta a la regeneración hepática postoperatoria^{106, 148}. En un estudio de la MD Anderson¹⁵⁰ con 214 pacientes sometidos a OSH (184) y TSH (21) que habían recibido QT neoadyuvante (Oxaliplatino o Irinotecan), el grupo de TSH (cumplimiento del 70%) tuvo más pacientes con ≥ 4 MH, bilaterales y mayor número de hepatectomías mayores, con unos resultados a 1 y 3 años de supervivencia global y libre de enfermedad similares en ambos grupos, por lo que se concluye que la TSH precedida de QT neoadyuvante no afecta a los resultados frente a la resección en un solo tiempo.

Muchos estudios demuestran la escasa influencia de la QT neoadyuvante y de la QT empleada en el periodo ventana sobre los resultados de la TSH, observándose que aquellos pacientes que no completaron el abordaje en dos tiempos habían recibido con más frecuencia QT preoperatoria¹⁵¹ y que la administración de múltiples líneas de QT preoperatoria era indicativo de no completar las dos etapas del tratamiento¹⁴². Según otro estudio (Muratore et al)¹⁴⁹, ni la administración de neoadyuvancia a la TSH ni la QT entre etapas influyeron en la progresión de la enfermedad.

En los resultados del grupo de Estrasburgo¹⁴⁴ sobre 80 pacientes en los que se realizó TSH con o sin PVE, la presencia de ≥ 3 MH en el RFL se consideró como factor de mal pronóstico para no completar la TSH, habiéndose empleado QT neoadyuvante en el 84% y QT en “periodo ventana” en el 100% (Oxaliplatino o Irinotecan), lo que permitió identificar a los pacientes buenos respondedores con biología tumoral favorable (test de quimiosensibilidad).

Las tasas de morbimortalidad de las hepatectomías en dos tiempos están relacionadas con la magnitud de la resección que se realiza, siendo comparables con las hepatectomía en un tiempo¹⁴⁰⁻¹⁵³. La incidencia y la severidad de las complicaciones postoperatorias son menores tras el primer tiempo que tras el segundo tiempo de la resección hepática¹⁴⁰⁻¹⁵³, como muestra el estudio de Wicherts et al¹⁴² con 59 pacientes, en el que ninguna de las complicaciones tras el primer tiempo quirúrgico era una complicación mayor, en comparación con el 33% de complicaciones mayores que se observaron tras el segundo tiempo quirúrgico), con una mortalidad postoperatoria de 0% y 7% respectivamente.

Estudios recientes muestran cifras de supervivencia a 3 años de un 54-60%^{141-144, 150-152, 154}. Wicherts et al¹⁴² obtiene una supervivencia a 5 años de un 42% (media de seguimiento de 24.4 meses), mientras que Karoui et al¹⁵², un 48% (media de seguimiento 28.7 meses). Para los grupos de Chun et al¹⁵⁰ y Tsai et al¹⁵¹, a pesar de la multiplicidad y bilateralidad de las MH de inicio, la supervivencia global fue comparable a las hepatectomías en un tiempo (supervivencia global a 3 años del 51% y del 58% respectivamente). Mientras, para otros autores (Jong et al)⁷³ la recurrencia fue muy similar a la cirugía en un solo tiempo (62 vs 56%).

I.3.2.- MHCCR SINCRÓNICAS

Se definen las MHCCR sincrónicas como aquellas detectadas simultáneamente con el tumor primario CCR dentro del primer año desde la resección del CCR⁷⁹. El 15-30% de los pacientes con CCR presentan MH en el momento del diagnóstico, y de ellas, sólo un 15-30% son resecables (por la extensión intrahepática o/y la presencia de EHD, especialmente pulmonar y peritoneal), indicando un pronóstico peor que las metacrónicas^{1, 3, 10-18, 56, 155-158}. Estos pacientes tienen un manejo complejo, ya que hay que considerar no sólo la enfermedad metastásica sino también el tumor primario. El pronóstico del paciente está más relacionado con las propias MH que con el CCR primario, de forma que la supervivencia no mejora en los pacientes cuyas metástasis no han sido resecadas^{1, 3, 10-18, 56, 155-163}.

Como muestra un estudio de Kumar et al¹⁶⁴ comparando los resultados en cuanto a supervivencia de las metástasis sincrónicas frente a las lesiones metacrónicas, la supervivencia media global es mayor en los pacientes que presentan MH metacrónicas frente a los que presentan sincrónicas (19 vs 14.9 meses, respectivamente, $p=0.030$); asimismo, la supervivencia en los pacientes con MH metacrónicas que recibieron QT preoperatoria también fue mayor (15.2 vs 9.9 meses, $p<0.001$), pero no se hallaron diferencias entre ambos grupos en los pacientes que no recibieron ningún tratamiento (1.6 vs 2.6 meses; $p=0.950$); por ello, la supervivencia en los pacientes con lesiones metacrónicas es mayor independientemente del tratamiento recibido.

Las alteraciones genéticas y la respuesta inflamatoria que se produce en el hígado están asociadas al peor pronóstico que presentan las MH sincrónicas. En este sentido se ha examinado la relación entre las mutaciones del gen K-ras y los polimorfismos específicos de la proteína C reactiva (PCR), hallando que las metástasis sincrónicas se correlacionan con un mayor estatus inflamatorio sistémico, creando un microambiente que favorecería el crecimiento, invasión y diseminación tumoral, lo que explicaría el peor pronóstico de la enfermedad sincrónica. De este modo, la presencia de ciertos polimorfismos de la PCR es un factor de riesgo significativo para el peor pronóstico de los pacientes con metástasis sincrónicas y no de las metacrónicas¹⁶⁵.

No se ha llegado a ningún consenso acerca de la estrategia a adoptar en los pacientes que presentan MHCCR sincrónicas, ya que la mayoría de los estudios son retrospectivos, y se basan en un número limitado de pacientes. No obstante, la resección hepática es el único tratamiento potencialmente curativo de las MHCCR (incluidas las sincrónicas) ya que la cirugía ofrece mejores cifras de supervivencia que la QT paliativa (la supervivencia a 5 años tras un tratamiento quirúrgico radical oscila entre 30% y el 40% en pacientes con lesiones sincrónicas)^{1, 3, 10-18, 56, 155-163}.

En este sentido, la estrategia terapéutica en estos pacientes viene determinada por la resecabilidad potencial de las MH y los síntomas asociados al CCR primario^{1, 3, 10-18, 56, 155-163}.

Los CCR primarios sintomáticos requieren tratamiento quirúrgico del tumor primario previo la aplicación de QT^{155, 156, 159-163}. Se pueden dar las siguientes circunstancias:

En los casos de perforación del tumor primario, el único tratamiento es la cirugía inmediata^{155, 156, 159-163}.

En los casos de oclusión intestinal, el tratamiento es más controvertido puesto que aunque la resección del CCR suele considerarse el tratamiento gold standard porque elimina definitivamente la obstrucción y permite un estadiaje completo de la enfermedad (existencia o no de carcinomatosis peritoneal), se asocia con altas tasas de mortalidad (>10%) y morbilidad (>50%) y retrasa la instauración del tratamiento quimioterápico^{155, 156, 159-163}. Una alternativa podría ser la derivación intestinal (sin resección del tumor primario) pero el alivio sintomático es menos efectivo. No obstante, una alternativa aceptable es el tratamiento con stents metálicos colocados por vía endoscópica; en varios estudios se observó que la colocación de stents endoscópicos se asociaba a menos morbilidad, menos tiempo de hospitalización y una instauración más precoz de la QT, pudiendo asimismo completar el estudio preoperatorio para elegir una estrategia óptima de tratamiento^{155, 156, 159-163}.

Aunque el riesgo de oclusión intestinal en los pacientes en tratamiento con QT ha justificado el tratamiento prioritario mediante cirugía del CCR antes que la QT, los últimos progresos de la QT han cuestionado esta actitud en el CCR primario asintomático por las siguientes razones^{155, 156, 159-163}:

- El pronóstico está condicionado por las metástasis más que por el CCR.
- En pacientes en estadio IV del cáncer CCR asintomáticos la probabilidad de desarrollar complicaciones o síntomas derivados del tumor primario es baja (10%), de modo que la colocación de stents en caso del CC, y de quimio y radioterapia en caso del CR, reduce de manera considerable la necesidad de tratamiento quirúrgico.
- La administración de QT es prioritaria y se asocia con un aumento de la supervivencia, por lo que si el CCR es asintomático, no existe ningún beneficio con una cirugía de inicio sobre el tumor primario (ni en supervivencia ni en calidad de vida).
- La QT es efectiva sobre las MH y también sobre el CCR.

Teniendo esto en cuenta, se ha propuesto una nueva estrategia terapéutica basada en QT previa a la resección del tumor primario o/y las MH^{155, 156, 159-163}.

A pesar de que en algunos estudios que comparan los resultados de ambas estrategias, el grupo con administración de QT inicial tuvo menor estancia hospitalaria y similar supervivencia que el grupo de pacientes que fueron intervenidos quirúrgicamente al inicio (23 *vs* 22 meses)¹⁶⁶, en otros dos estudios, se demuestra que la QT inicial administrada a pacientes con CCR en estadio IV irresecable, hizo resecable la enfermedad en el 37.1%¹⁶⁷ y en el 20% de los casos¹⁶⁸, concluyendo que la QT probablemente influyó en la disminución del riesgo de oclusión.

Para Abdalla et al¹⁵⁸ el tratamiento con folfox (ácido folínico, 5-FU, oxaliplatino) o folfiri (5-FU, irinotecan) convierte el 12.5% de pacientes irresecables a resecables. En casos seleccionados, estas cifras de conversión pueden incrementarse si se combina la QT neoadyuvante sistémica con la QT intrarterial.

En cuanto al empleo de los stents, Karoui et al¹⁶⁹ compararon 49 pacientes con CCR en estadio IV irresecable que no recibieron QT con 19 pacientes a los que se colocó stents por oclusión, de forma que este grupo pudo recibir QT neoadyuvante obteniendo una supervivencia media fue de 15.4 meses en comparación con 6.4 meses del resto de pacientes en los que no se administró QT.

Las MHCCR sincrónicas son irresecables en un 80-90% de los casos, lo cual viene determinado por la afectación intrahepática o por enfermedad extrahepática simultánea. La QT es el tratamiento ideal de las MHCCR irresecables, pues mejora la calidad de vida, aumenta la supervivencia y, en algunos disminuye el tamaño tumoral, convirtiendo la enfermedad en resecable)^{1, 2, 5, 9, 10, 16, 18, 23, 104, 170}.

Existen controversias respecto al tratamiento óptimo de los pacientes con MHCCR sincrónicas inicialmente resecables (en lo referente a los tiempos de resección de las MH y el CCR según procedimientos simultáneos o separados, el uso de la QT neoadyuvante, el empleo de RT en el CR, etc.), y los pacientes deben tomar parte en la decisión sobre el tipo de estrategia a adoptar conociendo los pros y los contras de cada una de ellas^{156, 163}.

De este modo, en la actualidad se definen las siguientes modalidades quirúrgicas: cirugía simultánea (one stage resection); cirugía en dos tiempos (secuencial clásica o two stage resection) y cirugía secuencial inversa (reverse approach o liver first approach)^{10-18, 155, 156, 159-163, 171-175}.

I.3.2.1.- Cirugía secuencial clásica CCR/MHCCR (two stage resection)

Se trata de una estrategia planteada en pacientes con MHCCR inicialmente resecables que aborda primero el CCR, con administración posterior o no de QT, y abordaje final de las MH.

Ventajas:^{156, 159-163, 176}

- Previene el crecimiento de CCR y de sus posibles complicaciones. Ha sido el manejo clásico por el riesgo de sangrado, obstrucción, perforación o progresión del tumor primario⁶³³.

- Permite administrar QT neoadyuvante a las MH para valorar la biología tumoral y su agresividad seleccionando pacientes a los que posteriormente realizar una cirugía hepática potencialmente curativa.

Desventajas:^{156, 159-163, 176}

- Realización de dos cirugías en dos actos quirúrgicos distintos, lo que supone una doble inmunodepresión postoperatoria.

- Posibilidad de progresión tumoral de las MH pudiendo convertirse en irresecables debido a la demora en su tratamiento.

- Incremento del riesgo de quimiotoxicidad hepática y de desaparición de las MH posterior a la QT.

En cuanto a los resultados de este tipo de abordaje en el cáncer de recto, un estudio (Gall et al¹⁷⁷) sobre 53 pacientes intervenidos de cáncer de recto con MH sincrónicas mediante un abordaje secuencial clásico después de la administración de QT neoadyuvante, muestra una supervivencia media de 41.4 meses, con una supervivencia global 3 y 5 años de 59% y 39%, respectivamente. Concluye que la resección rectal previa a la resección hepática según este esquema secuencial se asocia a resultados prometedores, permitiendo el infra-estadiaje y la resección del tumor primario antes de la progresión de micrometástasis, así como la selección de los pacientes respondedores a la QT para evitar una intervención quirúrgica más agresiva.

I.3.2.2.- Cirugía combinada o simultánea CCR/MHCCR (One stage resection)

Esta estrategia quirúrgica se puede plantear tanto en pacientes con MHCCR inicialmente resecables como irresecables (en el contexto de una hepatectomía en dos tiempos), abordando en un sólo tiempo quirúrgico la resección conjunta del tumor primario y de las MH sincrónicas.

Aunque se han ampliado los criterios de inclusión para esta estrategia quirúrgica (pacientes mayores, lesiones bilobares, más de 4 MH, CC izquierdo, cáncer de recto), menos del 50% de los pacientes con MHCCR sincrónicas son subsidiarios de la resección en un sólo tiempo¹⁶⁰.

Ventajas: ^{10, 156, 159-163, 176, 178}

- Se realiza un único acto quirúrgico que comporta un solo ingreso con menor coste económico hospitalario y mayor confort para el paciente.
- Previene el crecimiento del CCR y de las MH, evitando las complicaciones derivadas de la progresión de ambos, ya que se realiza una instauración rápida de QT adyuvante.
- Evita la inmunosupresión tras la resección aislada del CCR que favorecería la progresión tumoral, mejorando la respuesta del sistema inmune.
- Se produce una reducción masiva de la carga tumoral que favorece la respuesta a la QT adyuvante.
- Presenta cifras de mortalidad y supervivencia a 1, 3 y 5 años similares a la cirugía secuencial.

Desventajas: ^{10, 156, 159-163, 176, 178}

- Presenta una morbilidad global mayor que la cirugía diferida al combinar un procedimiento quirúrgico limpio con uno contaminado, con un mayor riesgo de dehiscencia anastomótica en el colon debido a la congestión esplácnica y al empleo de la maniobra de Pringle.
- Peor exposición del campo quirúrgico (incisión única).
- Necesidad de un doble equipo quirúrgico para la cirugía hepática y del colon.
- Aplicabilidad limitada puesto que existen contraindicaciones relativas: hepatectomías mayores, neoplasias de recto, estadio T4 del CCR, quimiotoxicidad hepática, cirugía del colon de urgencia, edad avanzada, elevado riesgo ASA, la imposibilidad de llevar a cabo una resección radical R0 y la ausencia de medios y experiencia necesarias.

Criterios de exclusión:

- RFL previsto tras la cirugía <25%.
- Complicaciones del CCR: perforación o sangrado no controlable con QT o/y RT.
- Comorbilidad grave del paciente.
- Enfermedad extrahepática irresecable.
- Cirugía en centros que no son de referencia y por equipos quirúrgicos con poca experiencia, y que todavía no existe la suficiente experiencia.
- La hepatectomía mayor no debe considerarse como una contraindicación absoluta para la cirugía en un tiempo, pero es necesaria una cuidadosa selección de los pacientes^{160, 171, 174, 178, 179}.

Se ha observado un aumento de morbilidad y mortalidad en la cirugía simultánea respecto a la cirugía en dos tiempos^{40, 156, 158}, pero otros trabajos más recientes muestran cifras de supervivencia a corto plazo similares^{172, 180-182}, así como morbilidad y estancia hospitalaria menores en los pacientes sometidos a resección simultánea (49% vs 67% y 12 vs 18 días)^{158, 183}.

Las dos complicaciones principales que pueden surgir en la cirugía combinada son la dehiscencia de anastomosis y la insuficiencia hepática^{172, 174, 180-183}.

La tasa de dehiscencia de anastomosis tras cirugía simultánea es baja y similar a las resecciones aisladas de colon. El riesgo de congestión esplácica que la favorece se puede prevenir realizando la fase hepática sin maniobra de Pringle (sin clampaje del hilio hepático) y, en caso de ser necesaria, realizarla de forma intermitente.

La tasa de disfunción hepática es mayor en el grupo de resección simultánea^{172, 174, 180-183}.

Fontana et al⁷⁹ tratan de describir los resultados quirúrgicos determinando los factores pronósticos relacionados de la resección de las MHCCR sincrónicas, para lo cual desarrolla un estudio retrospectivo con 59 pacientes intervenidos de MHCCR sincrónicas, obteniendo una mortalidad del 3.38% y una morbilidad del 30.5%. Supervivencia global y libre de enfermedad a 5 años de 38.45 y 23.96% respectivamente. Los niveles de CEA (antígeno carcino- embrionario) ≥ 50 ng/ml y la presencia de ≥ 3 metástasis fueron factores que limitaron la supervivencia libre de enfermedad (ninguno mayor a 20 meses) pero no afectaron a la supervivencia global.

Es destacable que el manejo multidisciplinar de las MHCCR sincrónicas en un único centro mejora los resultados de la resección quirúrgica, como muestra el estudio del Henri Mondor de 2013 (Goyer et al¹⁸⁴) que compara los resultados de 47 pacientes con MHCCR sincrónicas

resecables con un manejo global unicéntrico y multidisciplinar, con 32 pacientes remitidos desde otros centros para realizar la resección hepática tras haber llevado a cabo la resección del tumor primario, observando que en el manejo del primer grupo se reducía el número de intervenciones, de ciclos quimioterápicos y la morbilidad postoperatoria.

Este argumento es secundado por el grupo de Turín (Vigano et al¹⁸⁵) según el cual, el manejo monocéntrico de las MHCCR sincrónicas en centros especializados se asocia con menor duración de la QT neoadyuvante, mejor control de la enfermedad, menos procedimientos quirúrgicos (permitiendo resecciones simultáneas) y mejor supervivencia (en relación a los pacientes que se remiten tarde).

En el sentido opuesto, Faber et al¹⁸⁶ en un estudio retrospectivo similar de 2013 no encuentra diferencias significativas en la supervivencia global ni en la mortalidad postoperatoria a 3 meses, pero el manejo en centros diferentes se asoció a un incremento en la supervivencia libre de enfermedad.

El grupo japonés de Yoshioka et al¹⁸⁷ en 2013 con 150 pacientes intervenidos, tiene una tasa de cirugía simultánea de 84.7%, sin presentar mortalidad pero con una morbilidad del 61.4% (complicaciones mayores 18.2%, dehiscencia anastomótica 1.6%). Obtuvo una supervivencia global a 3-5-10 años de 74%, 64% y 52% respectivamente. La media de supervivencia libre de enfermedad fueron 7 meses con una supervivencia libre de enfermedad a 5 años de 17%.

De la misma forma, un estudio retrospectivo de un grupo chino (Hu et al)¹⁸⁸ compara los resultados de 40 resecciones simultáneas frente a 13 en dos tiempos, obteniendo diferencias significativas entre ambos grupos a favor de la resección simultánea en cuanto a la duración de las intervenciones, pérdida hemática y estancia postoperatoria. También hubo diferencias en la morbilidad postoperatoria aunque no fueron significativas (25% simultánea, 57% diferida, $p=0.053$). La supervivencia global a 1, 3 y 5 años fue, respectivamente, 95.0%, 57.0% y 37.4% para la cirugía simultánea (supervivencia media global de 40 meses, y libre de enfermedad de 14 meses), y de 92.3%, 58.7% y 36.7% para la diferida (supervivencia media global de 38 meses, y libre de enfermedad de 13 meses), sin hallar diferencias significativas entre ambos grupos en cuanto a la supervivencia.

Estos resultados concuerdan con los de Slesser et al¹⁸⁹, que utilizando una muestra de 112 pacientes con MHCCR sincrónicas comparables en cuanto al número y tamaño de las lesiones, el tamaño del tumor primario, el nivel de CEA preoperatorio y la presencia de EHD, establece una comparación de los resultados de 36 resecciones simultáneas frente a 76 diferidas. Se realizaron

64% (cirugía simultánea) y 79% (secuencial) de resecciones mayores. No se hallaron diferencias significativas en cuanto a la pérdida hemática ni la duración de la cirugía, así como en la tasa de complicaciones postoperatorias ni la mortalidad. Tampoco fueron significativas las diferencias en cuanto a la supervivencia global a 3 años (75% y 64% respectivamente, $p=0.379$) ni libre de enfermedad (61% y 46%, $p=0.254$).

Un metanálisis realizado por un grupo Chino (Yin et al¹⁹⁰) que incluye 2880 pacientes, muestra resultados similares en cuanto a la supervivencia global y libre de enfermedad al comparar ambas estrategias, así como una menor incidencia de complicaciones postoperatorias en el grupo de cirugía simultánea (RR= 0.77; IC 95%: 0.67-0.89; $p<0.001$) pero sin diferencias en la mortalidad (RR = 1.12; CI 95%: 0.61-2.08; $p=0.710$), por lo que los autores concluyen que la resección sincrónica es tan eficiente y segura como la estrategia diferida en términos de supervivencia, haciendo hincapié en la necesidad de establecer unos criterios de selección cuidadosos.

En lo referente al abordaje laparoscópico, no existe un consenso establecido. Zhu et al¹⁹¹ evalúan las indicaciones del abordaje laparoscópico en cirugía *one stage* de las MHCCR sincrónicas y cáncer de recto en una serie de 18 pacientes intervenidos quirúrgicamente, concluyendo que dicha modalidad de abordaje quirúrgico es factible en pacientes seleccionados y cuando el tumor rectal y las lesiones hepáticas sean aptos para la resección laparoscópica. Para evitar una dehiscencia anastomótica en carcinomas rectales bajos o en pacientes con malas condiciones generales, es recomendable realizar anastomosis “pull-through” (haciendo pasar el cabo proximal a través del cabo distal), evitando las ileostomías de protección.

Para Lupinacci et al¹⁹² el beneficio potencial de la laparoscopia en la cirugía combinada radica en la posibilidad de realizar una operación radical con pequeñas incisiones, recuperación precoz y costes reducidos. Este grupo realiza una revisión de 39 pacientes a los que se realizó este abordaje, incluyendo resecciones de recto bajas con excisión mesorrectal total. De ellos, el 23% fueron resecciones hepáticas mayores y el 67% seccionectomías laterales izquierdas. A pesar de la falta actual de evidencias más sólidas, el abordaje combinado laparoscópico parece ser seguro y factible, incluso asociándose a hepatectomías mayores, aunque para ello es necesaria una cuidadosa selección de los pacientes. También afirman que la seccionectomía lateral izquierda asociada a la resección laparoscópica del tumor primario debería realizarse de forma rutinaria en los centros especializados.

En cuanto a las hepatectomías mayores en la cirugía simultánea CCR/MHCCR, la mortalidad puede alcanzar el 25%^{193, 194}. Un estudio multicéntrico americano (Reddy et al¹⁹⁵) sobre

610 pacientes (135 cirugía sincrónica), muestra cifras de morbi-mortalidad superiores en pacientes en los que se realizaba de forma simultánea una hepatectomía mayor (8% *vs* 1.4% y 44% *vs* 27%); para otros autores no se dieron diferencias en morbimortalidad, supervivencia global ni en supervivencia libre de enfermedad, porque no fueron estudios aleatorizados y se realizó una cuidadosa selección de los pacientes a los que someter a una cirugía sincrónica^{181, 183}. No obstante, Yan et al¹⁷⁹ no realizaron una selección tan exhaustiva y consideraron candidatos para resección sincrónica a pacientes con MH bilaterales y/o ≥ 3 MH independientemente de la magnitud de la hepatectomía, sin demostrar diferencias en morbimortalidad ni supervivencia en los dos grupos.

Posteriormente, Moug et al^{161, 196} ampliaron las indicaciones del abordaje simultáneo al cáncer de colon izquierdo y de recto, pero siempre asociado a hepatectomías menores.

El grupo del Paul Brousse¹⁹⁷ realizó un estudio aleatorizado que comparaba ambas estrategias (55 pacientes combinada y 173 secuencial, siempre hepatectomías menores), resultando similar la mortalidad en ambos pero la morbilidad inferior en el grupo de cirugía simultánea, quizás porque recibieron menos QT neoadyuvante y tuvieron menos quimiotoxicidad hepática (24% *vs* 95.4%) y menor número de clampajes vasculares (9% *vs* 71.7%), aunque el procedimiento simultáneo también se asoció a un mayor riesgo de recurrencia a 3 años (85.5% *vs* 63.6%) posiblemente también en relación al menor uso de QT.

Sobre la prioridad de cada fase quirúrgica, ambos estudios^{196, 197} priorizan la fase hepática sobre la colónica durante el procedimiento porque es limpia y puede requerir clampajes prolongados que dificulten la anastomosis intestinal. Mientras, para otros grupos se prioriza la fase colónica sobre la hepática^{171, 174}.

Aunque los pocos grupos que han asociado una hepatectomía mayor con cirugía sincrónica del CCR^{40, 171, 194} obtuvieron un aumento de las cifras de morbimortalidad, en un estudio Capussotti et al¹⁸² mostraron cifras de morbimortalidad similares al comparar 31 pacientes con resección sincrónica y hepatectomía mayor con 48 pacientes sometidos a cirugía diferida (33% *vs* 33% y 3% *vs* 0%, respectivamente), con una estancia media menor en la resección simultánea (14 *vs* 25 días y 33% *vs* 56%), destacando un mayor número de colecciones intraabdominales en la modalidad sincrónica. Tampoco rechazan la asociación de hepatectomías mayores con resección anterior de recto porque generalmente no necesitan realizar la maniobra de Pringle.

En un estudio de Martín et al¹⁷⁸ comparando 70 pacientes sometidos a cirugía simultánea y 160 con cirugía secuencial, se obtuvo que la tasa de transfusión sanguínea fue un factor predisponente a complicación en el análisis multivariante.

En otro trabajo de Capusotti et al¹⁷¹ sobre 70 resecciones simultáneas *vs* 57 secuenciales se concluyó que era aconsejable que los pacientes con CCR T4 y los pacientes con más de 3 MH recibieran QT neoadyuvante para seleccionar pacientes con biología tumoral favorable, ya que los pacientes sometidos a resección secuencial tuvieron mejor supervivencia a 3 años (16.7% *vs* 60%, para los T4 y 34.3% *vs* 25% para los pacientes con >3 MH).

En cuanto al empleo de QT postoperatoria después de una resección simultánea curativa, los regímenes terapéuticos basados en irinotecan (FOLFIRI) y oxaliplatino (FOLFOX), presentan tasas de supervivencia libre de enfermedad media más favorables que el empleo de regímenes basados en 5 fluorouracilo (14.4 meses con 5-FU *vs* 20.8 meses con FOLFIRI, $p=0.032$; 18.8 con FOLFOX, $p=0.123$). Lo mismo sucede con la supervivencia global (>60 meses con el empleo de FOLFOX/FOLFIRI *vs* 38.5 meses con 5-FU, $p=0.002$ y $p=0.019$, respectivamente)¹⁹⁸.

Varios estudios^{174, 194, 199} desaconsejan la resección simultánea en pacientes mayores de 70 años.

I.3.2.3.- Cirugía combinada CCR/MHCCR asociada al primer tiempo de una two stage hepatectomy.

Esta estrategia, descrita por un grupo multicéntrico francoitaliano en 2010 (Karoui et al¹⁵²), se plantea en pacientes con MHCCR sincrónicas inicialmente irresecables por un RFL insuficiente, permitiendo la resección del tumor primario colorrectal en el primer tiempo quirúrgico de la hepatectomía en dos tiempos^{142, 151, 152}. El objetivo se cumplió en un 67% de los pacientes, estando las complicaciones relacionadas durante la primera etapa con la fase colónica y durante la segunda etapa con la hepática¹⁵².

Ventajas:

- Disminuye la inmunosupresión ya que reduce el número de procedimientos quirúrgicos.
- Evita el retraso en la administración de QT adyuvante.
- Facilita una estadificación precisa de la enfermedad metastásica durante la colectomía.
- El primer tiempo quirúrgico, que asocia una resección hepática menor con la colectomía, se realiza cuando la resección hepática es más factible, dejando la hepatectomía mayor para el segundo tiempo quirúrgico (previniendo las complicaciones hepáticas específicas durante el momento de la resección colorrectal).
- Realizar la resección del CCR durante el primer tiempo de la cirugía en dos tiempos evita en cierto modo la progresión de las MH en el RFL, sobre todo si se asocia PVL intraoperatoria y PVE percutánea postoperatoria a las 2-3 semanas de la primera fase^{143, 144}.

Desventajas:^{10, 156, 159-163, 176, 178}

Las desventajas de este procedimiento son extrapolables a las propias de la cirugía combinada.

I.3.2.4.- Reverse Approach (Cirugía secuencial inversa MHCCR/CCR)

Esta nueva estrategia descrita por el grupo de Ginebra (Mentha et al)²⁰⁰ considera las MH como el objetivo principal del tratamiento y se basa en la actuación sobre las MH en una primera intervención para actuar en un segundo acto quirúrgico sobre el CCR primario.

La moderna QT permite la resección curativa en más del 20% de los pacientes con MHCCR inicialmente irresecables con cifras de supervivencia que superan el 30% a 5 años^{10, 11, 13, 104, 170, 200-205}, pero muchos pacientes con factores de mal pronóstico (MH sincrónicas, bilobares, múltiples, de gran tamaño, con el CR localmente avanzado, etc.), el abordaje inicial sistemático del CCR retrasa el tratamiento de la enfermedad metastásica, pudiendo progresar el desarrollo de las MH que es lo que determina el pronóstico vital de los pacientes. Con esta estrategia no se demoran la administración de QT ni la cirugía hepática por el tratamiento quirúrgico del CCR²⁰⁰⁻²⁰⁵.

Ventajas:²⁰⁰⁻²⁰⁵

- Permite el tratamiento inmediato de las MH, que es el factor que condiciona el pronóstico vital en este grupo de pacientes, evitando su progresión.

- Permite la selección de pacientes con buena respuesta a la QT (test de quimiosensibilidad) y biología tumoral favorable en los que se puede plantear un tratamiento con intención curativa. Es especialmente útil en pacientes con MHCCR sincrónicas inicialmente irresecables que responden a la QT, ya que el abordaje quirúrgico únicamente del CCR con presencia de MH irresecables no mejora la supervivencia en relación con la QT paliativa¹⁶⁶.

- Permite la neoadyuvancia (QT-RT) en el cáncer de recto con menor morbilidad y recurrencia que la administración de RT postoperatoria antes de abordarlo quirúrgicamente, por lo que idealmente el procedimiento a seguir en el cáncer de recto con MH sería el siguiente: administración de QT sistémica con posterior resección hepática, seguido de quimiorradioterapia local en el tumor primario rectal y resección quirúrgica del mismo¹⁹⁴.

- Mejoría de la morbimortalidad respecto a la resección simultánea de las MH y del CCR.

- Evita administrar QT-RT innecesaria sobre el CCR si en el primer acto quirúrgico se evidenciara una extensión de la enfermedad no detectada en las pruebas (carcinomatosis, enfermedad hepática avanzada...).

- Puede plantearse con un abordaje laparoscópico íntegro.

Desventajas:²⁰⁰⁻²⁰⁵

- El tumor primario debe ser asintomático. El uso de prótesis o stents permite continuar la estrategia.

- Retraso de la cirugía del CCR con consiguiente riesgo de progresión del tumor primario si surgen complicaciones en la cirugía hepática.

El grupo de Mentha et al²⁰⁰ realizó un estudio inicial sobre 20 pacientes con MHCCR sincrónicas y CCR no complicado subsidiarios de un abordaje reverso, con los siguientes criterios de selección: pacientes menores de 70 años, ≥ 2 MH, ≥ 2 segmentos libres, ≤ 3 metástasis pulmonares y sin más EHD. Todos los pacientes recibieron 3-6 ciclos de QT neoadyuvante (5-FU, Oxaliplatino e Irinotecan). La respuesta a la QT fue del 70%, pudiéndose realizar la CSI con resección R0 en 16 pacientes (80%) tras un intervalo de 3-8 semanas entre la cirugía hepática y la del CCR. La morbilidad fue del 19% y la mortalidad del 0%. Hubo un 81% de hepatectomías mayores y la supervivencia a los 4 años de seguimiento fue del 56%, confirmando que la CSI se asocia a más resecciones con intención curativa y mayor supervivencia en pacientes con factores de mal pronóstico.

Posteriormente, el mismo grupo²⁰¹ amplió la aplicación de esta estrategia a 35 pacientes con los mismos criterios de selección y de mal pronóstico (más del 50% tenían lesiones irresecables inicialmente), añadiendo al tratamiento quimioterápico agentes biológicos (Cetuximab y Bevacizumab). El 86% de los pacientes cumplieron el programa de CSI, con una supervivencia a los 5 años del 30%.

Verhoef et al²⁰² plantearon un estudio en 22 pacientes con MH sincrónicas y CR localmente avanzado a los que se administró QT neoadyuvante basada en citotóxicos y/o agentes biológicos, tras lo cual, se abordaron quirúrgicamente las MH. El 73% completaron la estrategia terapéutica y en ningún caso se realizó cirugía one stage en combinación con cirugía rectal.

En un estudio de la MD Anderson¹⁷⁶ se compararon 156 pacientes con MHCCR sincrónicas divididos en tres grupos (secuencial clásica en 72, combinada en 43 e inversa en 27). En el grupo de la CSI se observaron más MH, más CR y la realización de más hepatectomías mayores que los otros pero sin diferencias en morbilidad (31%), ni mortalidad (4%), ni en supervivencia a 5 años (39%), concluyendo que la CSI se debe tener en cuenta en los pacientes con MHCCR y CCR asintomático (sobre todo con CR).

Un grupo holandés (de Jong et al²⁰³) ha publicado los resultados de un estudio sobre 22 pacientes en los que se planteó CSI, pudiéndose completar el plan en el 81.8% de los pacientes, con un 86.4% de CR y un 100% de hepatectomías mayores. La supervivencia a 3 años fue del 41.1% y la morbimortalidad equiparable al resto de estrategias. No obstante, el 37.5% desarrollaron recurrencia a pesar de que el 95.2% fueron resecciones R0.

Es fundamental decidir dentro de un equipo multidisciplinar y a partir de una monitorización exhaustiva de la respuesta a la QT (cada 2-3 ciclos) el momento ideal para conseguir una resección R0, evitando que las MH desaparezcan (causa de recidiva o persistencia de la enfermedad) y limitando el efecto acumulativo de la toxicidad hepática de la QT²⁰⁰⁻²⁰⁵.

En este sentido, el estudio llevado a cabo por el grupo de Nottingham²⁰⁶ con 37 pacientes con MHCCR sincrónicas tratados por un equipo multidisciplinar y sometidos a cirugía reversa tras QT de inducción obtuvo una supervivencia global a 1 y 3 años de 65.9% y 30.4% respectivamente; 25 pacientes completaron el procedimiento. El mismo grupo²⁰⁷ realiza una revisión sistemática mostrando bajas tasas de morbimortalidad, tasas de recurrencia en el rango de 25-70% según la serie y una supervivencia global a 5 años entre 31-41%.

I.4.- SEGUIMIENTO. RECIDIVA HEPÁTICA DE LA ENFERMEDAD

A pesar de la administración de QT adyuvante, el índice de recurrencia tras la resección de las MHCCR es elevado y en torno a dos tercios de los pacientes sometidos a una hepatectomía presentarán una nueva recidiva hepática^{2, 4, 9, 10, 16, 18, 21, 24, 35, 61, 143, 208-213}. Con una detección precoz y una nueva resección quirúrgica se pueden obtener cifras de supervivencia a 5 años similares a las obtenidas con la primera hepatectomía, de modo que el factor pronóstico más importante para la prolongación de la supervivencia es poder realizar una rehepatectomía^{9, 10, 208, 210-243}. Según las series, entre el 20 y 45% de pacientes con recidiva hepática pueden ser nuevamente resecados, por lo que el seguimiento es fundamental para conseguir buenos resultados a largo plazo^{9, 10, 208, 210-243}.

Otro aspecto a considerar a la hora de estudiar la recidiva es la relación entre la afectación ganglionar y la hepática en esta enfermedad. El estudio japonés de Fujii et al²⁴⁴ con 24 pacientes con MH sincrónicas (11 subsidiarios de cirugía “one stage”), revela al respecto en el análisis multivariante que la afectación de los ganglios linfáticos regionales es un factor significativamente relacionado con la recurrencia de la enfermedad. Este resultado se confirmó en las curvas Kaplan-Meier. Por ello, este grupo considera las MH sincrónicas sin afectación ganglionar regional como enfermedad localizada. La enfermedad extrahepática en determinadas localizaciones ya no supone una contraindicación absoluta para plantear la rehepatectomía^{20, 23, 50, 71, 210, 245-276}.

Existe una evidencia científica de grado I^{19, 26, 277-281} basada en metanálisis y revisiones que muestra una clara diferencia en cuanto a la supervivencia de los pacientes con un seguimiento postoperatorio estricto, ya que permite el diagnóstico precoz de la recidiva tumoral y por tanto la resección quirúrgica en una segunda cirugía con intención curativa R0. No obstante, otros metanálisis²⁸² no encuentran evidencia al respecto.

Existe consenso sobre un seguimiento intensivo durante los 3 primeros años tras la hepatectomía coincidiendo con el periodo de mayor riesgo de recidiva^{2, 4, 9, 10, 16, 18, 21, 24, 35, 61, 73, 143, 208-213}.

La mayoría de los grupos^{2, 5, 6, 8, 9, 20-24, 35, 61, 76, 77, 93, 98, 105, 140-143, 146, 149, 150, 152, 171, 172, 174, 196, 197, 201, 202, 246} se basan en protocolos de seguimiento en los que se lleva a cabo un examen físico, determinación de niveles de CEA y pruebas de imagen.

En nuestro país, los controles al alta varían en función del centro hospitalario^{2, 5, 6, 8, 9, 23, 24}. Por lo general, se realizan revisiones al mes, a los 3 meses, a los 6 meses y al año de la intervención quirúrgica, mediante pruebas de función hepática, valores de CEA y CA 19.9, y TC toraco-abdomino-pélvica, con colonoscopia anual o cada dos años.

II. OBJETIVOS

1.- Evaluar los resultados a corto (morbilidad y mortalidad a 90 días) y largo plazo (supervivencia global-SG y supervivencia libre de enfermedad-SLE a 5 años) para determinar con estos datos si la cirugía secuencial diferida (abordaje clásico), simultánea (abordaje combinado) o secuencial inversa (abordaje inverso) fueron comparables entre sí, tanto desde el punto de vista quirúrgico como oncológico.

2.- Comparar y analizar las diferencias en cuanto a las características clínico-patológicas de los pacientes con MHCCR sincrónicas, en función de la estrategia quirúrgica planteada.

3.- Establecer unas líneas de mejora para que en el futuro nuestro equipo multidisciplinar pueda mejorar y optimizar la gestión del proceso asistencial de los pacientes con MHCCR sincrónicas.

III. MATERIAL Y MÉTODOS

III.1.- MATERIAL

Se ha realizado un estudio retrospectivo a partir de una base de datos completada de forma prospectiva con los datos de 302 pacientes intervenidos quirúrgicamente de cualquier tipo de resección hepática con intención curativa (361 resecciones hepáticas), desde Enero de 2004 hasta Enero de 2014. Todos los pacientes fueron diagnosticados de adenocarcinoma colorrectal confirmado histológicamente (tanto en nuestro hospital como en otros centros) y presentaban MHCCR, sincrónicas o metacrónicas, consideradas reseccables en el momento de la decisión quirúrgica. Este estudio se inició en Enero de 2004, finalizando la recogida de datos de nuevos casos para esta Tesis Doctoral en Enero de 2014, con el posterior seguimiento ambulatorio de los pacientes en consulta.

Como punto de partida para la recogida de datos, se asumió el momento del diagnóstico de las MHCCR, realizando desde 2004 un muestreo consecutivo para no introducir sesgos de selección muestral y evitar así la selección de los casos más favorables. Todas las laparotomías se realizaron con “intención de tratar” y la cirugía sólo se consideró en los casos en los que a priori, se consideraba factible la resección del CCR y una resección intra o/y extrahepática de las metástasis.

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

Para el cálculo del tamaño muestral, se ha utilizado el cálculo de proporciones. Teniendo en cuenta que la probabilidad o proporción esperada (**p**) de encontrar un paciente con MH sincrónicas dentro de una muestra de pacientes con MHCCR, es según la bibliografía^{1, 3, 5, 9, 10-18, 56, 155-163, 166, 171, 172, 174, 176, 178-182, 194-197, 199-203, 205, 206, 286-293} aproximadamente del 30% al 50% (0.3-0.5), asumiendo una precisión (**d**) del 3% al 10% (0.03-0.10), donde **Z α** es una constante (1.96 para un nivel de confianza del 95%) y **q** (que equivale a 1-p) es nivel de confianza o seguridad del 95% (0.95), aplicamos la siguiente fórmula²⁸³⁻²⁸⁵:

En función de la proporción esperada que utilizemos (30-50%), el número exigible de pacientes a estudiar es de 81 a 203 y dado que el número total de pacientes recogidos para el estudio fue de 168 se puede considerar como un número de pacientes correcto.

Hemos pretendido ampliar los resultados ya publicados por nuestro grupo²⁶⁻³⁰ evaluando comparativamente el efecto de la cirugía secuencial diferida (abordaje clásico), de la cirugía simultánea-combinada (abordaje combinado) y de la cirugía secuencia inversa (abordaje inverso), en los pacientes con **MHCCR sincrónicas**^{152, 160-163, 166, 171, 172, 174, 176, 178-182, 194-197, 199-203, 205, 206, 286-293} (n=168). Para ello, hemos dividido la muestra en 3 cohortes o grupos de pacientes en función de si la cirugía fue **secuencial diferida** (abordaje clásico: resección en un primer tiempo del CCR primario y en un segundo tiempo de las MH sincrónicas; n=100, 59.5%)^{152, 166, 171, 172, 174, 178-182, 194-197, 199, 205, 287-292, 294-296}, **simultánea-combinada** (abordaje combinado: resección en un mismo tiempo del CCR primario y de las MH sincrónicas; n=49, 29.2%)^{152, 166, 171, 172, 174, 178-182, 194-197, 199, 205, 287-292, 294-296} y **secuencia inversa** (abordaje inverso: resección en un primer tiempo de las MH sincrónicas y en un segundo tiempo del CCR primario; n=19, 11.3%)^{200-203, 205-207, 297-299}.

Hemos considerado como sincrónicas las MH diagnosticadas preoperatoriamente o en el momento de realización de la laparotomía del CCR^{39, 41, 45, 52, 171, 174, 178, 181, 182, 193, 195, 197, 269, 288, 291, 294-296, 300}.

Dentro de la cirugía simultánea-combinada se han incluido los pacientes tanto con cirugía combinada CCR/MHCCR pura como con cirugía combinada CCR/MHCCR asociada a hepatectomía en dos tiempos-Two Stage Hepatectomy-TSH¹⁵² (usando como métodos asociados a la hepatectomía técnicas de hipertrofia hepática como la oclusión portal (PVE-embolización y PVL-ligadura) asociadas o no a técnicas de transección hepática (ALPPS: Associating Liver Partition and Portal vein Ligation for Staged hepatectomy) y a técnicas de tratamiento local como la RF-radiofrecuencia (n=6). Del mismo modo, dentro de la cirugía secuencial inversa se han incluido los pacientes tanto con cirugía secuencial inversa pura como con secuencial inversa asociada a TSH¹⁵² (usando como métodos asociados a la hepatectomía técnicas de hipertrofia hepática como la oclusión portal) asociadas o no a técnicas de transección hepática-ALPPS) y a técnicas de tratamiento local como la RF (n=3).

Basándonos en la misma metodología de trabajo llevada a cabo por otros autores como Brouquet et al²⁰⁵, los tres grupos se compararon según las características clínicopatológicas definidas posteriormente en nuestro estudio. Tras realizar esta comparación, procedimos en las tres cohortes de pacientes a determinar y comparar los resultados obtenidos tanto a corto plazo

(morbilidad y mortalidad del postoperatorio inmediato a 90 días^{22, 144, 151, 153, 176, 178, 194, 203, 205, 213, 300, 301}) como a largo plazo (curvas Kaplan-Meier de supervivencia actuarial y de supervivencia libre de enfermedad a 5 años, respectivamente^{152, 171, 172, 174, 179, 181, 194, 195, 197, 199, 200, 205, 288, 289, 294, 295, 299}).

Todos los pacientes con MHCCR sincrónicas de nuestra serie, fallecieron por causa relacionada con el cáncer (recurrencia hepática o extrahepática de la enfermedad)³⁰².

Hemos excluido del análisis estadístico a largo plazo en relación a cifras de supervivencia global y libre de enfermedad, los 16 pacientes (7 pacientes con MH metacrónicas y 9 con MH sincrónicas) que fallecieron en el postoperatorio inmediato (90 días siguientes a la primera hepatectomía^{22, 144, 151, 153, 176, 178, 194, 203, 205, 213, 300, 301}), en consonancia con otros autores^{8, 35, 302-304}. Sin embargo, estos pacientes sí se han tenido en cuenta para conformar la estadística descriptiva de la totalidad de la serie y a la hora de valorar la influencia de los factores analizados sobre los resultados a corto plazo tanto de morbilidad como de mortalidad postoperatoria.

Fueron criterios de exclusión del estudio los pacientes con MHCCR metacrónicas, los pacientes con recurrencia colorrectal y MH sincrónicas, los pacientes con resección hepática previa en otros centros y los pacientes en los que tras realizar la laparoscopia o laparotomía se evidenció carcinomatosis peritoneal y no se realizó ningún tipo de resección ni del CCR ni de las MH dado que consideramos que no son el objetivo de este trabajo.

Dentro de la indicación por abordaje laparoscópico del CCR, en nuestro grupo de trabajo son criterios de exclusión los tumores definidos según estadificación TNM³⁰⁵ como T4b (el tumor invade directamente o se adhiere a otros órganos o estructuras) tanto en el cáncer de colon-CC como de recto-CR[§] previa por tomografía computarizada-TC, los CCR de tamaño superior a 8 cm y los pacientes con un riesgo preanestésico (American Society of Anesthesiologists-ASA)^{171, 182, 306-309} ASA 4[¶]. Fueron contraindicaciones relativas la obesidad mórbida, la cirugía previa abdominal y la colocación de stent preoperatorio por oclusión previa.

§ La invasión directa en T4 incluye invasión de otros órganos u otros segmentos rectocolónicos como resultado de una diseminación directa a través de la serosa, según se haya confirmado mediante examen microscópico (por ejemplo, invasión del colon sigmoideo por un carcinoma del ciego) o por cánceres en un sitio retroperitoneal o subperitoneal, invasión directa de otros órganos o estructuras a causa de una diseminación más allá de la muscularis propia (es decir, respectivamente, hasta un tumor en la pared posterior del colon descendente que invade el riñón izquierdo o la pared abdominal lateral, o cáncer rectal mediano o distal con invasión de la próstata, vesículas seminales, cuello uterino o vagina). Tumor que se adhiere a otros órganos o estructuras, de forma macrocítica, se clasifica como cT4b. Sin embargo, si no hay presencia tumoral microscópica en la adhesión, la clasificación deberá ser pT1-4a dependiendo de la profundidad anatómica de la invasión de la pared. Las clasificaciones V y L se deberán usar para identificar la presencia o ausencia de invasión linfática o vascular mientras que el factor específico PN se deberá usar para la invasión perineural³⁰⁵.

¶ Paciente con enfermedad sistémica grave e incapacitante, que constituye además amenaza constante para la vida, y que no siempre se puede corregir por medio de la cirugía. Por ejemplo: insuficiencias cardíaca, respiratoria y renal severas (descompensadas), angina persistente, miocarditis activa, diabetes mellitus descompensada con complicaciones severas en otros órganos, etc³⁰⁶⁻³⁰⁹.

No fueron criterios de exclusión los pacientes con CCR intervenidos de urgencia por CCR complicado con hemorragia, perforación u obstrucción (no subsidiario de colocación de stent) ni los pacientes con CCR intervenidos en otros centros o en otras unidades del Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza que no fuese la Unidad de Cirugía Coloproctológica.

Una vez descartada la existencia de contraindicación para la cirugía mayor así como de enfermedad tumoral diseminada, el único criterio para la selección de enfermos fue la posibilidad de llevar a cabo la resección completa-R0 de toda la enfermedad tumoral.

Los pacientes fueron informados en todo momento de la utilización de los datos de su historia clínica para la realización del estudio, obteniendo una respuesta masiva y positiva, no encontrándose ninguna abstención ni negativa a su inclusión en el trabajo. Todos los pacientes están incluidos en el listado. Todos los datos referentes al paciente, así como las exploraciones complementarias diagnósticas, los aspectos relacionados con la técnica quirúrgica y el seguimiento se incluyeron en un protocolo diseñado de forma prospectiva.

La regionalización de la asistencia sanitaria y su planificación se ha adaptado al modelo de organización sanitaria establecido en cada región o Comunidad Autónoma, según factores políticos, económicos, geográficos, legales, demográficos e incluso éticos. Según la capacidad asistencial, se distinguen tres niveles jerarquizados, incluidos en la red hospitalaria general nacional: Hospital Comarcal: nivel I; Hospital General o de Área: nivel II; y Hospital de Referencia: nivel III. El Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza es un centro hospitalario de referencia de tercer nivel, y cubre las Áreas de Salud de Aragón I, II, IV y V. Atiende de forma directa a una población aproximada de 530500 personas y es el centro de referencia en cuanto a la Cirugía Hepatobiliopancreática Tumoral de las provincias de Teruel y Huesca, por lo que la población que cubre son unos 800000 habitantes en total.

Este trabajo ha sido el inicio de un estudio multidisciplinar a largo plazo, que continúa en la actualidad dentro de la Unidad de Cirugía Hepatobiliopancreática y la Unidad de Cirugía Coloproctológica perteneciente al Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo en colaboración con el Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza y por el que se pretende seguir estudiando las consecuencias del CCR, de las MHCCR y de su abordaje en un hospital de las características ya descritas.

III.2.- METODOLOGÍA

III.2.1.- METODOLOGÍA CLÍNICA

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

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

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

III.2.1.1.- Estudio preoperatorio

Tras realizar una historia clínica completa y una exploración física que incluya tacto rectal obligado, se realiza una analítica de sangre y orina, con estudio de la función hepática y renal y determinación del Antígeno Carcinoembrionario (CEA). El diagnóstico se realiza mediante estudio endoscópico (Fibrocolonoscopia) y posterior confirmación mediante estudio histopatológico de las muestras biópsicas obtenidas. Todos los pacientes con cáncer de colon se exploran con una colonoscopia completa hasta fondo de ciego, con resección de los pólipos sincrónicos significativos que presente que no vayan a ser resecados en el acto quirúrgico. En el caso de neoplasias de pequeño tamaño o adenocarcinoma invasor sobre pólipo es recomendable el tatuaje de la lesión para su localización posterior.

En el caso de neoplasia estenosante, o cuando el diagnóstico se realiza en el curso de una complicación como obstrucción o perforación, en los que no es posible llevar a cabo una colonoscopia, se practicó un TC con contraste endovenoso y/o una colonografía (colonoscopia virtual) por TC. Los pacientes que presentaron oclusión mecánica por neoplasia estenosante localizada en colon izquierdo, sigma o recto superior fueron valorados conjuntamente con el radiólogo intervencionista para plantear la colocación de un stent. Acto seguido fue presentado como todos los pacientes en el Comité de tumores para plantear estrategia oncoquirúrgica de actuación.

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

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

En la actualidad no se considera necesario el uso rutinario del PET-TC. No obstante puede ser de utilidad en la valoración de algunas imágenes no conclusivas de metástasis siempre que tenga relevancia en el manejo del paciente, quedando a criterio del Comité de Tumores de nuestro hospital su indicación. Tampoco se considera indicado para la valoración de lesiones subcentimétricas dado que están por debajo de su umbral de resolución.

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

En los pacientes con antecedentes de reacciones adversas graves al contraste yodado, o con esteatosis hepática severa, se realizó una TC sin contraste que se completó con la realización de RM. Para la RM se empleó una unidad de 1.5 Tesla, MR-Signa Excite HD con gradientes de alto rendimiento y bobinas específicas General Electric®. La preparación del paciente consiste en ayuno durante las 4 ó 5 horas previas a la realización de la técnica. La posición de la exploración es en decúbito supino con los brazos por encima de la cabeza. Puede utilizarse bien bobina “phased

array body”, o bien bobina “Torsopa”. La exploración debe cubrir todo el volumen hepático, bazo y páncreas. Se utiliza “gating” respiratorio para minimizar artefactos de movimiento. Cada secuencia se realiza en apnea inspiratoria. En nuestro centro se emplea como contraste Primovist® a razón de 0.2 ml/kg de peso (15-20 ml. de contraste), a una velocidad de 2.5-3 cc/seg i.v. En el estudio se incluyeron las secuencias de planos axiales FSPGR en fase y fuera de fase potenciados en T1 (para detección de infiltración grasa parenquimatosa con caída de señal de ésta en secuencias fuera de fase); secuencias LAVA (Liver Acquisition with Volume Acceleration) sin contraste i.v. y fase arterial y portal; planos axiales FRFSE potenciados en T2 con supresión grasa (para detectar y tipificar la lesiones, quísticas, sólidas); y finalmente secuencias LAVA o FRFSE en fase tardía postcontraste.

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

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

En el caso de RH de ≥ 5 segmentos, realizamos una TC helicoidal con cálculo del VHR, y se consideró VHR insuficiente cuando fue $<25\%$ en hígados sanos y $<35\%$ en hígados patológicos (diferentes grados de esteatosis, esteatohepatitis o síndrome obstrucción sinusoidal portal por la QT neoadyuvante empleada). En los pacientes con enfermedad reseccable pero con elevado riesgo de presentar insuficiencia hepática postoperatoria, como consecuencia de una

resección amplia, se indicó una técnica de oclusión portal. Nuestro grupo realiza dos tipos de TOP: PVE percutánea preoperatoria con coils mediante radiología intervencionista y PVE con derivado alcohólico combinada a PVL intraoperatoria con doble ligadura de material irreabsorbible asociadas o no a una técnica de bipartición hepática (en este último supuesto en el primer tiempo de la cirugía se tutorizan con vessel-loops tanto la triada portal como la/s VSH/s de la parte del hígado que se reseca en un segundo tiempo y en ningún caso se seccionan durante el primer tiempo quirúrgico la vía biliar ni la arteria hepática correspondientes).

La respuesta radiológica a la QT se ha evaluado de acuerdo a los criterios RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors) utilizados por Therasse et al^{310, 311} y Eisenhauer et al³¹² y desde 2012 los criterios definidos por Chun et al³¹³ que comparan la respuesta morfológica con la patológica. Dicha respuesta se determinó a través de TC o/y RM o/y PET-TC, en el comité multidisciplinar semanal, cada 3-6 ciclos de tratamiento quimioterápico.

Todos los pacientes firmaron el consentimiento informado antes de la cirugía. Los pacientes con MH metacrónicas fueron considerados para cirugía hepática según una *one stage hepatectomy* MHCCR o una *two stage hepatectomy* (incluida PVE/PVL/in situ splitting) si bien estos pacientes no fueron objeto del presente estudio. Los pacientes con MH sincrónicas diagnosticadas en el preoperatorio o en el momento de la laparotomía^{171, 182, 195}, se consideraron para una *two stage resection* (cirugía secuencial CCR/MHCCR), una *one stage resection* (cirugía combinada CCR/MHCCR) asociada o no a *two stage hepatectomy* (incluida PVE/PVL/in situ splitting) o un *reverse approach* (cirugía secuencial inversa MHCCR/CCR) asociada o no a *two stage hepatectomy* (incluida PVE/PVL/in situ splitting).

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

III.2.1.2.- Técnica Anestésica y quirúrgica

Todos los pacientes se evaluaron por el equipo anestésico en la consulta de anestesia preoperatoria. El objetivo fundamental de la valoración preoperatoria fue obtener información respecto a datos médicos del paciente y formular una evaluación del riesgo intraoperatorio del mismo, en nuestro caso a través de la clasificación ASA³⁰⁶⁻³⁰⁹. Asimismo, durante esta valoración preoperatoria se explicó al paciente la técnica anestésica con sus posibles complicaciones. En todos los casos se llevó a cabo anamnesis con exploración física así como la realización de analítica sanguínea completa, ECG y radiografía o TC torácica, necesitando valoración o pruebas complementarias adicionales en función de la comorbilidad del paciente. Todos los pacientes firmaron el consentimiento informado para el procedimiento anestésico.

En cuanto a los cuidados preoperatorios para la intervención quirúrgica, en los pacientes en los que se planteó cirugía sobre colon izquierdo, sigma y recto, se realizó preparación de colon con Moviprep[®] (nuestro grupo no realizó preparación colónica en cirugías sobre colon derecho o transversal), protección gastroduodenal con Omeprazol[®], profilaxis de TVP con Hibor[®] 3500 UI y profilaxis antibiótica con Metronidazol[®] 500 mgr + Cefuroxima[®] 1500 mg.

Los pacientes permanecieron en ayunas 8 horas antes de la intervención quirúrgica. La anestesia fue general en todos los casos, en algunos pacientes, en función del criterio del anesthesiólogo responsable, se procedió a la colocación de un catéter epidural para analgesia intra/postoperatoria. Tras la inducción se procedió a la canalización de vía venosa central así como catéter arterial radial. El mantenimiento hidroelectrolítico se ajustó con el objetivo de mantener cifras de PVC < 5 mmHg durante la resección hepática. Las pérdidas sanguíneas se reponen con cristaloides y coloides en proporción 2:1. La administración de derivados hemáticos y/o drogas vasoactivas se realizó en función del mantenimiento hemodinámico del paciente así como de los resultados de las analíticas seriadas realizadas durante la intervención.

En todos los casos, durante la laparotomía o la laparoscopia, antes de proceder a la resección hepática o/y colorrectal, se practicó una revisión cuidadosa de toda la cavidad abdominal. En nuestro centro las resecciones hepáticas se realizan por laparotomía no así la resección del CCR que salvo las contraindicaciones ya comentadas, por defecto desde 2010 se realizan por laparoscopia³¹⁴⁻³¹⁶. En el contexto de una cirugía simultánea-combinada tenemos la política de comenzar la intervención priorizando la resección del CCR ya sea por laparotomía o laparoscopia.

El tipo de incisión varía según la anatomía del enfermo, la preferencia del cirujano y de si la cirugía que se está realizando es secuencial diferida, simultánea-combinada o secuencia inversa. Por norma general se realiza una laparotomía subcostal derecha ampliada a la izquierda de la línea media del paciente cuando es una cirugía secuencial diferida, secuencia inversa, y simultánea-combinada con CC situado en ciego, colon derecho y transversal con anatomía del paciente favorable (para realizar la resección del CC por la misma incisión y posterior anastomosis bajo visualización directa), o con CCR situado en colon izquierdo, sigma y recto (para exteriorizar la pieza tras su resección laparoscópica y posterior anastomosis bajo visualización directa si anatomía favorable o cierre de la laparotomía y realización de nuevo neumoperitoneo para realizar la anastomosis laparoscópica si anatomía no favorable).

Nuestro grupo también lleva a cabo la incisión en “J” descrita por Makuuchi cuando es una cirugía secuencial diferida sobre la laparotomía media previa, cirugía secuencia inversa y cirugía simultánea-combinada con CC situado en ciego, colon derecho y transversal con anatomía del paciente no favorable (para realizar la resección del CC por la misma incisión y posterior anastomosis bajo visualización directa), y con CCR sobre colon izquierdo, sigma y recto (para exteriorizar la pieza tras su resección laparoscópica y posterior anastomosis bajo visualización directa si anatomía favorable o cierre de la laparotomía y realización de nuevo neumoperitoneo para realizar la anastomosis laparoscópica si anatomía no favorable).

Con independencia de si la cirugía fue secuencial diferida, simultánea-combinada o secuencia inversa, la técnica quirúrgica colorrectal abierta convencional ofrece pocas alternativas y esta publicada en los grandes compendios de cirugía abdominal³¹⁷⁻³¹⁹. Sin embargo, la técnica laparoscópica presenta algunas variaciones entre los diferentes grupos por lo que hemos considerado oportuno desarrollarla de una forma más pormenorizada. Los pacientes fueron intervenidos con anestesia general (la técnica anestésica se expone posteriormente) realizándose neumoperitoneo a 12 mmHg de presión a través de trócar óptico de 12 mm. Como norma general, durante la realización de la colonoscopia se realizó tatuaje preoperatorio (tinta china o spot) en tumores situados a más de 12 cm del margen anal o en aquellos otros que por su tamaño fuesen difíciles de localizar tanto en cirugía abierta como en laparoscópica. Utilización de LigaSure Atlas™ Hand Switching Laparoscopic Instrument de 10 mm. y 5 mm. y de 37 cm. conectado a un ForceTriad™ Energy Platform (ambos de Covidien™).

La técnica sobre colon izquierdo, sigma y recto se realiza en posición de Lloyd-Davies, Trendelenburg a 30° y decúbito lateral derecho; 1 puerto de 12 mm, 1 puerto de 11 y 2 de 5 mm. (con otro opcional de 11 mm. en hipocondrio derecho en caso de necesidad de movilizar el ángulo esplénico del colon). Se practicó sección con endograpadora lineal de arteria mesentérica inferior en la raíz. Grapado de la vena mesentérica inferior junto al borde inferior del páncreas con endoclips en los casos de hemicolectomía izquierda. Sección distal del colon o recto con endograpadora lineal articulada (referenciada anteriormente). Liberación del ángulo esplénico a la demanda, incisión de Pfannensteil con protección plástica para extracción de la pieza (referenciado anteriormente) y colocación del cabezal de la endograpadora circular. Cierre de la incisión, lavado-aspirado y anastomosis mecánica circular videoasistida (Curved Intraluminal Stapler ILS® 29 mm. CDH29 24 Titanium Adjustable Height Staples Dimensions Before Closure 4.0 mm. x 5.5 mm. A4.8 mm. Ethicon Endosurgery-Johnson and Johnson) con comprobación hidroneumática de estanqueidad y/o por instilación a presión de solución povidona yodada a través del ano. Lavado-aspirado y comprobación de hemostasia con colocación de drenaje aspirativo (tipo Blake®) exteriorizado a través de un orificio de trocar a demanda.

Tras la liberación completa o movilización hepática se procedió a la palpación y a la realización de la ecografía intraoperatoria (ECOI) del hígado con un ecógrafo Flex Focus™ 800 features Quantum Plus Technology™ BK Medical®, con terminal en “T” de ecografía intraoperatoria con sonda multifrecuencia de 5 a 7.5 MHz. Dados los avances que ha permitido la ECOI, en los últimos años se han realizado más resecciones “conservadoras” de parénquima respetando siempre en todas ellas el margen de resección R0.

La cirugía de las MH que realizamos en nuestro hospital se lleva a cabo atendiendo a los criterios anatómicos de Couinaud y del Comité Científico de la IHPBA que aprobó la clasificación de Brisbane. Para minimizar las pérdidas hemáticas, y a través del manejo anestésico, se mantiene una PVC <5 cm. H₂O durante la sección del parénquima hepático; empleamos un bisturí ultrasónico Cavitron® CUSA^{7, 320, 321} Excel™ 36 KHz Prim® S.A. Valleylab® y un sistema de coagulación monopolar^{7, 320, 321} Tissuelink Disecting® Sealer Simply Medical® Inc. o bipolar^{7, 320, 321} Aquamantys® System Bipolar Sealers Transcollation® Technology Medtronic® Inc.

Aunque no sistemáticamente, cuando el equipo quirúrgico consideró necesario, se realizaron técnicas de exclusión vascular hepática total sin clampaje de la vena cava inferior (maniobra de Pringle asociada a clampaje de venas suprahepáticas) de 15 minutos de duración alternando con periodos de desclampaje de 5 minutos. Nuestro grupo intenta evitar la realización

de reiteradas maniobras de Pringle en la cirugía simultánea-combinada hasta el punto que no realizamos la anastomosis colorrectal hasta que está realizada la hepatectomía con la finalidad de minimizar la influencia del éstasis o congestión venosa sobre una dehiscencia de anastomosis ulterior.

Tras la intervención quirúrgica se llevó a cabo una reposición de líquidos para mantener al paciente normovolémico y con diuresis de al menos 1 ml/kg/h. Los pacientes ingresaron en la Unidad de Cuidados Intensivos o bien en la Unidad de Reanimación de nuestro hospital, donde habitualmente permanecen unas 24-48 horas en función de su evolución. En el postoperatorio inmediato se controló la estabilidad hemodinámica del paciente, así como la dinámica respiratoria, y valoración y tratamiento del dolor postoperatorio a través de la administración de fármacos vía epidural o sistémica.

III.2.1.3.- Seguimiento Postoperatorio

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

Con la finalidad de detectar lo más precozmente posible la posibilidad de recidiva tumoral y así proceder a su tratamiento, en nuestro hospital se define como opción de consenso la realización de controles al alta de forma paralela y coordinada por las respectivas unidades de los servicios de Cirugía y de Oncología del hospital. En todos los pacientes se realiza un seguimiento ambulatorio al mes y a los 3 meses tras la cirugía, a partir del primer año cada 3-6 meses durante los 3 primeros años, y posteriormente un control anual de forma indefinida con un protocolo prospectivo que incluye controles clínicos (anamnesis y exploración física), controles analíticos (pruebas de función hepática, valores de CEA y CA 19.9, etc.) y pruebas de imagen torácica y abdominal (TC toracoabdominopélvica alternada con una ecografía simple y una radiografía de tórax). Adicionalmente, cada 1 ó 2 años se realiza control endoscópico del colon. En caso de no acudir a la cita fijada, se realizó un contacto telefónico con el oncólogo y el paciente^{2, 9, 61}. No se perdió durante el periodo de seguimiento del estudio a ningún paciente y los fallecimientos estuvieron en relación con la enfermedad.

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

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

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

III.2.2.- METODOLOGÍA ESTADÍSTICA

III.2.2.1.- Parámetros analizados, codificación de datos y protocolo estadístico

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

Tras valorar todos los parámetros se llevó a cabo una codificación general con 24 variables. Se realizó una ficha en soporte informático en la se recogen datos básicos del paciente, datos clínicos y analíticos que posteriormente evaluaremos y que se encuentran reunidas bajo 5 apartados fundamentales:

- A. DATOS DE FILIACIÓN/COMORBILIDAD DEL PACIENTE**
- B. DATOS DEL CÁNCER COLORRECTAL PRIMARIO**
- C. DATOS DE LAS METÁSTASIS HEPÁTICAS**
- D. DATOS DE LA RESECCIÓN HEPÁTICA**
- E. DATOS DEL SEGUIMIENTO**

La recogida de datos ha sido metódica y exhaustiva, constituyendo una ficha Microsoft[®] Office Excel 2009 para Windows 7 Ultimate[®] y Microsoft[®] Office Excel 2008 para Mac[®] que se expone a continuación. Esta ficha tabula todas las variables que se van a estudiar, según los parámetros recogidos en los distintos tipos de celdas. Las 24 variables en estudio se distribuyeron de la siguiente manera:

A. DATOS DE FILIACIÓN/COMORBILIDAD DEL PACIENTE

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

B. DATOS DEL CÁNCER COLORRECTAL PRIMARIO

1. **Clasificación TNM**** (T: 1, 2, 3, 4/N: 0, 1, 2/M: 0, 1)
2. **Estadio Tumoral**
 - Estadio I: 1*
 - Estadio II: 2*
 - Estadio III: 3*
 - Estadio IV: 4*
3. **Número de nódulos linfáticos resecaados**
4. **Número de nódulos linfáticos resecaados metastatizados**
5. **Localización tumor colorrectal**
 - Derecho: 0*
 - Transverso: 1*
 - Izquierdo incluyendo sigma: 2*
 - Recto: 3*
6. **QT adyuvante postcolectomía*****
 - No: 0*
 - Sí: 1*

* Riesgo anestésico ASA según Keats AS³⁰⁶.

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

*** La QT adyuvante postcolectomía fue equivalente a la QT neoadyuvante prehepatectomía en el abordaje secuencial clásico puro y equivalente a la QT adyuvante posthepatectomía tanto en el abordaje simultáneo-combinado como en el abordaje secuencial inverso.

C. DATOS DE LAS METÁSTASIS HEPÁTICAS

1. **Localización**
 - *Unilateral: 0*
 - *Bilateral: 1*
2. **CEA al diagnóstico (ng/ml)**
3. **QT neoadyuvante prehepatectomía***
 - *No: 0*
 - *Sí: 1*

D. DATOS DE LA RESECCIÓN HEPÁTICA

1. **CEA preoperatorio (ng/ml)**
2. **Número de segmentos resecaos****
3. **Transfusión de sangre**
 - *No: 0*
 - *Sí: 1*
4. **Complicaciones postoperatorias**
 - *No: 0*
 - *Menores: 1*
 - *Mayores: 2*
5. **Mortalidad postoperatoria**
 - *No: 0*
 - *Sí: 1*
6. **Estancia media (días)**
7. **Resección R0/R1*****
 - *R0: 0*
 - *R1: 1*

* La QT neoadyuvante prehepatectomía fue equivalente a la QT neoadyuvante prehepatectomía en el abordaje secuencial inverso, equivalente a la QT adyuvante postcolectomía en el abordaje secuencial clásico puro y equivalente a la QT neoadyuvante precolectomía en el abordaje simultáneo-combinado.

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

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

Consideramos complicaciones postoperatorias a aquellas acontecidas durante los 90 días siguientes a la realización de la primera hepatectomía^{22, 144, 151, 153, 178, 194, 203, 205, 213, 300, 301} y definidas por la clasificación de Clavien y Dindo en 2009³²². Hemos considerado como complicaciones “mayores” (grados III y IV de la Clasificación de Clavien y Dindo), a aquellas que requieren actuaciones quirúrgicas, endoscópicas y/o radiológicas (grados III de la clasificación de Clavien y Dindo) y a las que presentan riesgo vital para el paciente y precisan de manejo en unidad de cuidados intensivos-UCI (grados IV de la clasificación de Clavien y Dindo)^{22, 28-30, 152, 283, 301, 323-328}. Hemos considerado como complicaciones “menores” (grados I y II de la clasificación de Clavien y Dindo), a aquellas que condicionan un cambio en el seguimiento postoperatorio normal sin necesidad de tratamientos quirúrgicos, endoscópicos e intervencionismo radiológico pudiendo requerir de tratamiento farmacológico (incluida transfusión sanguínea y/o nutrición parenteral)^{22, 28-30, 152, 283, 301, 323-328}.

E. DATOS DEL SEGUIMIENTO POSTOPERATORIO

1. QT adyuvante posthepatectomía*
 - No: 0
 - Sí: 1
2. Resección de las metástasis extrahepáticas/recidiva sistémica**
 - No: 0
 - Sí: 1
3. Rehepatectomía
 - No: 0
 - Sí: 1
4. Supervivencia
 - No: 0
 - Sí: 1
5. Supervivencia libre de enfermedad o SLE (Disease Free Survival-DFS)
 - No: 0
 - Sí: 1

La supervivencia se definió desde la fecha de la cirugía hepática hasta la de la última revisión clínica en consulta o el fallecimiento^{5-9, 20-24, 35, 37-78, 93, 98, 99, 105, 107, 109, 113-116, 126, 140-154, 171-176, 178-183, 193-197, 199-205, 208, 287, 300, 329-348}. Quedaron excluidos del análisis estadístico de supervivencia global y libre de enfermedad, los pacientes que fallecieron en el postoperatorio inmediato (90 días siguientes a la primera hepatectomía^{22, 144, 151, 153, 178, 203, 205, 213, 300, 301}), tal y como realizan otros de los autores^{8, 35}.

El índice de supervivencia libre de enfermedad se objetivó desde la fecha de la cirugía hepática, hasta la de la última revisión clínica en consulta en la cual el paciente no presentaba recidiva hepática o/y extrahepática, enfermedad residual o progresión de la enfermedad a ningún nivel, todo ello en base a los resultados de la última prueba de imagen (TC, ECO, etc.) o/y analítica (marcadores tumorales, etc.). Para analizar la supervivencia libre de enfermedad por factores (recurrencia hepática o/y extrahepática), se ha tomado como referencia la primera hepatectomía, y se han considerado como pacientes no libres de enfermedad, a todos aquellos que fueron diagnosticados de recidiva hepática o extrahepática y que permanecieran vivos en el momento de corte final del estudio^{5-9, 20-24, 35, 37-78, 93, 98, 99, 105, 107, 109, 113-116, 126, 140-154, 171-176, 178-183, 193-197, 199-205, 208, 212-243, 287, 300, 329-352}.

* La QT adyuvante posthepatectomía fue equivalente a la QT adyuvante posthepatectomía en el abordaje secuencial clásico puro, equivalente a la QT adyuvante postcolectomía en el abordaje simultáneo-combinado y equivalente a la QT neoadyuvante precolectomía en el abordaje secuencial inverso.

** Incluye tanto la enfermedad extrahepática detectada preoperatoriamente a través de pruebas de imagen, como la detectada de forma intraoperatoria, que no había sido diagnosticada previamente^{210, 245-276, 353-357}.

III.2.2.2.- Programa y estudio estadístico

Todos los resultados se han registrado en una ficha personal e introducidos en una base de datos³⁵⁸ creada con el programa estadístico Statistical Package for the Social Sciences® (SPSS®) versión 15.0 para Windows 7 Ultimate®*.

La redacción y confección de la presente tesis se ha realizado siguiendo las recomendaciones del Consejo de Editores de Biología³⁵⁹. Una vez introducidos los diferentes parámetros en la base de datos, los resultados se analizan de tal forma que, en primer lugar se constituya el estudio estadístico descriptivo diferenciando las cuantitativas de las cualitativas y posteriormente como variables independientes, para obtener así, el estudio estadístico inferencial, utilizando el correspondiente test de correlación según la naturaleza, tanto cualitativa como cuantitativa, de cada variable³⁵⁸.

Se ha asumido un nivel de significación α del 0.05, debido a que es el que mejor se adapta a las pruebas de contraste de hipótesis de la estadística inferencial en las Ciencias Biomédicas³⁵⁸ porque conjuga los riesgos antagónicos alfa y beta. Consideramos a los valores de probabilidad “ p ” como estadísticamente significativos según un p -valor $p < 0.05$ ³⁵⁸. De cada variable clínicopatológica estudiada se han obtenido tres p -valores correspondientes a las comparaciones entre los diferentes tipos de abordaje entre sí: abordaje clásico *versus* abordaje combinado, abordaje clásico *versus* abordaje inverso y abordaje combinado *versus* abordaje inverso.

Respecto a las variables cuantitativas se ha obtenido una descripción de todas ellas mediante el cálculo de la medida de tendencia central (media [X] o mediana [Me]) y su medida de dispersión correspondiente (desviación típica [DT] o recorrido intercuartílico [RI]) con un intervalo de confianza del 95%³⁵⁸. Para emplear una u otra (media [X] o mediana [Me]) hemos valorado la distribución de dicha variable con respecto a la “normal” mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov³⁵⁸. Si la variable cuantitativa sigue una distribución “normal” (p -valor $p > 0.05$) hemos empleado como medida de tendencia central la media [X] y como medida de dispersión la desviación típica [DT]. En caso contrario (p -valor $p < 0.05$) hemos empleado como medida de tendencia central la mediana [Me] y como medida de dispersión el recorrido intercuartílico [RI]. Para las variables cualitativas, se han calculado sus valores absolutos de frecuencias, así como sus porcentajes³⁵⁸.

*Statistical Package for the Social Sciences® (SPSS®) versión 15.0 (Octubre 2007) para Windows 7 Ultimate® (2009 SPSS Inc©. Headquarters, 233 S. Wacker Drive, 11th floor. Chicago, Illinois 60606. SPSS Inc. All Rights Reserved) con licencia de uso 3736243792.

En cuanto a la estadística inferencial, para la comparación entre variables cuantitativas con una distribución normal se han utilizado, en función de si la comparación era de dos o más medias, el Test t de Student-Fisher y análisis de la varianza (ANOVA) respectivamente, y en aquellas con distribución no normal las pruebas U de Mann-Whitney y de Kruskal-Wallis respectivamente, como pruebas no paramétricas³⁵⁸. Respecto a las variables cualitativas, las comparaciones han sido establecidas mediante la utilización del Test de Chi cuadrado- χ^2 ³⁵⁸.

Todas las variables con $p < 0.100$ ^{22, 176, 195, 197, 205, 360} en el análisis univariante, fueron incluidas en el análisis multivariante^{205, 358, 361} mediante un modelo de Regresión de Cox (Comparación de Supervivencias)^{152, 171, 180, 194, 205, 288, 289, 291, 294, 295, 299}. Se realizaron 3 análisis multivariantes correspondientes a las comparaciones entre los diferentes tipos de abordaje entre sí y según los factores clínicopatológicos definidos en el presente estudio, seleccionando la razón de riesgo de cada categoría (*Hazard ratio* [HR]), su IC del 95% y su pvalor ($p < 0.05$).

Finalmente, hay que realizar una serie de puntualizaciones sobre el estudio estadístico. Primero, debido a que en ocasiones los intervalos en variables cuantitativas agrupaban muy poca cantidad de casos, determinadas variables han sido transformadas en variables cualitativas, siguiendo a Kirby³⁵⁸, formando intervalos, favoreciendo así la comparación con otras variables mediante el test de Chi cuadrado- χ^2 ³⁵⁸. Segundo, se debe resaltar la importancia de tener en consideración una puntualización estadística, dado que, como se puede apreciar en la relación de pacientes incluidos en el estudio, todos los datos de las historias no siempre estaban completos, sobre todo aquellos de los pacientes intervenidos del CCR en otros centros hospitalarios y a los que se derivaban para control oncológico en dichos centros evitando desplazamientos innecesarios. Por este motivo, algunos de los aspectos analizados no se han estudiado sobre la totalidad de los pacientes, sino sólo sobre aquellos en los que constaban los datos²⁵².

El análisis de Kaplan-Meier³⁶² es uno de los métodos de análisis de supervivencia más empleados, donde se presentan proporciones de pacientes vivos (enfermos o no) y fallecidos durante un tiempo determinado. Cuando se analiza el efecto de un tratamiento o padecimiento en relación con el tiempo, generalmente se tienen diseños de antes/después, o de algunos puntos en el tiempo (1, 3 y 5 años después)³⁶². Una vez que se tiene la tabla de vida con los intervalos, se obtiene la curva mediante los valores de la columna intervalo para el eje de las x , y los valores de supervivencia para el eje de las y ³⁶². La fórmula para calcularlo es compleja e implica álgebra matricial³⁶³, no obstante, casi todos los paquetes estadísticos (incluido el que manejamos en el presente estudio, Statistical Package for the Social Sciences®-SPSS® versión 15.0 para 2009 para

Windows 7 Ultimate®) incluyen esta función. Del mismo modo, en el análisis de supervivencia a largo plazo el programa estadístico tuvo en cuenta que todos los pacientes fallecieron por causas relacionadas con el cáncer.

Para todos los trabajos informáticos se ha empleado un ordenador personal Hewlett-Packard Company Intel® Core™ 2 Duo CPU E8400, 2.99 GHz, 3.48 GB de RAM y un ordenador portátil MacBook Pro 7.1 Intel® Core™ 2 Duo Mac OS X 2.4 GHz, 4 GB de RAM. La transcripción del presente trabajo se ha realizado mediante el programa de tratamiento de textos Microsoft® Office Word 2009 para Windows 7 Ultimate® número ID del producto: 73961-640-7472555-57368 y Microsoft® Office Word 2008 para Mac® número ID del producto: 92726-496-0000007-12558. Para la confección de los gráficos se ha utilizado el programa de representación gráfica y estadístico Statistical Package for the Social Sciences® (SPSS®) versión 15.0 para Windows XP® y la base de datos Microsoft® Office Excel 2009 para Windows 7 Ultimate® número ID del producto: 73961-640-7472555-57368 y Microsoft® Office Excel 2008 para Mac® número ID del producto: 92726-496-0000007-12558.

IV. RESULTADOS

IV.1.- CURVAS DE SUPERVIVENCIA O DE KAPLAN-MEIER EN LAS COHORTES DE PACIENTES SEGÚN EL TIPO DE ABORDAJE UTILIZADO

IV.1.1.- SUPERVIVENCIA ACTUARIAL

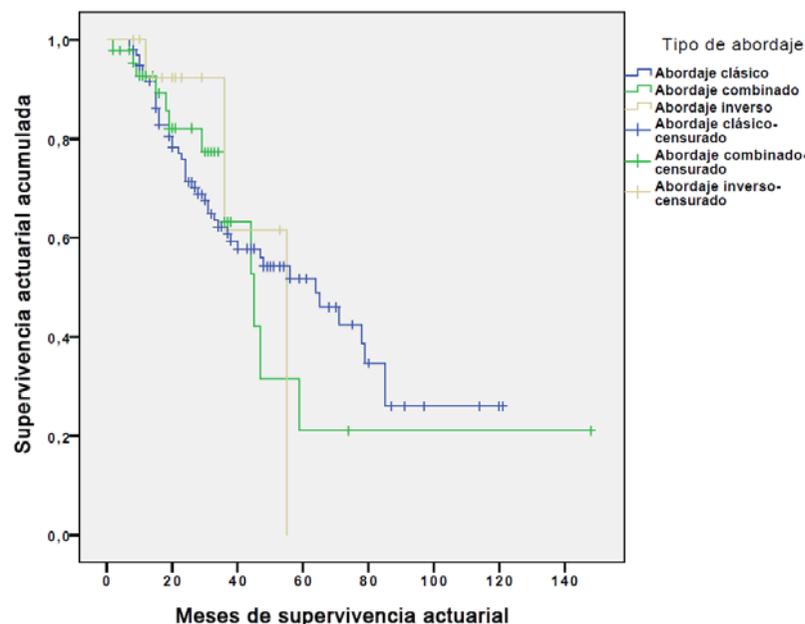
	Casos, n (%)	SUPERVIVENCIA ACTUARIAL				P^{\ddagger}	P^{\natural}	P^{\S}
		Seguimiento	1 año, %	3 años, %	5 años, %			
		Follow up (meses), Me±RI						
Abordaje Clásico	100 (59.5%)	64±22.2	92.6%	62.1%	51.7%			
Abordaje Combinado [†]	49 (29.2%)	45±12.2	92.7%	63.2%	31.6%	0.014	0.038	0.371
Abordaje Inverso	19 (11.3%)	45.8±13.4*	92.3%	61.5%	25%			

[‡] Abordaje clásico *versus* abordaje combinado.

[†] Abordaje clásico *versus* abordaje inverso.

[§] Abordaje combinado *versus* abordaje inverso.

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



IV.1.2.- SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD TRAS LA HEPATECTOMÍA A 1-3-5 AÑOS

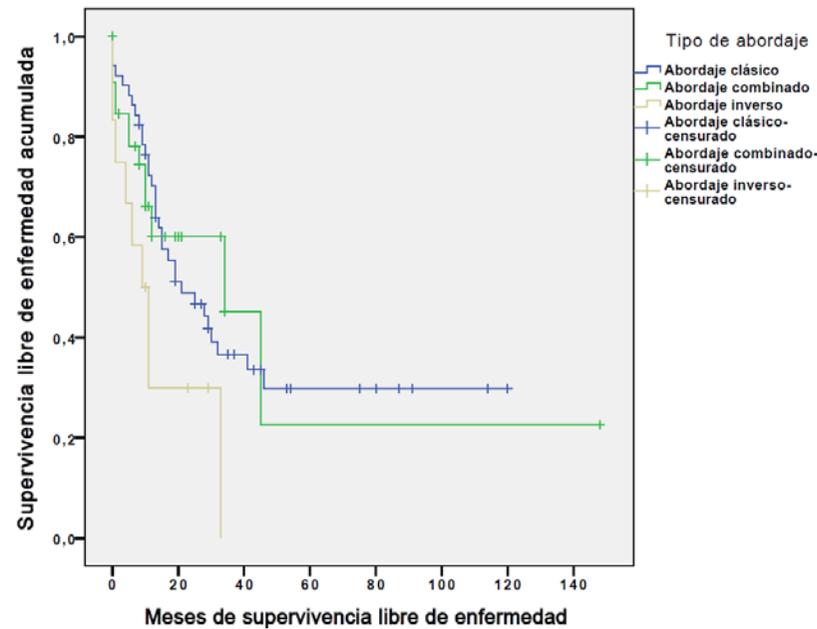
	Casos, n (%)	SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD			P^{\ddagger}	P^{\P}	P^{\S}
		Seguimiento Follow up (meses), Me±RI	1 año, %	3 años, %			
Abordaje Clásico	100 (59.5%)	21±14.2	72.2%	36.6%	29.8%		
Abordaje Combinado [†]	49 (29.2%)	34±26.3	66.1%	45.1%	22.5%	0.283	0.273
Abordaje Inverso	19 (11.3%)	9±5.1	50%	30%	20%		0.530

[‡] Abordaje clásico *versus* abordaje combinado.

[†] Abordaje clásico *versus* abordaje inverso.

[§] Abordaje combinado *versus* abordaje inverso.

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



La supervivencia actuarial a 1, 3 y 5 años fue, según el tipo de abordaje, la siguiente: en el abordaje clásico 92.6%, 62.1% y 51.7% (a 1, 3 y 5 años respectivamente) con una mediana de seguimiento de 64 ± 22.2 meses; en el abordaje combinado 92.7%, 63.2% y 31.6% con una mediana de seguimiento de 45 ± 12.2 meses; y en el abordaje inverso 92.3%, 61.5% y 25% con un seguimiento medio de 45.8 ± 13.4 meses. La supervivencia libre de enfermedad fue, según el tipo de abordaje, y a 1, 3 y 5 años, la siguiente: en el abordaje clásico 72.2%, 36.6% y 29.8% con una mediana de seguimiento de 21 ± 14.2 meses; en el combinado 66.1%, 45.1% y 22.5% con una mediana de seguimiento de 34 ± 26.3 meses; y en el inverso 50%, 30% y 20% con una mediana de seguimiento de 9 ± 5.1 meses.

En el análisis univariante, se objetivó una mayor supervivencia actuarial a 5 años estadísticamente significativa al comparar el abordaje clásico con el abordaje combinado (51.7% *vs* 31.6%, $p^{\ddagger}=0.014$) e inverso (51.7% *vs* 25%, $p^{\P}=0.038$)*, sin evidenciar diferencias al comparar entre sí el abordaje combinado con el inverso (31.6% *vs* 25%, $p^{\S}=0.371$). En cuanto a la recurrencia, no se evidenciaron diferencias significativas entre los tres grupos en cuanto a la supervivencia libre de enfermedad a 5 años ($p^{\ddagger}=0.283$, $p^{\P}=0.273$, $p^{\S}=0.530$).

* \ddagger Abordaje clásico *versus* abordaje combinado.

\P Abordaje clásico *versus* abordaje inverso.

\S Abordaje combinado *versus* abordaje inverso.

IV.2.- ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA E INFERENCIAL (Variables comparadas según el tipo de abordaje)

IV.2.1.- FACTORES DEPENDIENTES DEL PACIENTE Y DEL CCR

		Muestra Global	Abordaje Clásico	Abordaje Combinado [†]	Abordaje Inverso	<i>P</i> [‡]	<i>P</i> [¶]	<i>P</i> [§]
		Casos, n (%)	Casos, n (%)	Casos, n (%)	Casos, n (%)			
Factores dependientes del paciente								
Edad (años) (n=168)		168 (62.3±10.7)*	100 (62.1±11.3)*	49 (63.7±10.2)*	19 (59.9±8.1)*	0.376	0.329	0.145
Sexo (n=168)								
	Hombre	101 (60.1%)	59 (59%)	32 (65.3%)	10 (52.6%)	0.458	0.606	0.335
	Mujer	67 (39.9%)	41 (41%)	17 (34.7%)	9 (47.4%)			
Riesgo ASA (n=168)								
	ASA 1-2	135 (80.4%)	78 (78%)	40 (81.6%)	17 (89.5%)	0.608	0.253	0.431
	ASA 3-4	33 (19.6%)	22 (22%)	9 (18.4%)	2 (10.5%)			
Factores dependientes del tumor primario CCR								
Localización (n=168)								
	Colon	131 (78%)	80 (80%)	41 (83.7%)	10 (52.6%)	0.590	0.011	0.008
	Recto	37 (22%)	20 (20%)	8 (16.3%)	9 (47.4%)			
T CCR (n=166)								
	T1-T2	19 (11.4%)	14 (14%)	3 (6.1%)	2 (11.8%)	0.155	0.804	0.449
	T3-T4	147 (88.6%)	86 (86%)	46 (93.9%)	15 (88.2%)			
Afección ganglionar (n=166)								
	N0	33 (19.9%)	21 (21%)	10 (20.4%)	2 (11.8%)	0.933	0.376	0.426
	N1-2	133 (80.1%)	79 (79%)	39 (79.6%)	15 (88.2%)			
QT adyuvante postcolectomía (n=168)								
	No	38 (22.6%)	26 (26%)	6 (12.2%)	6 (31.6%)	0.049	0.875	0.128
	Si	130 (77.4%)	74 (74%)	43 (87.8%)	13 (68.4%)			

[†] Incluye tanto la cirugía combinada CCR/MHCCR pura como la cirugía combinada CCR/MHCCR asociada a Two Stage Hepatectomy (usando PVE/PVL/ALPPS-In Situ Splitting/RF).

[‡] Abordaje clásico *versus* abordaje combinado.

[¶] Abordaje clásico *versus* abordaje inverso.

[§] Abordaje combinado *versus* abordaje inverso.

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

IV.2.2.- FACTORES DEPENDIENTES DE LAS MH Y DE LA RESECCIÓN HEPÁTICA

	Muestra Global	Abordaje Clásico	Abordaje Combinado [†]	Abordaje Inverso	<i>p</i> [‡]	<i>p</i> [¶]	<i>p</i> [§]
	Casos, n (%)	Casos, n (%)	Casos, n (%)	Casos, n (%)			
Factores dependientes de las MH							
Localización MH (n=168)							
<i>Unilateral</i>	83 (49.4%)	50 (50%)	29 (59.2%)	4 (21.1%)	0.291	0.020	0.005
<i>Bilateral</i>	85 (50.6%)	50 (50%)	20 (40.8%)	15 (78.9%)			
CEA al diagnóstico (ng/ml) (n=94)	94 (62.5±37.9)	60 (57±25.4)	20 (62.5±35.7)	14 (131.1±77.7)	0.292	0.242	0.891
QT neoadyuvante prehepatectomía (n=168)							
<i>No</i>	54 (32.2%)	26 (26%)	28 (57.1%)	0 (0%)	<0.001	0.010	<0.001
<i>Sí</i>	114 (67.8%)	74 (74%)	21 (42.9%)	19 (100%)			
Factores dependientes de la RH							
CEA preoperatorio (ng/ml) (n=88)	88 (57±37.5)	57 (58±38)	19 (48±39.5)	12 (65.5±56.4)	0.759	0.940	0.777
Nº segmentos resecaos (n=168)							
<i>Hepatectomía menor (<3 segmentos)</i>	64 (38.1%)	30 (30%)	29 (59.2%)	5 (26.3%)	0.001	0.747	0.015
<i>Hepatectomía mayor (≥3 segmentos)</i>	104 (61.9%)	70 (70%)	20 (40.8%)	14 (73.7%)			
Tratamiento local adicional (n=168)							
<i>No</i>	140 (83.3%)	80 (80%)	42 (85.7%)	18 (94.7%)	0.395	0.122	0.300
<i>Sí</i>	28 (16.7%)	20 (20%)	7 (14.3%)	1 (5.3%)			
Transfusión intraoperatoria (n=164)							
<i>No</i>	74 (45.1%)	49 (49%)	17 (37%)	8 (44.4%)	0.174	0.722	0.581
<i>Sí</i>	90 (54.9%)	51 (51%)	29 (63%)	10 (55.6%)			

[†] Incluye tanto la cirugía combinada CCR/MHCCR pura como la cirugía combinada CCR/MHCCR asociada a Two Stage Hepatectomy (usando PVE/PVL/ALPPS-In Situ Splitting/RF).

[‡] Abordaje clásico *versus* abordaje combinado.

[¶] Abordaje clásico *versus* abordaje inverso.

[§] Abordaje combinado *versus* abordaje inverso.

IV.2.3.- FACTORES DEPENDIENTES DE LA RESECCIÓN HEPÁTICA Y DEL SEGUIMIENTO

	Muestra	Abordaje	Abordaje	Abordaje	<i>P</i> [‡]	<i>P</i> [¶]	<i>P</i> [§]
	Global	Clásico	Combinado [†]	Inverso			
	Casos, n (%)	Casos, n (%)	Casos, n (%)	Casos, n (%)			
Factores dependientes de la RH							
Mortalidad ingreso postoperatorio (<i>Grado V de Clavien y Dindo</i>) (n=168)							
<i>No</i>	159 (94.7%)	98 (98%)	45 (91.8%)	16 (84.2%)	0.362	0.002	0.049
<i>Sí</i>	9 (5.3%)	2 (2%)	4 (8.2%)	3 (15.8%)			
Morbilidad ingreso postoperatorio (n=168)							
<i>No</i>	108 (64.3%)	66 (66%)	31 (63.3%)	11 (57.9%)	0.742	0.498	0.683
<i>Sí</i>	60 (35.7%)	34 (34%)	18 (36.7%)	8 (42.1%)			
Morbilidad ingreso postoperatorio (n=168)							
<i>No</i>	108 (64.3%)	66 (66%)	31 (63.3%)	11 (57.9%)	0.046	0.915	0.049
<i>Complicaciones Menores</i> (<i>Grados I-II de Clavien y Dindo</i>)	17 (10.1%)	14 (14%)	2 (4.1%)	1 (5.3%)			
<i>Complicaciones Mayores</i> (<i>Grados III-IV de Clavien y Dindo</i>)	43 (25.6%)	20 (20%)	16 (32.6%)	7 (36.8%)			
Estancia Media (días) (n=158)	158 (10±3)	97 (11.7±7.5)	46 (14±8.4)	15 (12.3±8.7)	0.109	0.806	0.493
Resección R0/R1 (n=168)							
<i>R0</i>	130 (77.4%)	81 (81%)	38 (77.6%)	11 (57.9%)	0.622	0.027	0.105
<i>R1</i>	38 (22.6%)	19 (19%)	11 (22.4%)	8 (42.1%)			
Factores dependientes del seguimiento							
QT adyuvante posthepatectomía (n=168)							
<i>No</i>	27 (16.1%)	15 (15%)	6 (12.2%)	6 (31.6%)	0.650	0.082	0.061
<i>Sí</i>	141 (83.9%)	85 (85%)	43 (87.8%)	13 (68.4%)			
Resección enfermedad extrahepática sincrónica/metacrónica (n=77)							
<i>No</i>	52 (67.5%)	37 (68.5%)	11 (73.3%)	4 (50%)	0.720	0.302	0.263
<i>Sí</i>	25 (32.5%)	17 (31.5%)	4 (26.7%)	4 (50%)			
Rehepatectomía muestra recidiva hepática (n=75)							
<i>No</i>	43 (57.3%)	29 (58%)	11 (61.1%)	3 (42.9%)	0.818	0.450	0.409
<i>Sí</i>	32 (42.7%)	21 (42%)	7 (38.9%)	4 (57.1%)			

[†] Incluye tanto la cirugía combinada CCR/MHCCR pura como la cirugía combinada CCR/MHCCR asociada a Two Stage Hepatectomy (usando PVE/PVL/ALPPS-In Situ Splitting/RF).

[‡] Abordaje clásico *versus* abordaje combinado.

[¶] Abordaje clásico *versus* abordaje inverso.

[§] Abordaje combinado *versus* abordaje inverso.

IV.3.- ANÁLISIS MULTIVARIANTE

Análisis Multivariante (Modelo de regresión de Cox) (n=168)

FACTOR PRONÓSTICO	Favorable <i>versus</i> No Favorable	HR [*]	IC _{95%} [*]	<i>p</i>
Abordaje clásico <i>versus</i> Abordaje combinado				
QT adyuvante postcolectomía	Sí <i>versus</i> No	34.538	7.479-159.496	<0.001
Abordaje clásico <i>versus</i> Abordaje inverso				
No se han encontrado variables estadísticamente significativas				
Abordaje combinado <i>versus</i> Abordaje inverso				
No se han encontrado variables estadísticamente significativas				

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

En nuestra serie (n=168), se realizó el abordaje clásico en 100 casos, el combinado en 49 y el inverso en 19 casos. La edad media de la muestra global fue 62.3 ± 10.7 años (abordaje clásico 62.1 ± 11.3 años, combinado 63.7 ± 10.2 años e inverso 59.9 ± 8.1 años). Los hombres representaron un 60.1% de la muestra (101/168 pacientes) y las mujeres un 39.9% (67/168 pacientes). Según el tipo de abordaje, en la cirugía clásica los hombres representaron el 59% (59/100 pacientes) y las mujeres el 41% (41/100 pacientes); en la combinada los hombres fueron el 65.3% (32/49 pacientes) y las mujeres el 34.7% (17/49 pacientes); y en la cirugía inversa, los hombres supusieron el 52.6% (10/19 pacientes) y las mujeres el 47.4% (9/19 pacientes). En términos de comorbilidad según el riesgo preoperatorio ASA, un 80.4% (135/168 pacientes) se clasificaron como ASA 1-2 y un 19.6% (33/168 pacientes) como ASA 3-4. Dependiendo del tipo de abordaje, el riesgo ASA fue 78% ASA 1-2 (78/100 pacientes) y 22% ASA 3-4 (22/100 pacientes) en la cirugía clásica; 81.6% ASA 1-2 (40/49 pacientes) y 18.4% ASA 3-4 (9/49 pacientes) en la cirugía combinada; y 89.5% ASA 1-2 (17/19 pacientes) y 10.5% ASA 3-4 (2/19 pacientes) en el abordaje inverso.

Los factores dependientes del CCR indicaron que la localización inicial del tumor primario fue un 78% en colon (131/168 pacientes) y 22% en recto (37/168 pacientes). En función del tipo de abordaje quirúrgico, la localización fue: clásico, 80% colon (80/100 pacientes), 20% recto (20/100 pacientes); combinado, 83.7% colon (41/49 pacientes), 16.3% recto (8/49 pacientes); inverso, 52.6% colon (10/19 pacientes), 47.4% recto (9/19 pacientes). Un 11.4% (19/168 pacientes) presentaban un grado de invasión tumoral en profundidad T1-2 (T de la clasificación TNM del cáncer de colon, AJCC/UICC, 2010²⁸⁻³⁰), correspondiendo este grado de invasión tumoral en profundidad al 14% en el abordaje clásico (14/100 pacientes), al 6.1% en el combinado (3/49 pacientes) y al 11.8% en el inverso (2/17 pacientes); mientras que un 88.6% (147/168) presentaban un grado de invasión tumoral en profundidad T3-4, hallándose en el abordaje clásico el 86% en este estadio (86/100 pacientes), en el combinado el 93.9% (46/49 pacientes) y en el inverso el 88.2% (15/17 pacientes). El 80.1% (133/166 pacientes) presentaban algún nódulo linfático invadido (N en la de la clasificación TNM del cáncer de colon, AJCC/UICC, 2010²⁸⁻³⁰): en la cirugía clásica se obtuvo un 79% de estadios N1-2 (79/100), en la combinada un 79.6% (39/49) y en la inversa un 88.2% (15/17 pacientes). El 19.9% (33/166 pacientes) no presentaron ningún nódulo linfático invadido (N0): en la cirugía clásica supuso un 21% (21/100 pacientes), en la combinada un 20.4% (10/49 pacientes) y en la inversa un 11.8% (2/17 pacientes). Con respecto a la QT adyuvante postcolectomía, fue aplicada en el 77.4% de los casos (130/168), y según el tipo de abordaje, se administró en el 74% de los casos de abordaje secuencial clásico (74/100), en el

87.8% de los casos de cirugía combinada (43/49), y en el 68.4% de casos de abordaje inverso (13/19).

Al comparar los tres grupos* en cuanto a las características dependientes del paciente en el análisis univariante, no se han hallado diferencias estadísticamente significativas en relación a la edad (abordaje secuencial clásico *vs* abordaje combinado, $p^{\ddagger}=0.376$; abordaje secuencial clásico *vs* abordaje secuencial inverso, $p^{\S}=0.329$; y abordaje combinado *vs* abordaje secuencial inverso, $p^{\S}=0.145$), al sexo ($p^{\ddagger}=0.458$, $p^{\S}=0.606$, $p^{\S}=0.335$) y al riesgo ASA ($p^{\ddagger}=0.608$, $p^{\S}=0.253$, $p^{\S}=0.431$).

Atendiendo a los factores del tumor primario, la localización del CCR influyó en la decisión sobre el abordaje quirúrgico ya que se han intervenido significativamente más rectos mediante el abordaje inverso que mediante el abordaje clásico ($p^{\S}=0.011$) y que mediante el abordaje combinado ($p^{\S}=0.008$). En este sentido, no hubo diferencias al comparar los abordajes clásico y combinado ($p^{\ddagger}=0.590$). No se han encontrado diferencias al comparar los tres tipos de abordaje en cuanto al grado de invasión tumoral en profundidad-T del CCR ($p^{\ddagger}=0.155$, $p^{\S}=0.804$, $p^{\S}=0.449$) y a la afectación ganglionar-N ($p^{\ddagger}=0.933$, $p^{\S}=0.376$, $p^{\S}=0.426$). Se indicó por parte de los oncólogos de nuestro centro significativamente más QT adyuvante postcolectomía cuando se utilizó el abordaje clásico respecto al combinado siendo estas diferencias estadísticamente significativas tanto en el análisis univariante ($p^{\ddagger}=0.049$) como en el análisis multivariante (HR=34.538, IC_{95%}=7.479-159.496; $p<0.001$), pero no cuando se utilizó el abordaje clásico respecto al inverso ($p^{\S}=0.875$) ni cuando se compararon los abordajes inverso y combinado ($p^{\S}=0.128$).

En cuanto a los factores dependientes de las MH, la localización de las mismas fue unilateral en el 49.4% (83/168 pacientes) y bilateral en el 50.6% (85/168 pacientes). En el abordaje clásico, el 50% fue unilateral (50/100 pacientes) y el otro 50% bilateral (50/100 pacientes); en el combinado, el 59.2% correspondió a localización unilateral (29/49 pacientes) y el 40.8% a bilateral (20/49 pacientes); mientras que en la cirugía inversa, el 21.1% fue unilateral (4/19 pacientes) y el 78.9% bilateral (15/19 pacientes). La mediana del valor del CEA al diagnóstico (ng/ml) fue 62.5 ± 37.9 (n=94 pacientes): en el abordaje clásico la media de CEA al diagnóstico fue 57 ± 25.4 (n=60 pacientes), en el combinado fue 62.5 ± 35.7 (n=20 pacientes), y en el inverso fue 131.1 ± 77.7 (n=14 pacientes).

* ‡ Abordaje clásico *versus* abordaje combinado.

† Abordaje clásico *versus* abordaje inverso.

§ Abordaje combinado *versus* abordaje inverso.

La QT neoadyuvante prehepatectomía se administró en el 67.8% de los pacientes (114/168 pacientes): en el abordaje clásico supuso el 74% (74/100 pacientes), en el combinado el 42.9% (21/49 pacientes), y en el inverso el 100% de los pacientes recibieron neoadyuvancia a la hepatectomía (19/19 pacientes).

En lo referente a los datos de la resección hepática, la mediana del valor del CEA preoperatorio (ng/ml) fue de 57 ± 37.5 (n=88 pacientes): en el abordaje clásico la media de CEA preoperatorio fue 58 ± 38 (n=57 pacientes), en el combinado fue 48 ± 39.5 (n=19), y en el inverso fue 65.5 ± 56.4 (n=12 pacientes). Según el tipo de resección hepática, se realizó hepatectomía menor (menos de 3 segmentos) en el 38.1% de los pacientes (64/168 pacientes) y mayor (igual o superior a 3 segmentos pacientes) en el 61.9% (104/168 pacientes). En función del tipo de abordaje, la distribución fue la siguiente: en la cirugía clásica se realizó 30% de hepatectomías menores (30/100 pacientes) y 70% de hepatectomías mayores (70/100 pacientes); en la cirugía combinada 59.2% de hepatectomías menores (29/49 pacientes) y 40.8% de hepatectomías mayores (20/49 pacientes); y en la cirugía inversa 26.3% de hepatectomías menores (5/19 pacientes) y 73.7% de hepatectomías mayores (14/19 pacientes). El 54.9% (90/164 pacientes) requirieron transfusión intraoperatoria de concentrados de hematíes. En la cirugía secuencial clásica fueron el 51% (51/100 pacientes), en la combinada el 63% (29/46 pacientes) y en la inversa el 55.6% (10/18 pacientes). Se aplicó algún tipo de tratamiento local adicional como la RF al 16.7% (28/168 pacientes), correspondiendo el 20% al abordaje clásico (20/100 pacientes), el 14.3% al combinado (7/49 pacientes) y el 5.3% al inverso (1/19 pacientes).

En cuanto a los datos propios de las MH, el abordaje inverso se indicó significativamente más frecuentemente cuando hubo más MH bilobares en comparación con los casos de abordaje clásico ($p^{\text{¶}}=0.020$) y combinado ($p^{\text{§}}=0.005$), sin hallar diferencias significativas en la localización de las MH y entre estos dos últimos tipos de abordaje ($p^{\text{‡}}=0.291$). No se encontraron diferencias tampoco al comparar el nivel de CEA al diagnóstico (ng/ml) en las tres cohortes de pacientes ($p^{\text{‡}}=0.292$, $p^{\text{¶}}=0.242$, $p^{\text{§}}=0.891$). Sin embargo, sí que se objetivaron diferencias significativas entre los tres abordajes al analizar la QT neoadyuvante prehepatectomía y es que en el grupo de cirugía inversa se indicó más frecuentemente neoadyuvancia que en el grupo de cirugía combinada ($p^{\text{§}}<0.001$) y clásica ($p^{\text{¶}}=0.010$). De forma paralela, el grupo de cirugía clásica recibió significativamente más neoadyuvancia que el grupo de cirugía combinada ($p^{\text{‡}}<0.001$).

Los factores dependientes de la resección hepática analizados no evidenciaron diferencias estadísticamente significativas entre las cohortes comparadas respecto al CEA preoperatorio ($p^{\ddagger}=0.759$, $p^{\text{I}}=0.940$, $p^{\text{S}}=0.777$), el tratamiento local adicional recibido ($p^{\ddagger}=0.395$, $p^{\text{I}}=0.122$, $p^{\text{S}}=0.300$) y la transfusión intraoperatoria ($p^{\ddagger}=0.174$, $p^{\text{I}}=0.722$, $p^{\text{S}}=0.581$). No obstante, sí que se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto al número de segmentos hepáticos resecados dado que se realizaron más hepatectomías mayores (≥ 3 segmentos) en la cirugía clásica y la inversa respecto a la combinada ($p^{\ddagger}=0.001$ y $p^{\text{S}}=0.015$, respectivamente), pero no hubo diferencias entre los abordajes inverso y clásico en este aspecto ($p^{\text{I}}=0.747$).

Presentamos una tasa de morbilidad durante el ingreso postoperatorio del 35.7% (60/168 pacientes), que se distribuyó, según los tipos de cirugía, del siguiente modo: clásica 34% (34/100 pacientes), combinada 36.7% (18/49 pacientes), e inversa 42.1% (8/19 pacientes). El 10.1% de los casos globales de la muestra (17/168 pacientes) correspondieron a complicaciones menores (grados I-II según la clasificación de Clavien y Dindo a 90 días postoperatorios) y el 25.6% (43/168 pacientes) a complicaciones mayores (grados III-IV). En el abordaje secuencial clásico, el 14% correspondió a complicaciones menores (14/100 pacientes) y el 20% a complicaciones mayores (20/100 pacientes); en el abordaje combinado, el 4.1% fueron complicaciones menores (2/49 pacientes) y el 32.6% complicaciones mayores (16/49 pacientes); mientras, en el abordaje inverso el 5.3% fueron complicaciones menores (1/19 pacientes) y el 36.8% complicaciones mayores (7/19 pacientes). La mortalidad postoperatoria (grado V según la clasificación de Clavien y Dindo a 90 días postoperatorios) fue del 5.3% (9/168 pacientes): en la cirugía clásica se presentó en el 2% (2/100 pacientes), en la combinada en el 8.2% (4/49 pacientes), y en la cirugía inversa en el 15.8% (3/19 pacientes). La mediana de la estancia media hospitalaria fue de 10 ± 3 días ($n=158$ pacientes): en los casos de abordaje clásico la estancia media fue 11.7 ± 7.5 días ($n=97$ pacientes), en el combinado 14 ± 8.4 días ($n=46$ pacientes), y en el inverso 12.3 ± 8.7 días ($n=15$ pacientes). La resección de las MH fue radical (R0) en 77.4% (130/168 pacientes), mientras que en 22.6% (38/168 pacientes) persistía tumor microscópicamente en el margen de resección (R1); atendiendo al tipo de abordaje, se obtuvo una tasa de radicabilidad R0 del 81% en la cirugía secuencial clásica (81/100), 77.6% en la combinada (38/49), y 57.9% en la inversa (11/19).

Los resultados a corto plazo no mostraron diferencias en cuanto a la mortalidad entre los abordajes clásico y combinado ($p^{\ddagger}=0.362$), sin embargo, revelaron una mortalidad significativa mayor relacionada con el abordaje inverso al compararlo tanto con el abordaje clásico ($p^{\text{I}}=0.002$) como con el abordaje combinado ($p^{\text{S}}=0.049$). Los datos de morbilidad global no mostraron

diferencias significativas al comparar los diferentes tipos de abordaje ($p^{\ddagger}=0.742$, $p^{\natural}=0.498$, $p^{\S}=0.683$). No obstante, el desglose de la morbilidad en complicaciones mayores (grados III-IV) y menores (grados I-II) según la clasificación de Clavien-Dindo evidenció una tasa significativamente superior de complicaciones mayores referidas al abordaje combinado respecto del clásico ($p^{\ddagger}=0.046$) y del abordaje inverso respecto del combinado ($p^{\S}=0.049$). No se encontraron diferencias respecto a la presencia de más complicaciones mayores al comparar el abordaje clásico con el inverso ($p^{\natural}=0.915$). No se observaron diferencias en cuanto a la estancia media entre las cohortes estudiadas ($p^{\ddagger}=0.109$, $p^{\natural}=0.806$, $p^{\S}=0.493$). En el análisis de la reseccabilidad de las MH, se obtuvieron más resecciones R1 en la cirugía inversa con respecto a la clásica ($p^{\natural}=0.027$), pero no respecto a la combinada ($p^{\S}=0.105$), ni en la combinada respecto a la clásica ($p^{\ddagger}=0.622$).

Cuando se analizaron los datos dependientes del seguimiento postoperatorio, obtuvimos que se administró QT adyuvante posthepatectomía en el 83.9% (141/168 pacientes). En la cirugía clásica, se administró en el 85% (85/100 pacientes), en la combinada en el 87.8% (43/49 pacientes) y en la inversa en el 68.4% (13/19 pacientes). Durante el periodo de seguimiento, fue preciso la resección de enfermedad extrahepática (sincrónica o metacrónica a las lesiones hepáticas) en el 32.5% de los supervivientes (25/77 pacientes con enfermedad extrahepática). Estos casos se dieron en el 31.5% de los pacientes en los que se había realizado un abordaje clásico (17/54 pacientes con enfermedad extrahepática), en el 26.7% de los que se realizó cirugía combinada (4/15 pacientes con enfermedad extrahepática), y en el 50% de los pacientes subsidiarios de cirugía inversa (4/8 pacientes con enfermedad extrahepática). De forma paralela, durante el periodo de seguimiento, en el grupo de recidiva hepática fue factible realizar una rehepatectomía en el 42.7% de los casos (32/75 pacientes con recidiva hepática). La rehepatectomía se realizó en el abordaje clásico en el 42% de los casos (21/50 pacientes con recurrencia hepática), mientras que en los abordajes combinado e inverso aparecen cifras del 38.9% (7/18 pacientes con recurrencia hepática) y del 57.1% (4/7 pacientes con recurrencia hepática), respectivamente. Aunque se aprecia cierta tendencia a una mayor indicación de adyuvancia poshepatectomía en el abordaje clásico y el combinado respecto al inverso, el estudio de los datos referidos al seguimiento postoperatorio no reveló diferencias estadísticamente significativas entre los grupos analizados si atendemos a la QT adyuvante, ($p^{\ddagger}=0.650$, $p^{\natural}=0.082$, $p^{\S}=0.061$), a la resección de la enfermedad extrahepática ($p^{\ddagger}=0.720$, $p^{\natural}=0.302$, $p^{\S}=0.263$) o la resección de la recidiva hepática de la enfermedad ($p^{\ddagger}=0.818$, $p^{\natural}=0.450$, $p^{\S}=0.409$).

V. DISCUSIÓN

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

La resección quirúrgica es el tratamiento de elección o gold standard en los pacientes con MHCCR ya que es el único con capacidad para aumentar de una forma evidente la supervivencia a largo plazo^{1-21, 23, 24, 35, 37-78} incluso conseguir su curación²¹. Con la mejora en los diferentes campos de la cirugía hepática, el riesgo asociado a las intervenciones hepáticas ha disminuido^{3, 6, 7, 10-13, 15, 17, 18, 21, 22, 28-30}, lo que ha llevado de forma paralela a una disminución de las contraindicaciones quirúrgicas también en pacientes con metástasis hepáticas del cáncer colorrectal-MHCCR sincrónicas^{152, 160-163, 166, 171, 172, 174, 176, 178-182, 194-197, 199-203, 205-207, 286-299, 364-366}. Son varios los factores que han contribuido a mejorar la seguridad de las resecciones hepáticas y, al igual que otros autores^{3, 6, 7, 10-13, 15, 17, 18, 21, 22, 28-30, 74, 161, 162, 196, 286, 291, 295}, pensamos que estas cifras de supervivencia y morbimortalidad están íntimamente relacionadas con varios hechos, algunos de ellos difíciles de contrastar a través del diseño de nuestro estudio: mejor selección de los pacientes; mejora de la técnicas radiológicas, quirúrgicas y anestésicas; mejores cuidados perioperatorios de los pacientes y centralización de los pacientes.

En nuestro centro se realiza una reunión multidisciplinar semanal del comité de tumores del área hepatobiliopancreática con integrantes de diferentes servicios del hospital dado que según la mayoría de los autores^{2, 3, 5, 6, 9, 12, 23-25, 28-30, 367}, solo un equipo multidisciplinar descartará la resecabilidad de las MHCCR sincrónicas. En este sentido, con el fin de aumentar el número de pacientes con MHCCR sincrónicas que se beneficiarían del tratamiento quirúrgico, nuestro grupo multidisciplinar, en consonancia con otros centros^{2, 3, 9-12, 22, 23, 25, 368}, ha realizado a lo largo de la última década un cambio en los criterios clásicos de selección de los pacientes con MHCCR sincrónicas, evolucionando hacia unos criterios menos restrictivos y más ampliados con el objetivo de rescatar y convertir en resecables algunos pacientes que inicialmente no lo eran. Por tanto, es necesario un abordaje multidisciplinar^{2, 3, 5, 6, 9, 12, 23-25} para integrar correctamente todos los procedimientos (cirugía, quimioterapia-QT, tratamientos endoscópicos y radiológicos intervencionistas o radioterapia-RT). Paralelamente, se ha conseguido una progresión geométrica en el número de MH resecadas en estos últimos diez años incluyendo las MH sincrónicas^{152, 160-163, 166, 171, 172, 174, 176, 178-182, 194-197, 199-203, 205-207, 286-299, 364, 365} y fruto de ello ha sido el desarrollo del presente estudio.

La ampliación de los criterios de resecabilidad para las MHCCR sincrónicas basados en un enfoque más agresivo^{10, 12, 22} que combina entre otras la cirugía con la QT neo^{56, 104, 157, 170, 209, 313, 369-395} y coadyuvante²⁴, técnicas de destrucción local^{10, 396-406}, técnicas de oclusión portal^{182-85, 89-91, 93-102, 105-127,}

^{130, 131, 407, 408} y técnicas de bipartición hepática como el ALPPS (Associating Liver Partition and Portal vein Ligation for Staged hepatectomy)^{132-139, 409, 410}, ha permitido aumentar el número de pacientes candidatos a cirugía (10-50%)^{28-30, 152}, pero sus resultados a corto y largo plazo todavía están por determinar y esta controversia se ha visto reflejada en la bibliografía de los últimos años tanto en editoriales^{160, 163, 293, 364, 365} como en artículos originales^{152, 166, 171, 172, 174, 178-182, 194-197, 199-203, 205-207, 287-292, 294-299}, revisiones bibliográficas^{161, 162, 176, 207, 286, 297} y metaanálisis³⁶⁶.

Aproximadamente el 50% de los pacientes con CCR presentan o presentarán MH en su curso evolutivo²⁸⁹. De ellos, en la mitad de los casos las MH están presentes en el momento del diagnóstico (MHCCR sincrónicas)^{1, 3, 5, 9, 12, 13, 152, 161, 296} aunque el 70-90%^{1, 2, 5, 9, 10, 16, 18, 23, 104, 170} son irresecables. No obstante, Benoist et al¹⁶⁶ y Minagawa et al²⁸⁸ consideran que el índice de irresecabilidad cada vez es menor y hasta el 50% de las MH sincrónicas pueden ser finalmente resecables. Nuestro trabajo corrobora que en más de la mitad de los pacientes en los que se indicó una resección hepática por MHCCR dichas lesiones fueron sincrónicas. Si bien nuestro trabajo se limitó a aquellos pacientes con MH finalmente resecables, en nuestra serie la cifra de sincronicidad fue elevada (168/302 pacientes, 55.6%) respecto a la de algunas series de la literatura revisada (23-51%)^{23, 39, 45, 67, 71, 195, 288, 342, 411}. No obstante, series japonesas como la de Iwatsuki et al⁴⁷ (77%) o canadienses como la de Robertson et al³²⁸ (60%), muestran una cifra de sincronicidad superior a la nuestra.

En este contexto, el presente estudio representa la continuación de los resultados obtenidos previamente en nuestro centro de trabajo (Serrablo et al²⁶, 2011 y otros²⁷⁻³⁰) y hemos querido mostrar y a la vez auditar nuestra experiencia de diez años en el manejo de pacientes con MHCCR sincrónicas. Para ello, en los pacientes con MHCCR sincrónicas hemos evaluado comparativamente el efecto de la cirugía secuencial diferida (abordaje clásico)^{152, 166, 171, 172, 174, 178-182, 194-197, 199, 205, 287-292, 294-296}, de la cirugía simultánea-combinada (abordaje combinado)^{152, 166, 171, 172, 174, 178-182, 194-197, 199, 205, 287-292, 294-296} y de la cirugía secuencia inversa (abordaje inverso)^{200-203, 205-207, 297-299}, determinando si las tres estrategias quirúrgicas planteadas fueron comparables entre sí, tanto desde el punto de vista quirúrgico como oncológico. Basándonos en la misma metodología de trabajo llevada a cabo por otros autores como Brouquet et al²⁰⁵, los tres grupos se compararon según sus características clínico-patológicas y tras realizar esta comparación, procedimos en las tres cohortes de pacientes a determinar y comparar los resultados obtenidos tanto a corto plazo (morbilidad y mortalidad del postoperatorio inmediato a 90 días^{178, 194, 203, 205}) como a largo plazo (curvas Kaplan-Meier de supervivencia actuarial y libre de enfermedad a 5 años^{152, 171, 172, 174, 179-181, 194, 195, 197, 199, 200, 205, 288, 289, 294, 295, 299}). Al mismo tiempo, hemos querido valorar si el abordaje quirúrgico agresivo con la

ampliación de criterios de resección a los pacientes con MH sincrónicas está justificado y cumple los estándares de calidad actuales en términos de supervivencia y morbilidad en una unidad de referencia de cirugía hepática como la nuestra.

Excepto el estudio de 2010 de Moug et al¹⁹⁶ que, según la bibliografía revisada, es el único estudio casos-controles emparejando a 32 pacientes con resección combinada de las MH y del CCR con otros 32 pacientes con abordaje diferido de las MH, nuestra metodología de trabajo de recopilación de datos prospectiva y su posterior análisis estadístico retrospectivo es el que siguen la mayoría de los autores²⁸⁹ incluyendo los 14 estudios del metaanálisis de Chen et al³⁶⁶, aunque con algunas diferencias entre ellos, sobre todo en cuanto al tamaño muestral. Aunque el objetivo para un futuro próximo es proseguir con la recogida de datos de más casos, el tamaño muestral de este estudio es pequeño en relación con algunas series^{178, 194, 197, 289, 296, 366}, sobre todo si lo comparamos con estudios multicéntricos¹⁹⁵. Hasta nuestro conocimiento, nuestra serie es la única que a priori ha calculado el número de pacientes necesarios para conseguir una potencia estadística aceptable y posee un tamaño similar a las de otros autores^{199, 288} y es superior al de los estudios de otros centros^{171, 172, 174, 179-182, 205, 287, 291, 294, 295}. La realización de estudios multicéntricos como el de Reddy et al¹⁹⁵ (2007) y Andres et al²⁹⁹ (2012) sobre la base de datos de LiverMetSurvey^{®78}, es útil para minimizar estos sesgos. En este sentido y desde que comenzamos en 2004, nos hemos convertido en uno de los tres centros hospitalarios españoles en aportar más resultados al registro internacional LiverMetSurvey[®] (estadística semestral correspondiente a Diciembre de 2014, resultados no publicados).

En muchas series, las MH sincrónicas conllevan peor pronóstico^{159-163, 366} y como hemos visto anteriormente, es necesario un abordaje multidisciplinar^{2, 3, 5, 6, 9, 12, 23-25} de este tipo de pacientes, pero no hay ninguna guía clínica basada en la evidencia ni los expertos han llegado a una estrategia de consenso. Además, según queda patente en el artículo original de Swan et al²⁸⁹, en la revisión de Hillingsø et al¹⁷⁶ sobre 16 artículos y el metaanálisis de Chen et al³⁶⁶ sobre 14 artículos, la mayor parte de los estudios publicados como el nuestro son retrospectivos, poseen un número limitado de pacientes, los datos están recogidos en diferentes intervalos de tiempo y la definición de sincronidad no está unificada en la literatura, lo que dificulta su comparación²⁸⁷. Nosotros y la mayoría de los grupos^{39, 41, 45, 51, 152, 171, 174, 178, 179, 181, 182, 193, 195-197, 202, 269, 288, 291, 294-296, 412, 413} consideramos como sincrónicas a las MH diagnosticadas preoperatoriamente o en el momento de realización de la laparotomía del CCR, si bien otros autores las definen como aquellas MH que aparecen respecto al diagnóstico del CCR en un tiempo ≤ 1 mes^{38, 172, 299}, ≤ 3 meses^{40, 42, 50, 71, 414}, ≤ 6 meses¹⁸⁰, ≤ 12

meses^{23, 67, 194, 289, 328, 342, 411}, ≤ 24 meses⁴⁰ ó ≤ 30 meses⁴⁷. Autores como Vassiliou et al²⁸⁷ ni siquiera definen en su metodología el criterio seguido para referirse a la variable sincronidad.

Otra consideración importante a tener en cuenta es que como algunos grupos^{172, 179-182, 195, 197, 287, 294}, hemos diseñado un estudio comparando diferentes características clínico-patológicas entre las tres estrategias (incluyendo los resultados a corto y largo plazo), pero a diferencia de otros estudios^{171, 174, 178, 194, 197, 199, 288, 291, 295, 296}, no hemos realizado un estudio uni o multivariante a corto y largo plazo por factores pronósticos dentro de cada una de ellas, porque pensamos que sobrepasaríamos los límites fijados en los objetivos de este trabajo. Por este hecho, nuestro estudio impide la identificación de perfiles de pacientes basados en factores pronósticos clínicos y patológicos que podrían beneficiarse de un tipo de abordaje u otro. Además, de acuerdo con algún grupo¹⁸¹, pensamos que estos criterios de selección no deberían determinarse a través de un estudio retrospectivo como ha sido nuestro trabajo.

Actualmente hay gran interés en el impacto que tienen la especialización y la agrupación de casos sobre los resultados quirúrgicos de ciertas afecciones y se ha preconizado la centralización^{2, 3, 7, 10, 23, 415} de algunas patologías, entre ellas la cirugía hepática, en determinados centros (incluyendo las MHCCR sincrónicas^{161, 162, 172, 180, 195, 287}). En este sentido y tal y como indicó Molinos I²⁸ en 2013, nuestro centro es un hospital de referencia de tercer nivel que posee la experiencia y la infraestructura necesarias para realizar resecciones hepáticas cumpliendo y mejorando los estándares establecidos^{2, 3, 7, 10, 23}. Sin embargo, hay varias líneas de mejora en torno a esta centralización de pacientes. Como se puede apreciar en la relación de pacientes incluidos en el estudio, todos los datos de las historias clínicas no siempre se han podido obtener, por lo que lógicamente algunas de las variables analizadas no se han estudiado sobre la totalidad de los pacientes, sino solo sobre aquellos en los que ese dato se había podido recoger. Al igual que otros autores reflejan en sus trabajos⁷⁴, hemos tenido dificultades puntuales para conseguir los datos de algunos pacientes en seguimiento por el servicio de Oncología de otros centros hospitalarios, sobre todo respecto a los datos del tratamiento con QT adyuvante a la colectomía y a la hepatectomía. Por este motivo, sería interesante instaurar en los próximos años en nuestra Comunidad Autónoma una historia clínica digital^{416, 417} como la planteada por el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad[‡] que permitiese el acceso a los distintos especialistas del equipo multidisciplinar evitando desplazamientos innecesarios a los pacientes a nuestro centro y la duplicidad de consultas ambulatorias.

‡ La Historia Clínica Digital del Sistema Nacional de Salud (HCDSNS) se encuentra disponible en: http://www.msc.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/docs/HCDSNS_Castellano.pdf

V.2.- SOBRE LOS RESULTADOS

Dado que la resección hepática es el único tratamiento disponible con intención potencialmente curativa, avalados por los resultados de otros grupos^{161, 162, 176, 286, 366}, consideramos la opción de realizar una hepatectomía en cualquier paciente con MHCCR sincrónicas (sin contraindicación para una cirugía mayor por comorbilidad asociada) en el que sea posible extirpar toda la enfermedad neoplásica con un margen libre de tumor y respetando suficiente volumen/reserva funcional del parénquima hepático remanente.

En nuestro estudio, todas las laparotomías en las MHCCR sincrónicas se realizaron con intención potencialmente curativa y la resección hepática solo se consideró en los casos en los que a priori, era factible una resección intra y/o extrahepática de las metástasis. En consonancia con otros grupos^{2, 289}, se han excluido del estudio tres pacientes en los que tras realizar la laparotomía se evidenció carcinomatosis peritoneal y no se realizó ningún tipo de RH por lo que el índice de resecabilidad de nuestra serie ha sido del 98.2%. Esta cifra es superior a la de otros grupos nacionales como el de López-Andújar et al⁵ (resecabilidad del 86%), Figueras et al² (resecabilidad del 91.3%) y Martí et al²¹ (resecabilidad del 80%), lo que desde nuestro punto de vista y del de otros autores^{10, 15, 21} puede reflejar indirectamente la mejora en la resolución de las pruebas de imagen^{81, 181, 196, 199, 286, 289, 310-313, 366, 418-422}, si bien este aspecto no ha sido un objetivo del presente trabajo. No obstante, estos estudios^{2, 3, 71} también analizan conjuntamente metástasis metacrónicas en sus series lo que hace que nuestras cifras tengan aún más valor.

Las MHCCR sincrónicas son irresecables en un 70-90% de los pacientes^{1, 2, 5, 9, 10, 16, 18, 23, 104, 170}, bien por la afectación intrahepática o por enfermedad extrahepática simultánea. En estos casos, la QT es el tratamiento ideal^{1, 2, 5, 9, 10, 16, 18, 23, 104, 170}, ya que mejora la calidad de vida, aumenta la supervivencia y, en algunos casos, disminuye el tamaño tumoral, convirtiendo la enfermedad en resecable^{155, 156, 159-163} (Marin-Hargreaves et al¹⁶³ definió este procedimiento como neoadyuvancia “al límite”).

Dado que la resección hepática es la única opción terapéutica con intención potencialmente curativa, el objetivo primordial del tratamiento es rescatar y convertir en resecables las lesiones de los pacientes que inicialmente son irresecables o no óptimamente resecables^{1-7, 9-11, 16, 18, 21-23, 76, 77, 104, 170, 423, 424}. En nuestro equipo multidisciplinar, los pacientes con factores de mal pronóstico serían tributarios de tratamiento con QT neoadyuvante o adyuvante a la resección, sobre todo si además, como consideran otros autores como Adam et al⁴²⁵, la enfermedad está en

progresión. Sin tratamiento quirúrgico, la supervivencia media es inferior a 2 años^{10, 11, 13, 24, 74, 104, 170}, por lo que diferentes grupos de trabajo (entre los que nos encontramos) nos hemos implicado en el desarrollo de la cirugía de rescate tras la QT neoadyuvante (downsizing-downstaging chemotherapy), que se administra con el objetivo de lograr una reducción de la masa tumoral que haga posible una cirugía radical^{1-7, 9-11, 16, 18, 21, 23, 104, 170}. La mayoría de las series publicadas están constituidas por gran número de pacientes y describen el progreso de la cirugía hepática hacia una cirugía más segura, sobre todo en la última década^{20, 39, 40, 45} aunque algunos autores no reflejan las mejoras quirúrgicas y perioperatorias que se han conseguido en estos años^{6, 21}. Una ventaja de nuestro estudio y que ya expuso Capussotti et al¹⁷¹, es que los datos que presentamos son recientes, ya que hemos comprobado que en la literatura no hay muchos estudios recientes que se basen exclusivamente en pacientes con MHCCR sincrónicas tratados a partir del año 2000 con el uso de nuevas líneas de QT^{20, 171, 182, 200-203, 205-207, 224, 297-299}. No obstante, al realizar un análisis retrospectivo aunque haya sido sobre una base de datos completada de forma prospectiva, ha sido un estudio no randomizado-no aleatorizado, y es posible que se hayan producido algunas limitaciones o sesgos de selección^{178, 179, 181, 195}, explicados tanto por la propia naturaleza del estudio como porque las cohortes de pacientes no fueron comparadas entre sí al mismo tiempo.

Al igual que para muchos autores^{5, 10, 11, 13, 104, 157, 170, 372-386, 426-434}, la QT neoadyuvante se aplica en nuestro centro en los casos en los que la enfermedad hepática se consideró irreseccable por imposibilidad de obtener un margen de tejido sano con suficiente parénquima hepático residual o en aquellos casos no óptimamente reseccables en los que concurrían varios factores de mal pronóstico (incluyendo MH sincrónicas)^{1-7, 9-11, 16, 18, 21, 23, 170}. Además, según una revisión reciente (Lehmann et al¹⁰⁴, 2012) en los pacientes con lesiones reseccables pero con factores de mal pronóstico (lesiones múltiples, bilobares o sincrónicas), la neoadyuvancia puede ayudar a identificar pacientes “buenos respondedores” con biología tumoral favorable y que pueden obtener un beneficio claro de supervivencia. Si la disminución del tamaño tumoral tras la administración de QT no es suficiente para que pueda llevarse a cabo el tratamiento quirúrgico, disponemos de varias técnicas como la embolización portal^{22, 82, 93} o la hepatectomía en dos tiempos^{7, 18, 22, 77, 140, 142}, que tenemos siempre en consideración con el objetivo de aumentar el número de pacientes con MHCCR sincrónicas candidatos a resección²².

El manejo óptimo de los pacientes con MHCCR sincrónicas reseccables es más controvertido^{10-18, 155, 156, 159-163, 171-175, 179, 197}, sobre todo en lo que respecta a cuestiones técnicas^{10-18, 155, 156, 159-163, 171-175} por la elección del tiempo de resección de las MH y el CCR (procedimientos

combinados vs secuenciales), y a cuestiones oncológicas por el uso de la QT neoadyuvante de forma selectiva en algunos pacientes o generalizada e inclusión de la RT en el CR.

El manejo de los pacientes con MHCCR sincrónicas como vemos es complejo, ya que hay que considerar tanto la enfermedad metastásica como el tumor primario y, además, el pronóstico del paciente está más relacionado con las propias MH que con el CCR primario^{1-3, 10-18, 56, 155-157, 159-163}. No obstante, en los pacientes con tumores primarios sintomáticos (perforación, oclusión o sangrado importante), se requiere tratamiento quirúrgico del tumor primario antes de la aplicación de QT^{156, 157, 159-163}.

Si el tumor primario se perfora, el único tratamiento es la cirugía inmediata^{156, 157, 159-163}. En caso de oclusión, el tratamiento es más controvertido^{156, 157, 159-163} dado que incluso en los pacientes con tumor primario asintomático, la cirugía del CCR ha representado tradicionalmente el tratamiento de primera línea retrasando la instauración del tratamiento con QT. Además, recientemente se han propuesto como tratamiento los stents colocados por endoscopia o por radiología intervencionista asociándose a menor morbilidad, con una baja necesidad de derivación intestinal, menor tiempo de hospitalización y un acceso más rápido a la QT^{156, 157, 159-163, 169}.

La estrategia terapéutica de los pacientes con CCR y MH sincrónicas, viene generalmente determinada por dos hechos: la reseabilidad potencial de las MH y los síntomas asociados al CCR primario^{1-3, 10-18, 56, 155-157, 159-163} pudiéndose realizar como se expone en el presente trabajo, cirugía secuencial clásica-diferida (n=100, 59.5%)^{152, 166, 171, 172, 174, 178-182, 194-197, 199, 205, 287-292, 294-296}, cirugía simultánea-combinada (n=49, 29.2%)^{152, 166, 171, 172, 174, 178-182, 194-197, 199, 205, 287-292, 294-296} ó cirugía secuencial inversa (n=19, 11.3%)^{200-203, 205-207, 297-299}.

V.2.1.- Abordaje clásico *versus* abordaje combinado

Para algunos autores^{156, 159-163, 176, 180, 290}, entre las ventajas de la cirugía secuencia clásica se encuentran: prevención del crecimiento del CCR y de sus posibles complicaciones (perforación, oclusión o sangrado); y que al tratar inicialmente el CCR, permite la neoadyuvancia de las MH así como la realización de un test de quimiosensibilidad para valorar la biología y la agresividad tumoral^{162, 179, 180, 366} seleccionando pacientes “buenos respondedores” a los que ofrecer una cirugía hepática potencialmente curativa. No obstante, también existen desventajas^{156, 159-163, 176, 180, 290}: realización de dos cirugías en dos actos quirúrgicos distintos y, por consiguiente, una doble inmunodepresión que se produce en el paciente tras el procedimiento quirúrgico; posibilidad de progresión tumoral de las MH pudiendo convertirse en irresecables debido a la demora en su tratamiento (se presenten o no complicaciones tras la cirugía del CCR); e incremento del riesgo de quimiotoxicidad hepática y de desaparición de las MH (Missing metastases-MM^{170, 392, 435-438}) si no se lleva un control exhaustivo en el equipo multidisciplinar de la respuesta a la QT neoadyuvante a las MH.

Para Adam et al¹⁶⁰ en 2007, a pesar de que inicialmente la cirugía combinada tenía unos criterios de inclusión estrictos (pacientes jóvenes, sin comorbilidad, MH unilobares, <3 MH o con cáncer de colon-CC derecho), y de que posteriormente se han ampliado estos criterios (hepatectomías mayores, CC izquierdo o CR), menos del 50% de los pacientes con MHCCR sincrónicas pueden ser candidatos a la resección en un solo tiempo y este hecho se ha constatado en nuestra serie al constituir este grupo un 29.2% del total (49/168 pacientes con MH sincrónicas). La cifra de Artigas et al⁶ también es similar (22.5%).

Las principales ventajas de la cirugía sincrónica para algunos grupos son^{10, 156, 159-163, 176, 178, 290}: la realización de un único procedimiento quirúrgico en un solo ingreso hospitalario, un mayor confort para el paciente y un menor coste económico hospitalario; prevención del crecimiento del CCR y de las MH, evitando las complicaciones derivadas de la progresión tanto del tumor primario como de las MH (progresión a irresecables); se realiza una instauración rápida de QT adyuvante³⁶⁶; se evita la inmunosupresión tras la resección aislada del CCR, lo que podría permitir la proliferación de células metastásicas y, por lo tanto, la progresión tumoral; y se realiza una reducción tumoral con mejor respuesta a la QT adyuvante, disminución del riesgo de diseminación tumoral, mejoría de la respuesta del sistema inmune evitando una nueva inmunodepresión postoperatoria con la cirugía hepática³⁶⁶. Sin embargo, este procedimiento también presenta una serie de desventajas^{10, 156, 159-163, 176, 178, 290}: aumento de morbilidad global (aumenta el riesgo de

dehiscencia anastomótica y de insuficiencia hepática); la exposición de un campo quirúrgico inadecuado a través de una incisión única; la necesidad de un doble equipo quirúrgico para la cirugía hepática y del CCR frente a un peor manejo quirúrgico si un único equipo lleva a cabo todo el procedimiento (este hecho ha sido más evidente con la introducción de la cirugía laparoscópica sobre el CCR); y la incapacidad para seleccionar buenos candidatos para la resección hepática y evitar que la enfermedad hepática progrese rápidamente tras la cirugía, dado que la QT neoadyuvante a la cirugía de las MH permitiría eliminar focos de micrometástasis y disminuir recurrencias.

A pesar de ser una serie histórica de 10 años en la que progresivamente se han ido ampliando los criterios de resección con un abordaje cada vez más agresivo, hemos podido comprobar que en los pacientes con MH sincrónicas de nuestro estudio no hubo diferencias en los tres grupos de pacientes en función de la **edad** ($p=0.376$, $p=0.329$, $p=0.145$, respectivamente)^{171, 181, 182, 194, 197}, del **sexo** ($p=0.458$, $p=0.606$, $p=0.335$, respectivamente)^{171, 181, 182, 194, 197} y del **riesgo ASA** ($p=0.608$, $p=0.253$, $p=0.431$, respectivamente). Para Capussotti et al¹⁷¹ el **sexo** masculino fue un factor de mal pronóstico de supervivencia dentro de la resección combinada respecto de la clásica sugiriendo la influencia de determinados factores hormonales al respecto, sin embargo para Minagawa et al⁵⁰ el sexo no fue una característica diferencial en su serie.

Recientemente, nuestro grupo (Moya-Andía JL³⁰) ha publicado en un trabajo una asociación significativa entre la **edad avanzada** y menores tasas de supervivencia (supervivencia global a 5 años, 59% en <70 años *vs* 45% en ≥ 70 años) y mayores tasas de recurrencia (SLE a 5 años, 35% en <70 años *vs* 17% en ≥ 70 años), sin embargo para otros autores los resultados obtenidos a largo plazo son muy cercanos a los obtenidos con pacientes más jóvenes^{5, 20, 45, 50, 231, 323, 302, 360, 439}. Las posibles diferencias con respecto a la supervivencia en pacientes de edad avanzada podrían explicarse por la esperanza de vida más limitada, reflejada también en la mayor prevalencia de la comorbilidad³⁶⁰. Los pacientes de edad avanzada presentaron menor índice de sincronidad respecto de los pacientes más jóvenes ($p=0.016$) lo que podría sugerir según Figueras et al³⁰² una presentación inicial más favorable que la de los jóvenes. Sin embargo, a pesar de que nuestra serie³⁰ presentó una cifra de sincronidad elevada en pacientes ancianos (32/81 pacientes, 39.5%) respecto a la de algunas series de la literatura revisada^{195, 288}, la supervivencia a 5 años de los pacientes con lesiones sincrónicas fue del 57.6%.

En nuestro centro, la estrategia de tratamiento con los pacientes de edad avanzada y MH sincrónicas no difiere de la utilizada en pacientes más jóvenes, con protocolos de QT similares y valorando cada vez más la posibilidad de indicar hepatectomías en estos pacientes^{323, 360} y prueba de

ello ha sido que al igual que en otras series publicadas^{6, 8, 45}, en todos los pacientes de edad avanzada de nuestro trabajo que se sometieron a cirugía se llevó a cabo una resección con intención potencialmente curativa. Para nosotros igual que para otros autores^{6, 8, 45, 302}, la edad avanzada no supone por sí misma una contraindicación de la resección del CCR y hepática, dado que no se debe perder la perspectiva de que las cifras de supervivencia, aún estando por debajo de las de pacientes más jóvenes, son mejores que las de pacientes ancianos sometidos únicamente a tratamiento con QT paliativa (supervivencia media de 9-21 meses tras el diagnóstico)^{231, 323, 360} o solo cuidados paliativos (supervivencia media de 4.5-6.5 meses tras el diagnóstico)^{231, 302, 323}. En el futuro, deberíamos comprobar si estamos cometiendo un sesgo al seleccionar para la cirugía pacientes ancianos con lesiones sincrónicas y con un ECOG mejor que aquellos con metacronicidad. De esta forma, estos pacientes ancianos con MHCCR sincrónicas podrían estar recibiendo un tratamiento quimioterápico más completo que aquellos ancianos con metacronicidad y peor ECOG que recibirían líneas de tratamiento menos eficaces como 5-FU o Capecitabina (Xeloda[®]) en monoterapia como QT postcolectomía.

Tanaka et al¹⁷⁴ tampoco aconsejan resección sincrónica en pacientes mayores de 70 años o cuando se proponga una hepatectomía mayor. Para Thelen et al¹⁹⁴, con una mortalidad superior a la nuestra (10%), todas las muertes en el grupo de cirugía sincrónica ocurrieron tras una hepatectomía mayor y generalmente en pacientes de más de 70 años. De Santibañes et al¹⁹⁹ presentaron resultados similares en resecciones sincrónicas con hepatectomía mayor en los que todas las muertes fueron en pacientes mayores de 65 años.

Mientras que en nuestra serie y en otras^{174, 178, 180-182, 196, 287, 294} se considera a la edad como una variable cuantitativa continua, en el artículo de Reddy et al¹⁹⁵, Thelen et al¹⁹⁴, Luo et al²⁹⁶ y en otros^{171, 197, 288, 289, 291, 295} se utiliza un punto de corte de edad. Desde nuestro punto de vista, metodológicamente, estos puntos de corte^{171, 194, 195, 197, 288, 289, 291, 295, 296} no necesariamente reflejan las características principales de los pacientes ni de las características oncológicas de su enfermedad³⁰. Prueba de ello es que el principal estudio multicéntrico publicado hasta el momento (Adam et al³⁶⁰, 2010) con 7764 pacientes de 102 centros (incluido el nuestro) comparó 6140 pacientes jóvenes con 1624 de edad avanzada y ambos grupos fueron significativamente diferentes en cuanto al sexo, presentación sincrónica del CCR con las MH, localización del tumor primario, número y localización uni o bilobar de las MH, tipo de resección menor o mayor, tratamiento concomitante asociado a la resección, sincronidad de la enfermedad extrahepática (ExtraHepatic Disease-EHD) y uso de la QT preoperatoria. Estamos de acuerdo con Di Benedetto et al⁴⁴⁰ en que las características principales de los pacientes y las características oncológicas de su enfermedad son

frecuentemente diferentes entre ambos grupos reflejando el diferente abordaje terapéutico de los equipos multidisciplinares.

Lewis et al⁴⁴¹ encontraron que la presencia de pacientes con CCR en estadio IV y de edad avanzada en los ensayos clínicos de QT neo/coadyuvante solo representaba un 25% debido a los estrictos criterios de inclusión y de exclusión. Este autor⁴⁴¹ describía un gran sesgo de selección en estos ensayos dado que ese porcentaje englobaba pacientes con edad avanzada y con buen estado funcional ECOG-PS (Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status) y poca comorbilidad, por lo que no eran representativos de la verdadera población de pacientes con edad avanzada que padecen CCR. Según Bruce et al⁴⁴², la edad cronológica y la fisiológica no necesariamente coinciden y en este sentido se debe tener en cuenta además de la edad, la salud, la independencia para actividades básicas de la vida diaria y el estado funcional. D'Andre et al⁴⁴³ realizaron una revisión de 4 estudios con 1748 pacientes con CCR en estadio IV y encontraron que el performance status y no la edad del paciente fue un factor pronóstico predictivo sobre la supervivencia y la recurrencia.

La **clasificación ASA** definida por la Sociedad Americana de Anestesiólogos (ver “Anexo”), es una escala muy utilizada por los anestesiólogos^{182, 307-309, 444, 445} donde se valora la implicación, control e incapacidad que produce la enfermedad en el paciente³⁰⁶ que conlleva según Cescon et al⁴⁴⁶ y Molinos-Arruebo I²⁸ cierto grado de subjetividad y es observador dependiente^{307, 308, 444, 445} en la interpretación del riesgo de cada paciente. Nuestros resultados indican que un 80.4% de los pacientes fueron ASA 2, frente a un 19.6% ASA 3. La clasificación ASA ha sido utilizada por otros grupos como el de Capussotti et al^{171, 182}, el de Santibañes et al¹⁹⁹, el de Moug et al¹⁹⁶, el de Swan et al²⁸⁹ o el de Roxburgh et al²⁹¹. A diferencia de esta última serie²⁹¹ en la que hubo un 9% de los pacientes clasificados como ASA 1 (4/46 pacientes), en nuestro trabajo no ha habido ningún caso ASA 1, cuya definición como “paciente sano”³⁰⁶ según nuestra opinión, no hubiese sido aplicable a estos pacientes con una enfermedad neoplásica diseminada (estadio IV), siendo criterio suficiente para considerar al paciente ASA 2³⁰⁹. En nuestro estudio no hubo ningún paciente con MH sincrónicas considerado ASA 4 pero éste no fue criterio de exclusión en nuestra serie y solo se consideró una contraindicación para el abordaje laparoscópico del CCR. No obstante, otros grupos^{171, 182, 199, 289} sí que excluyen de sus trabajos a los pacientes sobre todo en lo que se refiere al abordaje combinado.

Fue llamativo el hecho de que ni la edad ni la comorbilidad del paciente medida a través del riesgo ASA (donde se valora la implicación, control e incapacidad que produce la enfermedad en el

paciente) fuesen factores pronósticos diferenciales entre las tres estrategias lo que sugiere que la indicación del tipo de cirugía no se basó en ellos. Del mismo modo, para Moug et al¹⁶⁹ y Swan et al²⁸⁹ no hubo diferencias entre los grupos de su estudio basadas ni en el sexo ni el riesgo ASA. En la revisión de Hillingsø et al¹⁷⁶ sobre 16 artículos se evidenció un mayor número de pacientes jóvenes y con menor riesgo ASA en el grupo de la cirugía combinada por lo que posiblemente justificase en parte la tendencia hacia una menor morbilidad postoperatoria y una subsecuente menor estancia media.

Al igual que en el estudio del grupo del Paul Brousse³⁶⁰ sobre la base de datos de LiverMetSurvey® y tal y como sucede en otras series³²³, la falta de información de comorbilidad individual es una limitación de nuestro estudio. Del mismo modo que en el estudio de Reddy et al³²⁴, nosotros al valorar en el presente estudio la comorbilidad de los pacientes en base a esta clasificación ASA³⁰⁶, la influencia de la comorbilidad sobre la morbilidad postoperatoria y la supervivencia a largo plazo de nuestra serie podría haber estado sesgada y podría ser más relevante de lo que puede reflejar esta clasificación³⁰⁶.

Estamos de acuerdo con el grupo americano de Reddy et al³²⁴, en que es necesario una cuantificación de la comorbilidad de los pacientes de una forma más precisa que la que indica la clasificación ASA y la impresión subjetiva del cirujano o el oncólogo en la consulta planteando la posibilidad de tener en cuenta el estado funcional del paciente.

Para evaluar el estado funcional de los pacientes de edad avanzada, algunos autores prefieren utilizar el índice de Charlson^{326, 328}, el Pre-operative assessment of cancer in the elderly (PACE)⁴⁴⁷, el comprehensive geriatric assessment (CGA)⁴⁴⁸ o simplemente se limitan a enumerar y desglosar factores de comorbilidad aislados en cada paciente (como por ejemplo HTA, diabetes, o EPOC)^{178, 296}. Otros grupos³⁰² utilizan otras escalas de riesgo quirúrgico como el Physiologic and Operative Severity Score for the enUmeration of Mortality and Morbidity (POSSUM)^{291, 292, 449} o Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE)⁴⁵⁰. En la serie de de Roxburgh et al²⁹¹, la morbilidad postoperatoria sí que estuvo influenciada por el riesgo ASA, la edad y el score POSSUM⁴⁴⁹.

En el futuro tendremos que exigirnos una mejor selección de los pacientes aunque no sea a través del riesgo ASA y para poder valorar el estado funcional además de la extensión y la localización tumoral de los pacientes con estadio IV de la enfermedad²⁹¹. En todo este contexto, estamos de acuerdo con grupos como el de Figueras et al³⁰² y en el futuro sería deseable la creación

de una escala individualizada para la cirugía hepática que incluya a las MH sincrónicas y que valore en mayor cuantía el estado funcional del paciente y en menor medida la edad avanzada. También estamos de acuerdo con el grupo de Pittsburgh³²⁴ en que sería interesante en un futuro próximo aportar ideas nuevas a nuestro equipo multidisciplinar e implicar a nuevos especialistas como cardiólogos, neumólogos, geriatras y médicos de atención primaria para que realicen una correcta valoración geriátrica y formen parte del proceso diagnóstico-terapéutico de los pacientes de edad avanzada y con MH sincrónicas de CCR.

Como han mostrado Weber et al¹⁸⁰ y Capussotti et al¹⁸² ha habido una evolución quirúrgica en relación al manejo de los pacientes con MHCCR sincrónicas dado que en los primeros años de su experiencia, las resecciones sincrónicas se reservaban para los tumores de colon derecho con MHCCR sincrónicas reseccables mediante hepatectomías menores^{181, 182, 190, 197, 287}. Actualmente, las indicaciones para esta cirugía se han ampliado e incluyen procedimientos más complejos. Como se expone en la revisión de Hillingsø et al¹⁷⁶ y en el metaanálisis de Chen et al³⁶⁶, los grupos de trabajo^{161, 194, 196, 287} incluido el nuestro, hemos experimentado la misma evolución y durante la primera parte de nuestras series, los tumores de colon izquierdo y recto se consideraban una contraindicación para la resección sincrónica pero al igual que en otros centros, este criterio se ha modificado¹⁸².

En la revisión de Hillingsø et al¹⁷⁶ sobre 16 artículos, se puso de manifiesto la mayor realización de resecciones de colon izquierdo y de hepatectomías mayores en el grupo de cirugía secuencial clásica. Si bien en nuestro estudio se realizaron significativamente más hepatectomías mayores en el abordaje secuencial clásico respecto al combinado (70% vs 40.8%, p=0.001), no se evidenciaron diferencias en cuanto a la **localización del tumor primario** en colon (80% vs 83.7%, p=0.590), a diferencia de lo publicado en otras series^{171, 181, 182, 194, 197}.

Aunque en nuestro estudio y en el de Thelen et al¹⁹⁴ existe un mayor porcentaje de pacientes con localización rectal en el abordaje secuencial clásico respecto al combinado (en su serie 40% vs 15% y en nuestra serie 20% vs 16.3%) nuestras cifras quedan lejos de la de Reddy et al¹⁹⁵ donde la localización rectal en el abordaje combinado representó el 40% de su serie.

El debate sobre qué resecciones hepáticas pueden asociarse a la cirugía del CCR es también un tema controvertido actualmente^{180, 182, 183, 193, 194, 199, 205}. Nuestros resultados pueden estar sesgados por dos hechos que en cierta forma se compensan en ambos grupos: por un lado, el grupo de cirugía simultánea combinada posee mayor número de pacientes con **hepatectomías menores** respecto a las otras dos estrategias (59.2% vs 30%, p=0.001 y 59.2% vs 26.3%, p=0.015,

respectivamente)^{180, 183, 287} y, por otro lado, los pacientes perdidos en el grupo de cirugía diferida con progresión de la enfermedad intrahepática y/o extrahepática tras la resección del tumor primario pueden haber seleccionado un grupo residual con pronóstico más favorable y que no tenemos en cuenta los autores (datos no mostrados). A pesar de esto, pensamos como Reddy et al²⁸⁶ y como otros grupos^{178, 194} que las resecciones menores se realizan con la misma seguridad tanto en las resecciones simultáneas como en las diferidas.

El grupo del Paul Brousse (de Haas al¹⁹⁷, 2010) realizó un estudio randomizado que comparaba la cirugía combinada en 55 pacientes con cirugía secuencial en 173. La hepatectomía realizada fue siempre menor en ambos grupos. La mortalidad fue similar en los dos grupos pero sorprendentemente la morbilidad fue inferior en el grupo de cirugía sincrónica, quizás porque estos pacientes tuvieron menos quimiotoxicidad hepática por recibir menos QT neoadyuvante (24% vs 95.4%) y menor número de clampajes vasculares durante la hepatectomía (9% vs 71.7%). En el análisis multivariante de los 228 pacientes, los factores de riesgo para desarrollar recurrencia fueron la resección sincrónica, enfermedad inicialmente irresecable y ≥ 3 MH. El grupo de Glasgow de Moug et al¹⁶¹ en 2007, sobre 50 pacientes y en 2010¹⁹⁶ sobre 64 pacientes, realizó sendos estudios randomizados, que ratificaron los resultados de los grupos anteriores y ampliaron las indicaciones de este abordaje al CC izquierdo y resección anterior de recto pero siempre con hepatectomías menores. Tanto para Chua et al¹⁸¹ (Clínica Mayo, 2004) como para Martin et al¹⁸³ (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, 2003), no hubo diferencias en morbimortalidad, supervivencia global (SG) ni en supervivencia libre de enfermedad (SLE), posiblemente porque estos dos grupos realizaron una cuidadosa selección de los pacientes en los que llevar a cabo la cirugía sincrónica (hepatectomías menores con MH únicas y CC derecho) y ninguno de los dos estudios fue aleatorizado.

Dados los resultados desalentadores de algunos grupos^{40, 171, 194} reservamos las **hepatectomías mayores** en el abordaje combinado^{2, 178, 179, 182} para casos cuidadosamente seleccionados en el comité multidisciplinar (pacientes jóvenes o de mediana edad, sin comorbilidad, “buenos respondedores” a la QT neoadyuvante con biología tumoral favorable y sin localización rectal^{2, 182}). La mayoría de los grupos^{2, 160, 171, 174, 175, 179, 182, 286} estamos de acuerdo en mantener ciertos criterios de exclusión para realizar una resección combinada, tales como: quimiotoxicidad hepática, cirugía del CCR de urgencia, complicación del CCR primario no controlable con QT o RT o stents, comorbilidad grave del paciente con edad avanzada y/o elevado riesgo ASA/baja puntuación de performance status (PS), imposibilidad de resección radical R0, RFL previsto tras la cirugía <25%, afectación extrahepática no resecable, cirugía en centros que no

sean de referencia y equipos quirúrgicos con poca experiencia y sin evaluación preoperatoria multidisciplinar del paciente^{54, 178, 182, 183, 193, 195, 197, 232, 287, 414}.

La mortalidad tras la realización de hepatectomía mayor simultánea a la cirugía del CCR puede llegar al 25%^{193, 194}. Tanto para Nordlinger et al⁴⁰ en 1996, como para Tanaka et al¹⁷¹ en 2004 y Thelen et al¹⁹⁴ en 2007, la asociación de una hepatectomía mayor a una cirugía de colon, aumentó las cifras de morbimortalidad. Estas cifras se han confirmado por el estudio multicéntrico americano de 2007 de Reddy et al¹⁹⁵ sobre 610 pacientes (135 cirugía sincrónica y 475 secuencial diferida), que mostraba cifras de morbilidad y mortalidad superiores en pacientes en los que se realizaba de forma simultánea una hepatectomía mayor (8% *vs* 1.4% y 44% *vs* 27%, respectivamente). En su estudio¹⁹⁵ con pacientes de tres centros hepatobiliares, la cirugía combinada con hepatectomías mayores aumentó tres veces las cifras de morbimortalidad si bien en su publicación en el grupo de cirugía clásica diferida hubo más casos de hepatectomías mayores y de ablación local por RF que en la cirugía combinada.

Vassiliou et al²⁸⁷ en 2007, realizaron un estudio randomizado retrospectivo (25 pacientes con cirugía sincrónica *vs* 78 con cirugía secuencial), que obtuvo resultados similares con ambas estrategias, si bien en el grupo de cirugía simultánea hubo significativamente más pacientes con CC derecho y hepatectomías menores. Además, a diferencia de nuestra metodología, el grupo griego²⁸⁷ planteó como criterios de exclusión el presentar 3 o más MH y presencia de enfermedad extrahepática. Yan et al¹⁷⁹ en 2007 no seleccionaron a los pacientes de forma tan exhaustiva como Chua et al¹⁸¹ y Martin et al¹⁸³ y consideraron candidatos para resección sincrónica a pacientes con MH bilaterales y/o ≥ 3 MH independientemente de la magnitud de la hepatectomía, sin demostrar diferencias en morbimortalidad ni supervivencia en los dos grupos. En la misma línea, Capussotti et al¹⁸² en 2007 mostraron cifras de morbimortalidad similares al comparar 31 pacientes con resección sincrónica y hepatectomía mayor con 48 pacientes sometidos a cirugía hepática diferida. No obstante, el grupo de Turín¹⁸² no ve impedimento en realizar hepatectomías mayores con resección anterior de recto porque generalmente no necesitan la realización de la maniobra de Pringle porque consideran que el doble drenaje venoso del recto (vía portal y vía VCI) ayuda a disminuir el edema esplácnico si fuese necesario el Pringle y por una misma incisión²⁸⁷ se pueden llevar a cabo ambas cirugías. Estos resultados se ratificaron posteriormente por Martin et al¹⁷⁸ en 2010 a pesar de que en su estudio y en el de Capussotti et al¹⁸² hubo significativamente más frecuente abordaje simultáneo con CC derecho.

Al margen de estos resultados, hay en la bibliografía algunas diferencias metodológicas respecto a nuestro trabajo y es que algunos autores como de Santibañes et al¹⁷² o Tanaka et al¹⁷⁴

prefieren mensurar la extensión de la hepatectomía en base al peso¹⁷² o al volumen¹⁷⁴ de la pieza reseçada en el acto quirúrgico, encontrando relación entre un mayor peso¹⁷² y un mayor volumen¹⁷⁴ con una mayor morbilidad del abordaje combinado.

Otras características que para algunos autores diferenciaron a los abordajes quirúrgicos de los pacientes con MHCCR sincrónicas como por ejemplo el **número**^{171, 172, 181, 195, 197} y el **tamaño de las MH**^{171, 172, 182, 195}, no se han analizado en el presente estudio. Autores como Reddy et al¹⁹⁵ en 2007, amplían las contraindicaciones relativas para un abordaje combinado a pacientes con más de 3 MH y MH mayores de 4 cm. Del mismo modo, para Capussotti et al¹⁷¹ el presentar más de 3 MH o que las MH infiltrasen órganos vecinos fueron factores de mal pronóstico de supervivencia dentro de la resección combinada respecto de la clásica. En la misma línea, para de Santibañes et al¹⁷² más de 1 MH y MH >5 cm. fueron también factores de mal pronóstico.

En muchas series^{8, 40, 41, 44, 45, 104}, las **MH bilobares** conllevan peor pronóstico por lo que los diferentes grupos hemos intentado enfocar a estos pacientes hacia un abordaje no combinado, ya fuese cirugía clásica o inversa. Al auditar nuestros resultados hemos podido comprobar que esta táctica no fue siempre así y prueba de ello ha sido que en nuestra serie no hubo diferencias en cuanto a la bilobaridad de las MH entre los dos abordajes (cirugía clásica 50% *vs* combinada 40.8%, $p=0.291$). Sin embargo, debemos de tener en cuenta que localización bilobar no implica necesariamente multinodularidad (más de 3 MH^{171, 179, 195, 197}) ni tampoco la realización de una hepatectomía mayor y como se ha podido comprobar en nuestra serie se realizaron significativamente más hepatectomías mayores en el abordaje secuencial clásico respecto al combinado (70% *vs* 40.8%, $p=0.001$). No obstante, algunos grupos Yan et al¹⁷⁹ tienen publicados buenos resultados a corto y largo plazo al comparar la cirugía combinada con la diferida a pesar de que evidenciaron más bilobaridad y más de 3 MH en el abordaje combinado.

También encontramos diferencias respecto al uso de **neoadyuvancia** en el abordaje clásico *vs* combinado (74% *vs* 42.9%, $p<0.001$) posiblemente relacionado con que se realizaron significativamente más hepatectomías mayores en el abordaje secuencial clásico respecto al combinado (70% *vs* 40.8%, $p=0.001$). Desde nuestro punto de vista, esta relación puede justificar que nuestro equipo multidisciplinar indique cirugía combinada de entrada al considerarlos pacientes a priori con una biología tumoral más favorable y una enfermedad menos extendida que los del abordaje clásico. Además, en este sentido, en el grupo de cirugía clásica hubo más pacientes con estos quimioterápicos en neoadyuvancia que en el abordaje combinado (43% *vs* 25%, $p=0.034$; datos no mostrados).

En nuestro estudio ni el grado de **invasión tumoral en profundidad** (T de la clasificación TNM del cáncer de colon, AJCC/UICC, 2010²⁸⁻³⁰), ni el **número de nódulos linfáticos invadidos** (N en la de la clasificación TNM del cáncer de colon, AJCC/UICC, 2010²⁸⁻³⁰) difirieron en las tres estrategias ($p=0.155$, $p=0.804$, $p=0.449$; y $p=0.933$, $p=0.376$, $p=0.426$, respectivamente). En otro estudio del grupo italiano de Turín en 2007¹⁷¹ sobre 70 resecciones sincrónicas *vs* 57 secuenciales, los autores concluyeron que los pacientes con CCR T4 y los pacientes con más de 3 MH debían de recibir QT neoadyuvante para seleccionar pacientes con biología tumoral favorable, evitando así una intervención quirúrgica en pacientes con rápida progresión de la enfermedad y que no se beneficiarían de la cirugía. Estos pacientes tuvieron menor supervivencia a 3 años que los que se sometieron a resección secuencial (16.7% *vs* 60%, para los T4 y 34.3% *vs* 25% para los pacientes con >3 MH). Para el grupo inglés de Mardy Rees (Swan et al²⁸⁹, 2011) y para otros autores^{39, 40, 45, 71}, la presencia de nódulos invadidos en el estudio histológico de la colectomía es un factor de mal pronóstico sobre la supervivencia de los pacientes con independencia de la sincronidad y considera que el score pronóstico de Basingstoke⁷¹ propuesto por su grupo, es aplicable también a los pacientes con MHCCR sincrónicas. Fujita et al¹⁷⁵ recomendaron realizar cirugía secuencial clásica en los pacientes con MHCCR sincrónicas dado que el presentar en el estudio histológico de la colectomía 6 o más ganglios invadidos, fue un factor de mal pronóstico independiente y constituía una contraindicación relativa para realizar la hepatectomía. En la misma línea, para de Santibañes et al¹⁷² la presencia de nódulos positivos fue también un factor de mal pronóstico en su serie. Para el grupo alemán de Thelen et al¹⁹⁴ la infiltración ganglionar fue un factor de mal pronóstico independiente en la cohorte de la cirugía diferida junto con la resección R1-2 y junto con la presencia de más de 3 MH pero no hubo ningún factor de mal pronóstico independiente en la cohorte de la cirugía combinada. Para el grupo de Mashatoshi Makuuchi (Minagawa et al²⁸⁸, 2006) 6 o más ganglios invadidos en la colectomía y la presencia de 4 ó mas MH fueron factores de mal pronóstico independientes en el análisis multivariante tras realizar cirugía combinada.

Desde nuestro punto de vista la toma de decisión para no realizar cirugía sincrónica basada retrospectivamente en el grado de invasión tumoral en profundidad o en el número de ganglios afectados carece de utilidad dado que el análisis histológico se realiza a posteriori por lo que solo presenta la ventaja como factor pronóstico de indicar QT adyuvante y de hacer un seguimiento más estrecho si cabe a este tipo de pacientes. Otra cosa muy distinta son el **tipo histológico** o el **grado histológico de diferenciación tumoral** que están accesibles a través de una biopsia por colonoscopia o una biopsia hepática^{26-29, 75}. Por ejemplo, grupos japoneses como Kaibori et al²⁹⁵ y Tanaka et al¹⁷⁴ no aconsejan resección sincrónica con CCR mucinoso o histológicamente

pobremente diferenciado y proponen una resección diferida con el objetivo de administrar neoadyuvancia a la hepatectomía y disminuir al máximo el riesgo de recurrencia tumoral en el remanente hepático.

Algunos estudios^{182, 199, 288} con pacientes con MHCCR sincrónicas, han demostrado que el nivel de CEA preoperatorio tiene valor pronóstico. Sin embargo, se conoce muy poco sobre la **función biológica del CEA**, que podría actuar como molécula de adhesión cuando se expresa en la superficie celular o secretado como inmunomodulador^{345, 451}. La función exacta del CEA no está clara y un nivel elevado de CEA podría reflejar una mayor naturaleza agresiva del tumor, favoreciendo la diseminación peritoneal y la recurrencia extrahepática³⁴⁵. De acuerdo con Minagawa et al²⁸⁸, con Capussotti et al^{171, 182} y otros autores^{179, 195, 295, 296, 345, 438}, pensamos que el nivel del CEA tanto al diagnóstico de las MHCCR como preoperatorio a la hepatectomía, en algunos pacientes se comporta como un indicador indirecto tanto de agresividad biológica del tumor como de su respuesta a la QT. La concentración creciente de CEA preoperatorio >5, >50, >100 ó >200 ng/ml fue un factor de mal pronóstico en numerosas series, sobre todo cuando según de Santibañes et al¹⁹⁹ la cifra es superior a 200 ng/ml^{5, 40, 44, 45, 50, 52}. A pesar de que en nuestra serie la mediana de niveles del CEA tanto al diagnóstico como al preoperatorio estuvo por encima de 50 ng/ml (62.5 ± 37.9 ng/ml y 57 ± 37.5 ng/ml, respectivamente), ni para nosotros ni para otros autores^{179, 195} se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre las tres estrategias en cuanto a los valores del CEA al diagnóstico ($p=0.292$, $p=0.242$, $p=0.891$, respectivamente) o preoperatorio ($p=0.759$, $p=0.940$, $p=0.777$, respectivamente).

El descenso de la **morbimortalidad** en las resecciones hepáticas ha sido un factor importante para el gran desarrollo acaecido en el tratamiento quirúrgico de las MHCCR. En la actualidad, para estar en consonancia con los resultados de los centros de referencia, las cifras de mortalidad y morbilidad deben ser inferiores al 5% y al 20% respectivamente, aunque esta última es un concepto no unificado en las diferentes series, pero puede servir como referencia^{24, 38-54}. En este sentido, las cifras de morbilidad postoperatoria de entre el 22% y el 45% tras la resección hepática se han descrito en varias series con gran número de pacientes^{22, 452}. Sin embargo, la mayoría de estos trabajos se basan en una muestra muy heterogénea, incluyendo patología benigna y maligna como indicación para la resección hepática y perfiles de pacientes muy diferentes. Si tenemos en cuenta solo los pacientes sometidos a resección hepática por MHCCR, que es actualmente una de las indicaciones más importantes para la cirugía hepática, los estudios publicados han obtenido cifras de morbilidad a 30 días del 16% al 41%^{20, 22, 39, 45, 52, 71, 342}.

Nuestra cifra de morbilidad postoperatoria del 35.7% está en consonancia con la de otros grupos^{24, 45, 51, 54, 62, 77}, sin embargo, ha sido superior a la obtenida por otros autores^{22, 39, 43, 44, 47, 49, 52, 60, 66, 71, 78}. No obstante, estos estudios también analizan conjuntamente metástasis metacrónicas en sus series lo que hace que nuestras cifras tengan aún más valor. Si nos centramos exclusivamente en series con MH sincrónicas, nuestra morbilidad esta en la línea de la mayoría de las series^{179, 196, 286}. Esto puede deberse al hecho de que nuestro hospital, al ser un centro de referencia, es al que se derivan pacientes más complejos²² y a que el abordaje multidisciplinar que llevamos a cabo es cada vez más agresivo^{20, 22}: la edad media de nuestros pacientes fue superior a los 62 años, casi un 20% de los pacientes presentaban un riesgo ASA 3-4, con administración de QT previa (67.8%) y posterior (83.9%) a la resección hepática, planteando hepatectomías mayores (61.9%), resección en localización bilateral (50.6%), tratamiento local con RF (16.7%), rehepatectomía (42.7%) y resección de la enfermedad extrahepática (32.5%) en pacientes con recurrencia tumoral localizada.

Otro factor importante es el periodo de tiempo que se ha determinado para definir la morbilidad y mortalidad perioperatoria. En nuestro estudio, hemos considerado un periodo de 90 días tras la resección hepática^{22, 194, 203, 205, 289}. Sin embargo, en la literatura revisada, se considera con frecuencia un periodo de 30 días^{22, 144, 151, 153, 178, 194-196, 199, 205, 213, 289, 290, 296, 300, 301} ó 60 días¹⁹⁷ tras la cirugía, lo que podría explicar que nuestros datos de morbilidad postoperatoria sean algo superiores a los obtenidos por otros autores. Mullen et al³⁰¹ han observado recientemente un aumento de un 47% en las cifras de mortalidad al comparar los datos obtenidos a los 30 días y a los 90 días del postoperatorio, además han concluido que considerando un periodo de 30 días se

puede subestimar el verdadero riesgo de la cirugía hepática mayor²². Las complicaciones postoperatorias se han definido según la clasificación de Clavien y Dindo en 2009³²² (ver “Anexo”).

Una limitación de nuestro estudio podría ser la propia estratificación de las complicaciones postoperatorias en función de la clasificación de Clavien y Dindo³²² de forma retrospectiva. Sin embargo, pensamos que esta forma de clasificación, aunque sea retrospectiva, es bastante precisa, ya que se basa en las consecuencias terapéuticas derivadas de la complicación. Además, nuestro estudio es uno de los primeros^{22, 144, 152, 178, 195, 196, 203, 205, 206, 290, 296} en aportar resultados a corto y largo plazo tras la hepatectomía por MHCCR sincrónicas basándose en la clasificación de Clavien y Dindo³²² en relación con los cambios en los criterios de resecabilidad.

De los pacientes que tuvieron algún tipo de morbilidad postoperatoria (en total 60/168 pacientes, 35.7%), 17/168 pacientes (10.1%) han sido complicaciones menores (grados I-II de Clavien y Dindo³²²) y 43/168 pacientes (25.6%) sufrieron complicaciones mayores (grados III-IV de Clavien y Dindo³²²). Para nosotros y para otros grupos²² de igual modo que las complicaciones mayores están íntimamente relacionadas con la mortalidad, las complicaciones menores lo están con la estancia media hospitalaria. En nuestra serie, la morbilidad postoperatoria estuvo directamente relacionada con la mortalidad postoperatoria ($p < 0.001$, datos no mostrados), con una estancia media más prolongada ($p < 0.001$, datos no mostrados) y con la necesidad de transfusión intra o postoperatoria ($p < 0.001$, datos no mostrados). La mejoría en los cuidados y detección de las complicaciones menores y mayores han aumentado en los últimos años, lo que consecuentemente ha resultado en un mejor tratamiento de las mismas²¹ y para corroborar este hecho, hemos observado que las complicaciones menores no han influido sobre la mortalidad de nuestros pacientes (datos no mostrados).

Nuestro grupo es muy consciente de que tras la resección simultánea hepática y del CCR, se pueden presentar dos complicaciones principales: la dehiscencia de anastomosis y la insuficiencia hepática^{172, 174, 180-183}. En nuestro estudio al basarnos en la clasificación de Clavien y Dindo³²² no contabilizamos el porcentaje de dehiscencias ni de insuficiencias hepáticas ya que como se ha comentado anteriormente, con independencia de la complicación, se basa en las consecuencias terapéuticas derivadas de ella.

Exceptuando el estudio de Nakajima et al²⁹⁰ que presentaba una tasa de dehiscencia del 21%, la tasa de dehiscencia de anastomosis tras cirugía simultánea según la mayoría de los grupos^{172, 174, 180-183} es solapable a las resecciones aisladas de CCR siendo inferiores al 5%¹⁷². Nuestra actitud es similar a la de otros grupos como el de Weber et al¹⁸⁰ y el de Santibañes et al¹⁷² e

intentamos prevenir el riesgo de congestión esplácica realizando la resección hepática sin maniobra de Pringle^{172, 176, 180, 194, 287, 290} y, si el clampaje es necesario, la oclusión intermitente puede limitar la congestión y así la anastomosis puede llevarse a cabo tras la hepatectomía¹⁷⁶. Al igual que se expone en el artículo de 2010 de Santibañes et al¹⁹⁹, nosotros tampoco realizamos preacondicionamiento hepático. Otros autores^{34, 290, 453} preconizan el uso de ileostomías de protección para prevenir el riesgo de dehiscencia tras la resección del cáncer de recto-CR si bien en el estudio de Nakajima et al²⁹⁰ no se encontraron diferencias significativas entre su realización y los dos abordajes.

Para algunos autores^{172, 174, 180-183} las tasas de disfunción hepática aumentaron en el grupo de resección simultánea justificadas por la combinación de un procedimiento quirúrgico limpio con uno contaminado que expondría a un mayor riesgo de complicaciones sépticas y en consecuencia podrían causar una insuficiencia hepática. En este sentido, en algunos estudios como el del Paul Brousse (de Hass et al¹⁹⁷, 2010) se prioriza la cirugía hepática sobre la del CCR durante el procedimiento quirúrgico. Sin embargo, otros grupos^{171, 174, 180, 196, 287} como el nuestro plantean la estrategia contraria por si existe contaminación del campo o la resección del CCR es técnicamente dificultosa. Recientemente, Nakajima et al²⁹⁰ en 2012 determinaron que una duración de la intervención por encima de las ocho horas aumentaba exponencialmente el riesgo de dehiscencia (13% *vs* 50%) y estamos de acuerdo con el grupo japonés²⁹⁰ y con el americano de Daley et al⁵⁴⁵ (en 2015) en que se deben de ajustar los horarios de las cirugías para minimizar al máximo la morbimortalidad postoperatoria.

Hay estudios iniciales como el de Nordlinger et al⁴⁰ y otros^{156, 193} que comparaban la resección combinada con la cirugía diferida y describieron un aumento de la morbimortalidad en la cirugía simultánea. Estos datos no se han confirmado ni por nosotros ni por otros estudios recientes^{172, 174, 178, 180-182, 195, 196, 287}, ya que obtenemos cifras de morbimortalidad similares en los dos grupos. En nuestra serie, no hemos encontrado diferencias ni en cuanto a la morbilidad (36.7% *vs* 34%, $p=0.742$) ni en cuanto a la mortalidad postoperatoria (2% *vs* 8.2%, $p=0.362$) al comparar las dos estrategias, a pesar de que como acabamos de comentar, se asociaron un procedimiento quirúrgico limpio con uno contaminado¹⁸². La morbilidad de nuestras cohortes con cirugía secuencial clásica y combinada está en sintonía con la de la mayoría de las series^{171, 175, 179, 180, 182, 196, 286} si bien la del abordaje combinado es superior a la de algunos grupos^{172-174, 194, 257, 294}. Nuestras cifras de morbilidad se pueden comparar favorablemente incluso con otras series internacionales como las de la Clínica Mayo¹⁸¹ (53% en resecciones combinadas *vs* 41% en resecciones diferidas) o como las del Memorial Sloan-Kettering Cancer Center¹⁸³ (49% en resecciones combinadas *vs* 67% en

resecciones diferidas). A pesar de utilizar la clasificación de Clavien y Dindo en su estudio²⁹⁶, también se pueden comparar favorablemente con las del grupo chino de Luo et al²⁹⁶ (47.3% en resecciones combinadas *vs* 54.3% en resecciones diferidas). No obstante, debemos recordar que debido al planteamiento cada vez más agresivo que lleva acabo nuestro equipo multidisciplinar, el 40.8% de los pacientes con abordaje combinado de nuestra serie sufrieron una hepatectomía mayor, cifra superior a la del estudio de Tanaka et al¹⁷⁴ (13%), Thelen et al¹⁹⁴ (38%) y Tocchi et al²⁵⁷ (18%), lo que en parte podría explicar las diferencias encontradas en cuanto a morbimortalidad entre nuestra serie y las suyas.

No obstante, el abordaje combinado presentó mayor número de complicaciones mayores que el clásico (grados III-IV de Clavien y Dindo, 32.6% *vs* 20%, $p=0.046$) datos en consonancia con los del grupo italiano de Capussotti et al¹⁸² que describe un mayor número de colecciones intraabdominales (como por ejemplo abscesos subfrénicos o subhepáticos) en la cirugía sincrónica. La serie de Luo et al²⁹⁶ presenta datos contrapuestos que indican que el abordaje combinado presentó menos número de complicaciones mayores que el clásico aunque sin significación estadística (grados III-IV de Clavien y Dindo, 45.8% *vs* 47.5%). Es interesante que en el estudio de Martin et al¹⁸³ y en el metaanálisis de Chen et al³⁶⁶ el grupo de cirugía secuencial clásica presentó mayor morbilidad que el de la cirugía combinada justificada por la realización de dos laparotomías en pocas semanas y con dos cirugías mayores. Del mismo modo, a pesar de que en la serie de la Clínica Mayo¹⁸¹ los pacientes con abordaje combinado tuvieron menos complicaciones mayores que los del diferido (19% *vs* 31%) esta diferencia no fue significativa posiblemente explicada por el hecho de que su grupo no utiliza la clasificación de Clavien y Dindo.

Al igual que en el estudio de Tanaka et al¹⁷⁴, en el de la Clínica Mayo¹⁸¹, en el casos-contrroles de Moug et al¹⁹⁶ y en el metaanálisis de Chen et al³⁶⁶, no hemos obtenido diferencias en cuanto a una mayor tasa de **transfusión intraoperatoria** de los pacientes intervenidos mediante cualquier modalidad de cirugía (51% *vs* 63% *vs* 55.6%, $p=0.174$, $p=0.722$, $p=0.581$), a diferencia de los resultados de otros grupos^{178, 181, 194}. En los artículos de estos autores^{178, 181, 194} se justifica una mayor tasa de transfusión en el grupo de cirugía diferida basándose en un aumento del número de resecciones mayores en estos pacientes^{178, 181, 182, 194} y una mayor frecuencia y duración de la oclusión vascular en este grupo, lo que sugeriría que las resecciones con más exigencia técnica se llevan a cabo como cirugía diferida^{178, 194}, aunque esta última hipótesis no se ha estudiado en nuestro trabajo.

Estamos de acuerdo con Reddy et al¹⁹⁵, con Yan et al¹⁷⁹ y otros grupos⁴⁵⁴ en que los pacientes con grandes pérdidas hemáticas y con politransfusión durante la colectomía no deben de ser candidatos a resección sincrónica y se debe de cambiar a una estrategia diferida, dado que a esas pérdidas hay que sumar de 450 cc a 1500 cc de pérdidas durante la hepatectomía⁴⁵⁴, lo que influirá de forma negativa en los resultados a corto y largo plazo. En la misma línea, para Weber et al¹⁸⁰ la transfusión fue el único factor pronóstico de morbilidad en su serie con independencia del abordaje utilizado. No obstante, el grupo de Vassiliou et al²⁸⁷ presenta menor tasa de transfusión en el grupo de la cirugía simultánea a pesar de que en su caso la cifra de hepatectomías mayores fue similar en ambos abordajes (28% vs 29%).

Aunque las diferencias respecto a las tasas de transfusión no fueron significativamente diferentes en las tres estrategias, en el futuro tendremos que investigar si la necesidad de emplear técnicas de exclusión vascular, el tipo de exclusión, su duración o incluso la incidencia de anomalías en el parénquima hepático no tumoral pueden explicar que más de la mitad de los pacientes con MHCCR sincrónicas (54.9%) precisasen de transfusión^{197, 455}.

Si bien el número de complicaciones mayores fue superior en el grupo de cirugía combinada respecto a la cirugía secuencial clásica (32.6 vs 20%, $p=0.046$), la morbimortalidad global de ambas estrategias no fue significativamente diferente (36.7% vs 34%, $p=0.742$; y 2% vs 8.2%, $p=0.362$, respectivamente). Al igual que los resultados presentados en nuestro trabajo, el grupo de Martin et al¹⁷⁸ en 2010 que realizaron un estudio sobre 70 pacientes sometidos a cirugía simultánea y 160 con cirugía secuencial, tampoco obtuvieron diferencias en cuanto a morbimortalidad. Sin embargo, la tasa de transfusión sanguínea fue un factor predisponente a complicación en el análisis multivariante de toda su serie¹⁷⁸.

A pesar de que el empleo de QT neoadyuvante difiriese en los 2 grupos a favor de una mayor utilización en el abordaje clásico (74% vs 42.9%, $p<0.001$), a diferencia de lo aportado por otros autores¹⁹⁷, tendremos que aclarar en el futuro si la neoadyuvancia puede haber provocado que se transfundiese más en un grupo u otro.

En relación a la **mortalidad postoperatoria**, en nuestro trabajo no se encontraron diferencias entre el abordaje secuencial clásico y el combinado (2% vs 8.2%, $p=0.362$). De las dos pacientes fallecidas por cirugía secuencial clásica diferida, una lo hizo por FMO tras 33 días en la UCI y la otra falleció en las primeras 24 horas tras la hepatectomía con reintervención por hemorragia masiva el mismo día de la hepatectomía. De los cuatro pacientes varones fallecidos con cirugía simultánea-combinada dos lo hicieron como consecuencia de una dehiscencia de

anastomosis (una hemicolectomía derecha a los 20 días y una resección anterior de recto a los 65 días), uno por un FMO en el 9º día del postoperatorio y el último por una insuficiencia hepática progresiva a los 58 días de completar un ALPPS en el contexto de una cirugía combinada. De los nueve pacientes fallecidos en nuestra serie, seis fueron hombres y tres mujeres. Seis fueron ASA 3 y tres ASA-2. Solo tres de los pacientes fallecidos eran mayores de 70 años y dos hombres y una mujer, dos de ellos ASA-2 y un ASA-3. Cinco de los pacientes fallecidos se habían sometido a resecciones mayores (tres de ellos hepatectomías ampliadas). Cinco tuvieron localización del tumor primario en recto (dos con abordaje secuencial inverso) y cuatro en colon. Todos los casos de localización rectal las MH tuvieron localización bilateral hepática. Siete recibieron tratamiento con QT neoadyuvante (todos los con localización rectal y la mitad con localización en colon) y en los dos casos en los que se indicó cirugía de entrada fueron pacientes con MH sincrónicas resecables y localización colónica. Cuatro pacientes llevaron de 5 a 7 ciclos basados en antiangiogénicos y terapias diana mientras que los otras tres llevaron 12 ciclos basados en 5-FU y oxaliplatino).

Como hemos comentado anteriormente, estudios preliminares^{40, 156, 193} que comparan la resección simultánea de hígado y colon con respecto a la cirugía clásica diferida, han observado un aumento de morbimortalidad en la cirugía simultánea. Sin embargo, tal y como refleja nuestro trabajo, estos datos no están confirmados por estudios recientes que obtienen cifras de mortalidad postoperatoria similares en los dos grupos^{172, 180-182}. En este sentido, incluso autores como Chua et al¹⁸¹, Yan et al¹⁷⁹, Tanaka et al¹⁷⁴, Vassiliou et al²⁸⁷, Weber et al¹⁸⁰, Fujita et al¹⁷⁵, de Santibañes et al¹⁷² y Sugawara et al⁴¹¹ han publicado series de pacientes sin mortalidad postoperatoria y con cifras bajas de morbilidad. La mortalidad de nuestra cohorte con cirugía secuencial clásica está en sintonía con la de la mayoría de las series^{173, 183, 257, 286, 294} si bien la del abordaje combinado a pesar de ser superponible a la serie histórica de Nordlinger et al⁴⁰, es superior a la de algunos grupos^{39, 171, 182, 183, 257, 286, 294}. Nuestra cifra de pacientes con abordaje combinado y que sufrieron una hepatectomía mayor es superior a la del estudio de Reddy et al²⁸⁶ (27%), Capussotti et al^{171, 182} (34%), Martín et al¹⁸³ (34%) y Tocchi et al²⁵⁷ (18%), lo que en parte podría al igual que en el caso de la morbilidad, explicar las diferencias encontradas en cuanto a morbimortalidad entre nuestra serie y las suyas.

Nuestros resultados de mortalidad se pueden comparar favorablemente incluso con series como las de Thelen et al¹⁹⁴ que mostraron una mortalidad del 10% para cirugías simultáneas a pesar de que en su serie se planteó esta estrategia más frecuentemente en resecciones de colon respecto al recto (en nuestra serie no hubo diferencias en este aspecto, $p=0.590$) y recibieron al

igual que en nuestra serie menos hepatectomías mayores (en su serie 38% en combinada *vs* 78% en diferida).

Dado que ambos abordajes no presentaron diferencias a corto plazo (morbimortalidad postoperatoria a 90 días), nuestros resultados concuerdan con los encontrados en el metaanálisis de Chen et al³⁶⁶, ratificando al abordaje combinado como una técnica factible y segura a pesar de que como se comentará posteriormente, los resultados de supervivencia global sean ostensiblemente diferentes entre ambas estrategias.

La mediana de **estancia postoperatoria** en nuestra serie ha sido de 10 días. A pesar de que como hemos visto en los pacientes con MHCCR sincrónicas el abordaje que se lleva a cabo cada vez es más agresivo, para las cirugías secuencial clásica diferida y secuencial inversa la estancia media estuvo en torno a 12 días y para la cirugía simultánea-combinada fue de 14 días, sin evidenciarse diferencias estadísticamente significativas entre los tres abordajes ($p=0.109$, $p=0.806$, $p=0.493$, respectivamente). A pesar de que el grupo de japonés Yokohama (Tanaka et al¹⁷⁴) tampoco publicó diferencias significativas entre los abordajes clásico y diferido, nuestros resultados contrastan con los suyos porque obtienen cifras de estancia de 25.6 días para cirugía combinada y de 23.1 días para cirugías diferidas. Sin embargo, fue superior a la serie del Hospital la Fe⁵ y a la del Memorial Sloan-Kettering Cancer Center⁴⁵, con más de 1000 resecciones por MH, pues consiguen una mediana en los últimos años de 8 días si bien estos grupos consideran en sus trabajos a los pacientes con MH metacrónicas.

Nuestra cifra de estancia en cirugía simultánea es superior a los 8 días de Santibañes et al¹⁹⁹ pero el grupo argentino publica casi la mitad de resecciones hepáticas mayores que las publicadas en la presente serie (22.7% *vs* 40.8%). Nuestros resultados son solapables a los de Lyass et al¹⁷³ para la cirugía combinada (14.2 días) pero no para la cirugía diferida que presentó una estancia media superior a la de nuestra serie (18.1 días), si bien en su trabajo la diferencia entre los dos abordajes no fue significativa. En nuestro centro, tras la intervención, la mayoría de nuestros pacientes se trasladan a la unidad de Reanimación o de Cuidados Intensivos, donde permanecen 24-48 horas y en la planta de hospitalización se inicia la tolerancia oral y la deambulacion, lo que influye de forma favorable en el alta precoz⁵.

Para Capussotti et al¹⁸², la estancia media fue menor en la resección simultánea respecto de la diferida (14 *vs* 25 días) si bien su estudio se basó en 79 pacientes con MHCCR sincrónicas y con hepatectomías mayores. En la misma línea, Martin et al¹⁸³, valorando datos de resección hepática diferida, en cuanto a los dos ingresos hospitalarios, observaron una morbilidad menor y una

menor estancia hospitalaria en los pacientes sometidos a resección simultánea (49% *vs* 67% y 12 *vs* 18 días, respectivamente). Del mismo modo, en el metaanálisis de Chen et al³⁶⁶ en 2011 se encontraron diferencias significativas a favor del abordaje combinado tanto en morbilidad como en estancia media. Resultados similares tuvo la Clínica Mayo (Chua et al¹⁸¹) con 11 días para la resección combinada *vs* 22 días para la secuencial clásica, y el grupo de Vassiliou et al²⁸⁷ también con menos estancia media en la combinada (12 *vs* 20 días), posiblemente justificada por un menor número de neumonías y tasas de transfusión en el postoperatorio inmediato²⁸⁷. Incluso autores australianos como Yan et al¹⁷⁹ tuvieron también menos estancia media en la cirugía combinada a pesar de que en su estudio los pacientes con esta estrategia presentaron una biología tumoral más desfavorable (más CCR pobremente diferenciados, más bilobaridad y más MH). El grupo inglés de Moug et al¹⁹⁶ tuvo menor estancia en el grupo de cirugía combinada (12 *vs* 20 días) pero a pesar de incluir en su estudio prospectivo aleatorizado dentro del abordaje combinado a pacientes con CC izquierdo y resección anterior de recto, a diferencia de nuestra serie excluyeron a los que tuvieron hepatectomías mayores lo que pudo explicar en parte las diferencias encontradas entre su estudio y el nuestro. En el estudio multicéntrico de Reddy et al¹⁹⁵ también hubo menos estancia media en la combinada (9 *vs* 14 días) sin diferencias significativas en morbimortalidad (al igual que en nuestro trabajo).

En este sentido, debemos tener en cuenta que pueden existir otras razones médicas para una estancia postoperatoria prolongada además de la propia hepatectomía²⁰ como el reinicio del tratamiento anticoagulante, reajuste de la terapia insulínica en pacientes diabéticos, retraso en la aparición de reflejo vesical con imposibilidad de retirada del sondaje urinario, retraso en la retirada de la sonda nasogástrica en casos de cirugía sincrónica del CCR por íleo paralítico, la polineuropatía postquimioterapia y el retraso en la tramitación de camas en casos de traslado al hospital de crónicos de nuestro sector sanitario. Para disminuir la estancia media de los pacientes, autores como Cannon et al³²⁶ y Cho et al⁴⁵⁶ han contado con un protocolo interno de rehabilitación por parte de enfermería que aconsejaba a los pacientes de forma preoperatoria sobre diferentes estrategias para fomentar el alta precoz (correcta nutrición o fisioterapia respiratoria entre otras). En un futuro sería interesante implementar estas estrategias en un protocolo consensuado en nuestro grupo multidisciplinar.

Como hemos podido comprobar, teniendo en cuenta la suma de los dos ingresos hospitalarios distintos en la cirugía diferida, Martin et al¹⁸³ y otros autores^{173-175, 178, 180-182, 195, 287, 452, 457} observaron una menor estancia hospitalaria en los pacientes sometidos a resección simultánea. En este sentido, los resultados obtenidos en nuestra serie muestran una estancia media que no difiere

estadísticamente entre los tres abordajes, sin embargo, hay que hacer una consideración respecto a la naturaleza retrospectiva de nuestro estudio. De acuerdo con Moug et al¹⁹⁶ los estudios sobre MHCCR sincrónicas incluido el nuestro, tienen la limitación de que no hemos tenido en cuenta los días de ingreso de la cirugía del CCR en el grupo de pacientes con cirugía clásica diferida y que tampoco valoramos la influencia sobre la estancia de la extensión de la hepatectomía realizada en los grupos. Para algunos autores¹⁷² el impacto de la especialización de la cirugía colorrectal y hepática queda demostrado en la mejoría de los resultados postoperatorios y a largo plazo, lo que se traduce en un descenso del coste hospitalario global^{162, 366}.

Otro aspecto a tener en cuenta y en el que no hemos profundizado en nuestro trabajo por considerar que iba más allá de los objetivos fijados, ha sido el del abordaje laparoscópico del CCR dentro del contexto de pacientes con MH sincrónicas. Distintas ventajas⁴⁵⁸⁻⁴⁶³ han sido atribuidas a la cirugía colorrectal laparoscópica cuando se compara con la vía abierta, entre ellas una menor estancia hospitalaria, mejores resultados estéticos, menor traumatismo de la pared abdominal con menos eventraciones, recuperación más temprana con un retorno a las actividades cotidianas más temprano, mejor calidad de vida en el primer mes tras la intervención, menor tasa de complicaciones respiratorias y relacionadas con la herida quirúrgica, menor íleo postoperatorio, mayor rapidez en la ingesta oral, menor dolor postoperatorio con menor uso de narcóticos y menor sangrado. Actualmente, muchos grupos ya han publicado los resultados de la implementación del abordaje laparoscópico del CCR en la cirugía de las MH sincrónicas^{191, 192, 464-470}. Merece la pena destacar que otra de las ventajas que posee la laparoscopia es la menor inmunosupresión, menor respuesta inflamatoria y al estrés quirúrgico⁴⁶³ descrita por algunos autores como el grupo español de Lacy et al^{460, 462}. Aunque nuestro estudio no ha sido diseñado a tal efecto, en nuestro centro, las resecciones hepáticas se realizan por laparotomía no así la resección del CCR que salvo las contraindicaciones ya comentadas (ver “Material y Métodos”), por defecto desde 2010 se realizan por laparoscopia³¹⁴⁻³¹⁶. No obstante, algunos autores^{458, 459, 461} han reconocido algunas desventajas relacionadas al procedimiento laparoscópico en el contexto de las MHCCR sincrónicas como son un mayor tiempo quirúrgico, necesidad de curva de aprendizaje y un mayor coste del procedimiento.

Nuestro estudio tampoco ha abordado la aplicabilidad de los principios de la cirugía “fast track” en los pacientes con MHCCR sincrónicas planteada por algunos autores¹⁷⁶.

Se indicó por parte de los oncólogos de nuestro centro significativamente más **QT adyuvante postcolectomía** cuando se utilizó el abordaje clásico respecto al combinado siendo estas diferencias estadísticamente significativas tanto en el análisis univariante (74% *vs* 87.8%, $p=0.049$) como en el análisis multivariante (HR=34.538, IC_{95%}=7.479-159.496; $p<0.001$). Al igual que expone el grupo francés de Turrini et al²⁹⁴ es preocupante que tanto en su serie como en la nuestra, a los pacientes con abordaje secuencial clásico en relación al combinado, se les indicase menos QT adyuvante a la colectomía (en su serie 67% *vs* 89%, $p=0.004$). En base a estos datos, estos pacientes en los que se tiene que realizar aún una hepatectomía están recibiendo un tratamiento subóptimo. Creemos que esta situación obviamente no se justifica porque los oncólogos no estén siguiendo los protocolos vigentes en nuestro centro, sino que posiblemente se deba a otra serie de factores tales como la morbilidad acontecida tras la resección del CCR o la edad avanzada del paciente asociada con un peor estado funcional ECOG-PS (Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status). Otra razón que puede justificar esta situación, puede que sea la de que al realizar un estudio retrospectivo, en la cohorte con abordaje clásico diferido se genere un grupo residual con pronóstico más favorable en base a la propia biología del tumor^{2, 104, 162, 179, 180, 182, 366} (menor número^{171, 172, 181, 195, 197} y menor tamaño de las MH^{171, 172, 182, 195}) y la indicación de adyuvancia sea más limitada. En el futuro tendremos en cuenta este escenario para identificar las verdaderas causas que provocan este déficit de adyuvancia en la cohorte de cirugía secuencial clásica.

Como hemos comentado anteriormente, la resección hepática es el único tratamiento potencialmente curativo de las MHCCR incluso en los pacientes con lesiones sincrónicas ya que, a pesar de que a priori es un factor de mal pronóstico^{286, 366}, la cirugía hepática ofrece mejores cifras de supervivencia que la QT paliativa y en pacientes con lesiones sincrónicas, la supervivencia a 5 años tras la cirugía hepática radical oscila entre el 30% y el 50%^{159-163, 171, 174, 175, 179-182, 197, 199, 291, 295, 296, 315, 390, 393, 411}. En nuestra serie, a pesar de que presenta una cifra de sincronidad elevada (168/302 pacientes, 55.6%) respecto a la de algunas series de la literatura revisada (23%-51%)^{195, 288}, la **supervivencia global actuarial (SG)** a 1, 3 y 5 años fue en el abordaje clásico del 92.6%, 62.1% y 51.7%; en el abordaje combinado del 92.7%, 63.2% y 31.6%; y en el abordaje inverso 92.3%, 61.5% y 25%, respectivamente. En el análisis univariante, se objetivó una mayor supervivencia actuarial a 5 años estadísticamente significativa al comparar el abordaje clásico con el abordaje combinado (51.7% *vs* 31.6%, $p=0.014$) a diferencia de lo publicado por algunos autores^{172-174, 181, 183}.

Hay distintas publicaciones que han comparado la supervivencia a 5 años de pacientes con MH sincrónicas en función de la estrategia quirúrgica simultánea o diferida^{171-174, 179-181, 194, 288, 294} y en algunos de ellos se obtuvieron mejores cifras de supervivencia tras la cirugía diferida^{40, 193, 197}. Nuestros resultados concuerdan con los publicados por estos grupos^{40, 193, 197} si bien ellos justifican las diferencias encontradas respecto a una mayor supervivencia a largo plazo en el abordaje clásico por unos mejores resultados obtenidos a corto plazo respecto del abordaje combinado. Aunque el diseño de nuestro estudio no permite obtener factores pronósticos, recordamos que en nuestro estudio no hubo diferencias significativas a corto plazo (morbimortalidad postoperatoria a 90 días), entre ambos abordajes (morbilidad $p=0.742$ y mortalidad $p=0.362$, respectivamente).

En el estudio publicado por de Santibañes et al¹⁷² en 2002 se describe una supervivencia a 5 años para las resecciones combinadas algo superior a la obtenida en nuestro trabajo (38% *vs* 31.6%) y una SLE a 5 años inferior a la nuestra (9% *vs* 22.5%) pero el grupo argentino¹⁷² excluye de su análisis a los pacientes con enfermedad extrahepática aunque fuese resecable. Yan et al¹⁷⁹ tienen publicados resultados solapables a largo plazo al comparar la cirugía combinada con la diferida (SG a 5 años 36% *vs* 37%, $p=0.900$) a pesar de que como hemos comentado anteriormente, en su estudio los pacientes con esta estrategia presentaron una biología tumoral más desfavorable (más CCR pobremente diferenciados, más bilobaridad y más MH). Sin embargo, en nuestra serie se obtuvo en el abordaje clásico una SG superior a la suya (51.7% *vs* 37%) y una SG parecida en la combinada (31.6% *vs* 36%) a pesar de que en su estudio se excluyeron a los pacientes con amputación abdominoperineal o con enfermedad extrahepática aunque ésta fuese inicialmente resecable. Nuestros resultados también se pueden comparar favorablemente con los

del estudio alemán de Thelen et al¹⁹⁴ que presentaron una SG a 5 años del 32% para resecciones combinadas y del 26% para resecciones diferidas.

Para el grupo francés de Weber et al¹⁸⁰ la SG y la SLE no difirieron en ambos grupos pero debemos hacer varios comentarios respecto a sus resultados. Primero, las SG a 5 años alcanzadas con los dos abordajes (diferido y combinado) aunque no fueron significativamente diferentes, al compararlas con las nuestras sí que fueron ostensiblemente inferiores (en su estudio 22% y 21%, en nuestro estudio 51.7% y 31.6%, respectivamente). En segundo lugar, aunque a priori se pensara que esta diferencia en cuanto a los resultados a largo plazo se debiese a una mejor selección de los pacientes con abordaje combinado en nuestra serie, en nuestro trabajo a diferencia del suyo, no hemos excluído ni a los pacientes con enfermedad extrahepática potencialmente reseccable ni a pacientes con afectación bilobar o con más de 4 MH. Este planteamiento nuevamente entronca con la idea del abordaje agresivo multidisciplinar que cada vez más, se aplica a los pacientes valorados en nuestro hospital.

En la serie del grupo de Yokohama (Tanaka et al¹⁷⁴, 2004) se expuso una SG a 5 años para combinadas del 53% *vs* diferidas 47%. Aunque al igual que nosotros el grupo japonés¹⁷⁴ no consideró como criterio de exclusión la enfermedad extrahepática potencialmente reseccable, su cifra de hepatectomías mayores fue claramente inferior a la de nuestra serie (40.8% *vs* 13%) por lo que sus pacientes pudieron tener MHCCR con una agresividad biológica tumoral inferior a la de nuestra cohorte. En el metaanálisis realizado por Chen et al³⁶⁶ en 2011, tampoco se encontraron diferencias significativas en cuanto a SG y SLE en los 14 estudios analizados.

Respecto a la **supervivencia libre de enfermedad (SLE)** a 1, 3 y 5 años, en el abordaje clásico fue del 72.2%, 36.6% y 29.8%; en el combinado 66.1%, 45.1% y 22.5%; y en el inverso 50%, 30% y 20%, respectivamente. En 2010, el grupo de Santibañes et al¹⁹⁹ tiene publicadas cifras superponibles a las nuestras tanto en SG a 5 años (36.1% *vs* 31.6%) como en SLE a 5 años (27.9% *vs* 22.5%). A diferencia de algunos grupos^{174, 195, 197}, no hemos observado una mayor recurrencia en la resección sincrónica respecto al grupo de cirugía diferida (29.8% *vs* 22.5%, $p=0.283$). Resultados similares tuvo el grupo de la Clínica Mayo (Chua et al¹⁸¹, 2004) si bien su estudio tampoco mostró diferencias en cuanto a la supervivencia global.

En el estudio del grupo del Paul Brousse (de Haas al¹⁹⁷, 2010), la realización de cirugía simultánea se asoció a un mayor riesgo de recurrencia a 3 años (85.5% *vs* 63.6%) posiblemente relacionado de nuevo con hecho de haber recibido menos QT neoadyuvante que los de pacientes de cirugía secuencial clásica y porque en este último grupo se descartaron para la intervención

quirúrgica pacientes con rápida progresión tumoral tras el CCR. Adicionalmente, este grupo¹⁹⁷ consideró en el contexto de una cirugía sincrónica la realización en todos los casos de una hepatectomía menor. En la misma línea que el grupo del Paul Brousse¹⁹⁷ se encuentra el grupo japonés de Kaibori et al²⁹⁵, para los que la cirugía combinada fue uno de los tres factores de mal pronóstico independientes en el análisis multivariante de SLE junto con la transfusión y el margen invadido en la hepatectomía. Kaibori et al²⁹⁵ y Tanaka et al¹⁷⁴ aconsejan una resección diferida en presencia de CCR mucinoso o histológicamente pobremente diferenciado y proponen administrar neoadyuvancia con el objetivo de disminuir al máximo el riesgo de recurrencia tumoral en el remanente hepático.

Como podemos observar, nuestros resultados indican que a pesar de que entre el abordaje clásico y combinado no hubo diferencias en la SLE a 5 años (29.8% *vs* 22.5%, $p=0.283$), sí que las hubo en la SG a 5 años (51.7% *vs* 31.6%, $p=0.014$). Debemos hacer varias consideraciones al respecto. Primero, los resultados del presente estudio están en la línea de lo publicado en la revisión de Reddy et al²⁸⁶ y es que muchos estudios han publicado que la influencia del intervalo libre de enfermedad sobre la supervivencia es limitada y ya no actúa como factor pronóstico. Segundo, aunque la recurrencia de la enfermedad no difiera entre ambos abordajes, posiblemente el tipo de recidivas en el abordaje clásico sean más favorables y más subsidiarias de tratamiento con rehepatectomías^{9, 10, 210-243}, RF^{9-15, 80, 398, 399, 471-473} o resección de la EHD^{20, 23, 50, 71, 210, 245-261} (por ejemplo metástasis pulmonares solitarias), mientras que en el abordaje combinado haya una cifra superior de EHD no operable y difícil de tratar como por ejemplo carcinomatosis peritoneal, metástasis óseas, etc. La posibilidad de que el tipo de abordaje y los resultados a largo plazo estén afectados por una causa común subyacente (como por ejemplo la expresión de una enfermedad tumoral más avanzada con una biología tumoral más desfavorable^{104, 162, 179, 180, 366} con mayor número^{171, 172, 181, 195, 197} y mayor tamaño de las MH^{171, 172, 182, 195} en el abordaje combinado), hace necesario analizar a un mayor número de pacientes y con un seguimiento más prolongado del que hemos realizado en nuestra serie. Tercero, si recordamos lo expuesto con anterioridad, una de las desventajas del abordaje combinado respecto del diferido era la incapacidad para seleccionar “buenos candidatos” para la resección hepática y evitar que la enfermedad hepática progrese rápidamente tras la cirugía, dado que la QT neoadyuvante a la cirugía de las MH permitiría eliminar focos de micrometástasis y disminuir recurrencias^{10, 156, 159-163, 176, 178, 290}. Cuarto, en este sentido, hemos encontrado más uso de neoadyuvancia en el abordaje clásico (74% *vs* 42.9%, $p<0.001$) posiblemente relacionado con que se realizaron también más hepatectomías mayores 70% *vs* 40.8%, $p=0.001$). En el futuro, tendremos que esclarecer si nos hemos equivocado al indicar cirugía combinada de entrada en pacientes que consideramos a priori con una biología tumoral

más favorable y una enfermedad menos extendida que los del abordaje clásico, dado que esta actitud puede haber influido sobre la diferencia en la SG a 5 años entre estos dos abordajes (51.7% *vs* 31.6%, $p=0.014$). Quinto, en un futuro con la aparición en la bibliografía de estudios prospectivos aleatorizados, posiblemente podremos llegar a aclarar la verdadera relación entre el tipo de abordaje, la recurrencia y la supervivencia tras la cirugía en los pacientes con MHCCR sincrónicas.

Desde un punto de vista técnico, en nuestra serie no obtuvimos diferencias en cuanto a la radicalidad de la cirugía o número de **resecciones R0/R1** al comparar la estrategia secuencial-clásica y combinada (19% *vs* 22.4%, $p=0.622$). Pawlik et al⁵⁹ en 2005 mostraron que con margen de resección negativo mínimo de 1 mm, a distancias de 1-4 mm, 5-9 mm. o más de 1 cm. se obtenían cifras de supervivencia y recurrencia similares. Posteriormente otros autores (Martí et al²¹, 2010; Vandeweyer et al³³⁰, 2009; Bodingbauer et al⁴⁷⁴, 2007; Welsh et al³³¹, 2008), también han determinado como margen negativo la distancia mínima de 1 mm, por lo que nosotros hemos tomado también como referencia esta cifra. En nuestra serie, la resección R1 en ambas estrategias es inferior a la descrita por otros autores^{8, 21, 332}, superponible a otras series (24% de de Haas et al⁴⁷⁵, 25.6% de Vandeweyer et al³³⁰, 24.4% de Bodingbauer et al⁴⁷⁴) y superior a la aportada por otros centros (8.1% de Pawlik et al⁵⁹, 8.7% de Konopke et al⁴⁷⁶, 8.8% de Welsh et al³³¹). No obstante, estos estudios también analizan conjuntamente metástasis metacrónicas en sus series lo que hace que nuestras cifras tengan aún más valor.

Nuestros resultados en cuanto a la ausencia de significación estadística al comparar el número de resecciones R0/R1 en la estrategia secuencial-clásica y combinada ($p=0.622$), divergen de los de Turrini et al²⁹⁴ para los que las resecciones R0 fueron significativamente más frecuentes en el abordaje combinado respecto del secuencial clásico traduciéndose en una menor recurrencia tumoral. Para el grupo alemán de Thelen et al¹⁹⁴ la resección R1-2 fue un factor de mal pronóstico independiente en la cohorte de la cirugía diferida, aunque no hubo ningún factor de mal pronóstico independiente en la cohorte de la cirugía combinada¹⁹⁴. Para Sugawara et al⁴¹¹ el margen de resección fue el único factor de mal pronóstico en las MHCCR sincrónicas mientras que en su serie ninguna variable clinicopatológica asociada al CCR se comportó como un factor de mal pronóstico en el análisis multivariante. Para Fujita et al¹⁷⁵ en su serie con 97 pacientes con MH sincrónicas el margen invadido en la hepatectomía fue junto con la invasión ganglionar del CCR los factores de mal pronóstico. En este contexto, Minagawa et al²⁸⁸ considera que los factores asociados a la hepatectomía son insuficientes para realizar una indicación respecto al tipo de abordaje a parte de que como ya hemos expuesto anteriormente estos factores solo se obtienen a

posteriori tras la cirugía. Por el contrario, el grupo de Santibañes et al¹⁹⁹ no observó diferencias en cuanto a la supervivencia de sus 185 pacientes con resecciones combinadas incluso cuando el margen de la hepatectomía estuvo por debajo de 1 cm.

Las diferencias observadas entre la supervivencia y la recurrencia entre ambos abordajes, confirman en cierta forma la importancia de la QT neo y adyuvante en estas estrategias. Los resultados aceptables desde un punto de vista oncológico incluyendo pacientes con resecciones R1^{331, 475} que en nuestra serie no mostraron diferencias significativas, están en la línea de justificar un manejo agresivo en los pacientes con MH sincrónicas combinando la QT perioperatoria^{157, 372-394, 423, 424, 426-434, 477} con resección de la enfermedad extrahepática (EHD) o con rehepatectomías cuando sea posible¹⁵².

El 50-70% de los pacientes intervenidos presentarán recidiva de la enfermedad en el remanente hepático o en otras localizaciones^{9, 24, 40, 45, 294}. Durante el periodo de seguimiento, fue preciso la **resección de enfermedad extrahepática** (sincrónica o metacrónica a las lesiones hepáticas) en el 32.5% de los supervivientes (25/77 pacientes con enfermedad extrahepática). Estos casos se dieron en el 31.5% de los pacientes en los que se había realizado un abordaje clásico, 26.7% cirugía combinada y en el 50% de los pacientes subsidiarios de cirugía inversa. Los datos de diferentes estudios sobre pacientes con MHCCR y enfermedad extrahepática (EHD) establecían clásicamente que este grupo de pacientes tenía mal pronóstico y tradicionalmente se ha considerado una contraindicación para la resección hepática^{9, 21, 45, 210, 245, 338, 356, 478, 479}. Estudios más recientes, como resultado de los avances en la técnica quirúrgica, mejores pruebas de imagen y mayor efectividad de los tratamientos con QT, han demostrado que la resección de la EHD se relaciona con mayor supervivencia a largo plazo y puede ser potencialmente curativa^{210, 245, 249, 252, 258, 259, 262, 264, 356}. La EHD reseccable detectada preoperatoriamente, que en la serie de Fong et al⁴⁵ era una contraindicación para la resección hepática, para nosotros y otros autores^{8, 210, 262, 480} no contraindica la cirugía siempre que, tanto la enfermedad hepática como la extrahepática, sean subsidiarias de resección R0.

De forma paralela, durante el periodo de seguimiento, en el grupo de **recidiva hepática** fue factible realizar una rehepatectomía en el 42.7% de los casos (32/75 pacientes con recidiva hepática), en el abordaje clásico el 42% de los casos, abordaje combinado 38.9% e inverso en el 57.1% (no obstante, esta última cifra está algo distorsionada al ser tan solo cuatro pacientes los que tuvieron rehepatectomía en el grupo inverso). En el estudio de Vassiliou et al²⁸⁷ y en la revisión de Hillingsø et al¹⁷⁶ se comenta la aceptable supervivencia a 5 años tras primeras^{231, 233, 239, 240, 243, 352} y segundas rehepatectomías²³⁰ publicadas por algunos autores. En este sentido, nuestro trabajo no

reveló diferencias significativas entre los grupos analizados respecto a la resección de la enfermedad extrahepática ($p=0.720$, $p=0.302$, $p=0.263$) o a la resección de la recidiva hepática de la enfermedad ($p=0.818$, $p=0.450$, $p=0.409$) por lo que una vez más queda patente el que se intentó un abordaje agresivo también en este sentido de los pacientes con MHCCR sincrónicas con recurrencia de la enfermedad dentro o fuera del hígado.

Uno de los principales hallazgos de nuestro estudio, se basa en que en pacientes seleccionados con peor pronóstico a priori (CCR en estadio IV) la **morbimortalidad postoperatoria** no difirió significativamente en función de si la cirugía es sincrónica o diferida y a corto plazo el abordaje en un tiempo quirúrgico es comparable a la cirugía diferida^{180, 181, 183, 197, 287}. Dado que ambos abordajes no presentaron diferencias a corto plazo (morbimortalidad postoperatoria a 90 días), nuestros resultados ratifican al abordaje combinado como una técnica factible y segura.

En nuestra serie de pacientes con MHCCR sincrónicas sometidos a resección secuencial clásica (diferida) y combinada, los resultados de **SG a 5 años** han estado comprendidos entre el 25% y el 51.7% y la **SLE a 5 años** del 20% al 29.8%, lo que puede compararse de forma positiva con las series de pacientes de otros centros de referencia de cirugía hepática^{159-163, 174, 175, 179-181, 194, 390, 393, 411}. Estas cifras, justifican en la actualidad un abordaje quirúrgico agresivo en nuestros pacientes con MHCCR⁷⁴.

No obstante, queremos hacer hincapié en una serie de consideraciones. Primero, el diseño de nuestro estudio no permite la identificación de perfiles de pacientes basados en factores pronósticos clínicos y patológicos que podrían beneficiarse de un tipo de abordaje u otro. Segundo, nos vemos en la obligación en un futuro de buscar explicaciones a través de esos factores pronósticos de por qué los pacientes con cirugía sincrónica tienen una SG a 5 años significativamente inferior a la de la cirugía secuencial clásica (51.7% *vs* 31.6%, $p=0.014$). Tercero, la edad y la comorbilidad mensurada a través del estado funcional del paciente, la localización y el tipo de cirugía que se va a realizar sobre el tumor colorrectal primario, la extensión y la complejidad de la hepatectomía, el confort para el paciente^{10, 156, 159-163, 176, 178}, la mejoría de la respuesta del sistema inmune evitando una nueva inmunodepresión postoperatoria con la cirugía hepática^{10, 156, 159-163, 176, 178}, la prevención del crecimiento del CCR y de las MH con una instauración rápida de QT adyuvante²³, y la implicación del propio paciente en la decisión final, son otros factores que también debe de valorar nuestro equipo multidisciplinar para la indicación de la cirugía sincrónica. Cuarto, son varios los factores que han contribuido a mejorar la seguridad de las resecciones hepáticas^{3, 6, 7, 10-13, 15, 17, 18, 21, 22, 28-30, 74, 161, 162, 196, 286}, pensamos que están íntimamente

relacionados con varios hechos, algunos de ellos difíciles de contrastar a través del diseño de nuestro estudio: mejor selección de los pacientes; mejora de las técnicas radiológicas, quirúrgicas y anestésicas; mejores cuidados perioperatorios de los pacientes y centralización de los pacientes. A pesar de ello, tendremos también que encontrar por qué los pacientes con cirugía sincrónica tienen una mortalidad del 8.2%, superior al 5%^{5, 24, 38-54, 295} recomendado en la bibliografía.

V.2.2.- Abordaje inverso *versus* abordaje clásico y *versus* abordaje combinado

En muchos pacientes con factores de mal pronóstico (MH sincrónicas, bilobares, múltiples, de gran tamaño o con cáncer de recto-CR localmente avanzado) el programa terapéutico clásico de abordar inicialmente de forma sistemática el tumor primario retrasa el tratamiento de la enfermedad metastásica y, en muchas ocasiones, se acompaña de un crecimiento de las MH que es lo que determina realmente el pronóstico vital de estos pacientes^{9, 163, 200-206, 293}. Un paso más en la neoadyuvancia de pacientes con CCR asintomático y MH sincrónicas inicialmente descrito por el grupo de Ginebra de Mentha et al²⁰¹, es la cirugía secuencial inversa (CSI o Reverse Approach o Liver First Approach)^{163, 200-207, 293, 297-299}. Esta estrategia considera el tratamiento inmediato de las MH, que es el factor que condiciona el pronóstico vital en este grupo de pacientes de alto riesgo con enfermedad avanzada. Este planteamiento terapéutico se basa en la intervención inicial sobre las MH (generalmente tras 3-6 ciclos de QT neoadyuvante) y en segundo lugar sobre el CCR primario. De esta forma ni la administración de QT ni la cirugía hepática se demoran por el tratamiento quirúrgico del tumor primario^{163, 200-204}.

Los últimos **progresos de la QT neoadyuvante** han cuestionado la actitud de intervenir en determinadas situaciones el CCR primario asintomático por las siguientes razones^{55, 156, 159-163, 200-207, 293, 297-299, 364}: el pronóstico está determinado por las metástasis a distancia más que por el CCR y la QT no solo es efectiva sobre las MH, sino también sobre el CCR; en la historia natural del estadio IV del cáncer CCR en pacientes asintomáticos, la probabilidad de desarrollar complicaciones o síntomas derivados del tumor primario es baja⁴⁸¹, en torno al 2-10%^{167, 168, 481}, y la colocación de prótesis o stents en caso del CC y de quimiorradiación en caso del CR, disminuye de manera considerable la necesidad de tratamiento quirúrgico en estas complicaciones, permitiendo además la continuación del tratamiento quimioterápico¹⁶⁹; y las medianas de supervivencia en los pacientes con MHCCR sincrónicas inicialmente irresecables, sean operados o no del CCR, son similares, de modo que si el CCR es asintomático, el paciente no obtiene ningún beneficio ni en supervivencia ni en calidad de vida con una cirugía de inicio sobre el tumor primario (Benoist et al¹⁶⁶, 2005).

Al igual que en los estudios del grupo de Mentha et al^{200, 201} y que el del grupo holandés de Rotterdam (Verhoef et al²⁰², 2009), nuestro grupo tiene la misma política de indicar neoadyuvancia en todos los pacientes en los que se propone esta estrategia y prueba de ello ha sido que la administración de QT neoadyuvante fue significativamente mayor en este abordaje que en los otros dos (100% de la CSI *vs* 74% de la clásica, $p=0.010$; y 100% de la CSI *vs* 42.9% de la

combinada, $p < 0.001$). Nuestro grupo multidisciplinar también tiene la misma política que el grupo de Ginebra^{200, 201} o que el grupo holandés²⁰², en cuanto a que reevalúa cada 3-6 ciclos la posibilidad de hepatectomía (incluyendo TOP y hepatectomías en dos tiempos^{105, 140-151, 153, 154}). De acuerdo con otros autores^{163, 200-207, 297-299}, consideramos que la CSI presenta varias ventajas respecto a otras estrategias en relación a la neoadyuvancia como por ejemplo que permite la selección de pacientes con buena respuesta a la QT (“test de quimiosensibilidad”) y biología tumoral favorable en los que se puede plantear un tratamiento con intención curativa, y evita la progresión de las MH que puede ocurrir en caso de tratar inicialmente el CCR, y que demoraría la instauración terapéutica de la enfermedad metastática (QT y hepatectomía). Dada la importancia de la neoadyuvancia en esta estrategia, incluso autores como da Rosa et al²⁰⁶ o Jegatheeswaran et al²⁹⁷, han sugerido cambiar el nombre de esta estrategia de “liver first approach” a “chemotherapy first approach”.

El grupo de Mentha et al²⁰¹ desarrolló en 2006 el estudio inicial que definió esta estrategia terapéutica sobre 20 pacientes con MHCCR sincrónicas y CCR no complicado (9 con CC y 11 con CR). Los criterios de selección fueron: pacientes menores de 70 años, ≥ 2 MH, ≥ 2 segmentos libres, ≤ 3 metástasis pulmonares sin EHD adicional y $PS < 2$. Posteriormente autores como Mortenson et al⁴⁸² describieron en 2008 la resección de las MH sincrónicas en 26 pacientes siguiendo esta estrategia inversa.

El grupo de Verhoef et al²⁰², planteó en 2009 un estudio sobre la CSI en 23 pacientes con MH sincrónicas pero exclusivamente con CR localmente avanzado. Como hemos comentado anteriormente, desde nuestro punto de vista la CSI es especialmente útil en los pacientes con MHCCR sincrónicas inicialmente irresecables que responden a la QT dado que Benoist et al¹⁶⁶ observaron que el abordaje del CCR con MH irresecables, no consigue mejores cifras de supervivencia que la administración de QT paliativa. Además, al igual que Van der Pool et al⁴¹³, nuestro grupo³⁴ considera que en pacientes con factores de mal pronóstico como MH sincrónicas, bilobares y sobre todo con CR localmente avanzado asintomático, la CSI tiene una indicación aún más específica^{202, 203, 205, 206, 299}. Este hecho se ha materializado en nuestro trabajo, dado que al comparar la cirugía secuencial inversa con las otras dos estrategias, pudimos evidenciar que se indicó más frecuentemente en casos de localización rectal (47.4% *vs* 20% *vs* 16.3%, $p = 0.011$ y $p = 0.008$, respectivamente). Además, este abordaje inverso presenta otras ventajas adicionales respecto al programa terapéutico clásico como por ejemplo que esta estrategia permite además la administración neoadyuvante de QT y RT^{34, 202, 413} antes del abordaje de la cirugía pélvica^{163, 200-207, 293, 297-299, 364}.

De acuerdo con la mayoría de los grupos, nuestro equipo multidisciplinar tiene la política de considerar que el tumor primario debe ser asintomático (sin sangrado, sin perforación y sin oclusión) y si el CCR comienza a dar síntomas que no remiten tras la administración de QT y/o RT, se debe abandonar esta estrategia (no obstante, el uso de stents en situaciones de oclusión, puede permitir la continuación de la CSI)^{159-163, 200-207, 297-299}. En este sentido, estamos de acuerdo con el grupo de Mentha et al²⁰¹ en no indicar esta cirugía en casos de CR T4 por el riesgo de oclusión y de demora en el tratamiento neoadyuvante con quimiorradiación^{34, 202}.

De igual modo a como ha sucedido respecto a la localización del CCR primario, en nuestro estudio respecto a la **distribución de las MH**, hemos podido comprobar que al comparar la CSI con las otras dos estrategias, se indicó significativamente más frecuentemente en casos de localización bilobar (78.9% vs 50%, p=0.020; y 78.9% vs 40.8%, p=0.005, respectivamente). Como hemos visto anteriormente, en muchas series^{8, 40, 41, 44, 45, 104}, las MH bilobares conllevan peor pronóstico por lo que los diferentes grupos hemos intentado enfocar a estos pacientes hacia un abordaje no combinado (que no implicase la resección conjunta de las MH y del CCR primario), ya fuese cirugía clásica diferida o inversa.

Esta biología tumoral más desfavorable^{104, 162, 179, 180, 366} de los pacientes con CSI respecto del abordaje combinado, ha quedado también patente en nuestro trabajo donde presentaron mayor número de **hepatectomías mayores** incluyendo ALPPS^{132, 133, 135-139, 409, 410} (73.7% vs 40.8%, p=0.015). No obstante, no hubo diferencias entre la CSI y el abordaje clásico en el número de hepatectomías mayores (73.7% vs 70%, p=0.747). Estas diferencias entran dentro de lo esperable dado que como hemos podido comprobar anteriormente, en nuestro grupo multidisciplinar la realización de una hepatectomía mayor se correlacionó más frecuentemente con una cirugía separada en el tiempo (ya fuese secuencial clásica, ya fuese secuencial inversa) que con una cirugía en un solo tiempo (combinada)^{40, 171, 194}.

Desde un punto de vista técnico, en nuestra serie no obtuvimos diferencias en cuanto a la radicalidad de la cirugía o número de **resecciones R0/R1** al comparar la estrategia combinada con la secuencial inversa (p=0.105). Como veremos posteriormente, una de las razones que puede explicar el que no haya habido diferencias entre el abordaje combinado y el inverso, han sido las hepatectomías en dos tiempos que se han realizado entre ambos abordajes. Para nuestro grupo, la hepatectomía en dos tiempos^{105, 140-151, 153, 154}, se puede considerar un reflejo de una enfermedad hepática diseminada y en consecuencia de una cirugía técnicamente más compleja y con menores opciones de conseguir una R0²². En nuestro trabajo, la cirugía combinada asociada al primer tiempo de una hepatectomía en dos tiempos (incluyendo In situ splitting-ALPPS^{132, 133, 134-139, 409, 410})

se llevó a cabo en el 12.2% de los pacientes con abordaje combinado (6/49 pacientes) y la CSI en el contexto de una hepatectomía en dos tiempos sin resección del tumor primario^{200-203, 205, 206, 299} en el 15.8% (3/19 pacientes), reservando esta última opción principalmente para casos de ALPPS.

Nuestro porcentaje de resecciones R1 (42.1%) es similar al de da Rosa et al²⁰⁶ (43.3%), a pesar de que en su trabajo la cifra de hepatectomías mayores fue inferior a la nuestra (56.7 % vs 73.7%). Sin embargo, nuestra tasa de resecciones R1 contrasta con la de Brouquet et al²⁰⁵ (15%), Verhoef et al²⁰² (5%) y de Jong et al²⁰³ (4.8%), pero en estos dos últimos estudios^{202, 203} hubo menor localización bilobar de las MH (52.2%²⁰² vs 55.5%²⁰³ vs 78.9% de la presente serie), lo que pudo sesgar la comparación de los resultados. En este sentido, con la ampliación de los criterios de resección, la presencia bilobar según algunos autores^{10, 12, 22} puede ser la expresión de una enfermedad hepática más diseminada y en consecuencia derivar en una cirugía técnicamente más compleja que dificulte conseguir resección R0.

Nuestros resultados también divergen de las resecciones R1 de Mentha et al²⁰¹ en 2006 (4/20 pacientes, 20%) y en 2008²⁰⁰ (30/35 pacientes, 14.3%). En su artículo de 2006²⁰¹, incluyeron en el análisis de los resultados de la CSI, a tres pacientes que tuvieron cirugía combinada y en su artículo de 2008²⁰⁰ siete pacientes, todos ellos con CC, por lo que este problema metodológico pudo sesgar sus buenos resultados. No obstante, como ya veremos posteriormente, respecto de su serie de 2008²⁰⁰ nuestra SG a 5 años fue muy similar (30%²⁰⁰ vs 25%).

No obstante, en nuestro trabajo sí que se encontraron diferencias significativas al comparar el abordaje clásico con el inverso (19% vs 42.1%, $p=0.027$). Aunque no hubo diferencias respecto al abordaje clásico en el número de hepatectomías mayores (73.7% vs 70%, $p=0.747$), desde nuestro punto de vista y del de da Rosa et al²⁰⁶, dentro del contexto de pacientes con MH sincrónicas con el CCR primario, las diferencias evidenciadas respecto a la neoadyuvancia, bilateralidad de las MH y resecciones en dos tiempos (incluyendo ALPPS^{132-139, 409, 410}), también son la expresión de una enfermedad avanzada y todas ellas están relacionadas con una cirugía técnicamente más exigente. Esta cirugía más compleja incluye como hemos comentado, un detrimento en las posibilidades de conseguir resecciones R0, basadas en la propia ampliación de criterios de reseccabilidad²².

De forma similar el grupo del Paul Brousse (de Haas et al⁴⁷⁵, 2009), considerando como margen positivo la presencia de tumor a menos de 1 mm. del borde de resección, ha publicado resultados que indican que, a pesar de una mayor tasa de recurrencia de las resecciones R1, la supervivencia es similar a la de la resección R0 siempre que se administre QT adyuvante a la

hepatectomía. No obstante, otros autores^{23, 179, 181} incluido el propio de Haas et al¹⁹⁷, en su análisis de la base de datos multicéntrica de LiverMetSurvey^{®78} también muestran mayor recurrencia en el grupo de pacientes sometidos a cirugía sincrónica. Tanto de Haas et al⁴⁷⁵ como Bodingbauer et al⁴⁷⁴ observaron que un margen de resección positivo se asoció con un mayor riesgo de recurrencia intrahepática pero no en el margen quirúrgico de resección. Salvo excepciones, nuestro centro tiene la misma política que el grupo francés y se administra QT adyuvante a los pacientes con resección R1. Aunque en nuestra serie no hay ningún paciente con resección R2, no hemos excluido de nuestro estudio a los pacientes con tratamiento local adicional y presencia de enfermedad extrahepática potencialmente resecable como sí realizó el grupo del hospital Paul Brousse, lo que hace que nuestros resultados tengan un mayor valor. Incluso con la existencia de tratamiento quimioterápico efectivo^{76, 213}, la obtención de un margen de resección negativo R0 en los pacientes con MHCCR sincrónicas sigue siendo el objetivo primordial de todos los grupos incluido el nuestro. En el futuro con una muestra más amplia de pacientes podremos determinar la verdadera influencia de la QT neoadyuvante y adyuvante sobre los esperanzadores resultados obtenidos tras resecciones con margen microscópicamente invadido tanto en resecciones metacrónicas como sincrónicas y que nuestro grupo ya ha publicado recientemente²⁸⁻³⁰.

Otro aspecto de carácter técnico analizado por diferentes autores^{77, 333, 474-476} es el de que la resección hepática se lleva a cabo utilizando un elemento de disección (bisturí ultrasónico Cavitron[®] CUSA^{7, 320, 321} Excel[™] 36 KHz Prim[®] S.A. Valleylab[®]) y un sistema de coagulación monopolar^{7, 320, 321} (Tissuelink Disecting[®] Sealer Simply Medical[®] Inc.) o bipolar^{7, 320, 321} (Aquamantys[®] System Bipolar Sealers Transcollation[®] Technology Medtronic[®] Inc.) que volatiliza y coagula el tejido hepático adyacente a las MH durante la transección²⁰ y brinda un margen complementario¹⁹⁹ sobre la superficie de sección de 1-2 mm. según algunos grupos (de Haas et al⁴⁷⁵) y de 5 mm. según otros autores (Bodingbauer et al⁴⁷⁴).

Nuestra serie presentó en la cohorte de CSI una **morbilidad** del 42.1% y una **mortalidad** del 15.8%, respectivamente. Este abordaje terapéutico, para Marín-Hargreaves et al¹⁶³ enlaza con la disyuntiva de que en estos pacientes con hígados deteriorados por la QT neoadyuvante (que hacen el estudio por ecografía intraoperatoria de las MH particularmente sutil y la cirugía más compleja), es fundamental minimizar la morbimortalidad. Para algunos autores^{163, 200-207, 297-299}, respecto a la resección sincrónica de las MH y del CCR, el abordaje inverso con los dos tiempos quirúrgicos por separado, puede presentar cierta ventaja respecto a la morbimortalidad de una cirugía en un solo tiempo. En el primer estudio de 2006 de Mentha et al²⁰¹ la morbilidad fue del 19% y la mortalidad del 0% a pesar de que hubo un 81% de hepatectomías mayores. En el estudio que publicaron en 2008²⁰⁰ la morbilidad fue del 20%, la mortalidad fue nula (excluyendo un paciente que falleció por complicaciones sépticas durante la QT adyuvante a la resección del CCR).

En el estudio de la MD Anderson Cancer Center (Brouquet et al²⁰⁵, 2010) con un diseño muy similar a nuestro trabajo, se compararon 156 pacientes con MHCCR sincrónicas divididos en tres grupos (estrategia clásica en 72 pacientes, combinada en 43 pacientes e inversa en 27 pacientes). En el grupo de la CSI se observaron más MH (4 MH por paciente), más CR (70.4%) y la realización de más hepatectomías mayores (89%) que los otros abordajes pero sin diferencias en morbilidad (31%), ni en mortalidad (4%). Los autores concluyeron también que la CSI es una estrategia a tener en cuenta en los pacientes con MHCCR y CCR asintomático, sobre todo en pacientes con CR. No obstante, en lo que respecta a la morbilidad de la CSI, aunque este grupo utiliza al igual que el nuestro la clasificación de Clavien y Dindo³²², en su 31% de morbilidad no incluye la transfusión, considerada como grado II en dicha clasificación³²², por lo que si la incluyesen, su morbilidad aumentaría hasta el 51.8% (cifra superior a nuestro 42.1% de morbilidad en el abordaje inverso). Recientemente, en un estudio sobre 35 pacientes de dos centros hospitalarios ingleses (da Rosa et al²⁰⁶, 2013), de los 25 pacientes en los que se completó el abordaje inverso, la mortalidad fue nula tras la hepatectomía y la morbilidad al utilizar metodológicamente la clasificación de Clavien y Dindo³²², fue solapable a la nuestra (40% *vs* 42.1%).

A pesar de que el grupo holandés de Rotterdam (Verhoef et al²⁰², 2009), planteó un estudio sobre la CSI con MH sincrónicas exclusivamente con CR localmente avanzado y la edad media de los pacientes fue solapable a la de nuestra serie (58 años *vs* 59.9 años), hubo una menor localización bilobar de las MH (52.2% *vs* 78.9%) y un menor seguimiento de los pacientes en su serie (18 meses *vs* 45.8 meses), lo que puede haber sesgado la comparación de los resultados de su trabajo (9% de morbilidad y 0% de mortalidad) y el nuestro. En esta publicación, los autores²⁰² no

expusieron sus cifras a largo plazo, pero posteriormente este grupo publicó otro estudio en 2010⁴¹³ con un seguimiento más largo sobre una cohorte de 20 pacientes en los que se pudo completar el abordaje inverso de su primera publicación²⁰². El grupo holandés de Maastricht (de Jong et al²⁰³, 2011) publicó los resultados de un estudio sobre 22 pacientes en los que plantearon CSI. El 86.4% tuvo CR y en el 100% de los casos se realizaron hepatectomías mayores. La morbilidad de la serie fue del 27.3% y la mortalidad fue nula tras la hepatectomía. No obstante, tras la resección del CCR la morbilidad aumentó hasta el 44.4% y la mortalidad hasta un 5.6%. En la publicación de Jong et al²⁰³ la morbilidad fue del 27.3% y no tuvieron mortalidad postoperatoria pero a pesar de que en su serie²⁰³ hubo más casos de localización rectal, también hubo una menor localización bilobar de las MH respecto de la nuestra (55.5% *vs* 78.9%), lo que pudo justificar las diferencias encontradas entre los dos estudios.

En nuestra serie, no hemos encontrado diferencias en cuanto a la morbilidad al comparar la CSI con la cirugía secuencial clásica (42.1% *vs* 34%, $p=0.498$) y con la combinada (42.1% *vs* 36.7%, $p=0.683$). En relación a la mortalidad postoperatoria, en nuestro trabajo al comparar la cirugía secuencial inversa con la cirugía clásica y la combinada, pudimos evidenciar que hubo una mortalidad mayor (15.8% *vs* 2%, $p=0.002$; y 15.8% *vs* 8.2%, $p=0.049$, respectivamente). Nuestros resultados se contraponen a los de Brouquet et al²⁰⁵, para los que los tres abordajes no presentaron diferencias ni en morbilidad (37%), ni en mortalidad (4%). Respecto del abordaje clásico, las diferencias significativas en cuanto a un mayor número de complicaciones mayores (grado IV de la clasificación de Clavien y Dindo³²²) en la CSI (36.8% *vs* 20%, $p=0.049$), pueden haber justificado entre otras cosas esa mayor mortalidad. En este sentido, tal y como apunta el grupo del Paul Brousse²², las complicaciones mayores están íntimamente relacionadas con la mortalidad, y así se ha demostrado en nuestra serie ($p<0.001$, datos no mostrados).

Pero quizás, una de las explicaciones más importantes la encontremos en el hecho de que en nuestra serie todos los pacientes con CSI llevaron neoadyuvancia^{55, 156, 159-163, 200-207, 297-299}. Como se ha comentado anteriormente, la administración de QT neoadyuvante fue significativamente mayor en la CSI que en las otras dos cohortes (100% de la CSI *vs* 74% de la clásica, $p=0.010$; y 100% de la CSI *vs* 42.9% de la combinada, $p<0.001$). El hecho de si las anomalías en el parénquima hepático no tumoral provocadas por la neoadyuvancia influyen de forma negativa sobre la morbimortalidad tras la resección, para algunos grupos como el del Paul Brousse²² o el de la MD Anderson³⁰⁰ continúa siendo controvertido^{22, 387} y en un futuro tendremos que estudiar con una muestra más amplia de pacientes si la QT basada en oxaliplatino relacionada para algunos autores con alteraciones sinusoidales^{22, 27, 483}, la QT basada en irinotecan relacionada con esteatohepatitis²⁰,

^{22, 27, 300}, así como el uso creciente de terapias diana con fármacos antiangiogénicos^{423, 484} pueden estar relacionadas con la morbilidad en los pacientes con cirugía secuencial inversa (Mentha et al²⁰⁰, Randuz et al³⁶⁴, Lam et al²⁹⁸).

El grupo suizo de Ginebra, publicó en 2008²⁰⁰ los resultados de esta estrategia sobre 35 pacientes, solo que en este caso se añadieron al tratamiento quimioterápico las terapias diana y agentes biológicos (cetuximab y bevacizumab). Del mismo modo, ni el grupo de Verhoef et al²⁰² ni el de Brouquet et al²⁰⁵, ni el de Jong et al²⁰³, ni el nuestro, excluimos del análisis a los pacientes con abordaje inverso que recibieron como neoadyuvancia citotóxicos, antiangiogénicos y terapias diana, lo que también pudo sesgar la comparación de morbilidad con el primer trabajo del grupo suizo (Mentha et al²⁰¹, 2006) o con el multicéntrico del Paul Brousse (Andres et al²⁹⁹, 2012). Además, el porcentaje de pacientes tratados con terapias diana en nuestra serie fue solapable al de Brouquet et al²⁰⁵ (80%), pero fue superior a los de Verhoef et al²⁰² (34.7%) y de Jong et al²⁰³ (45%). De hecho, en lo que se refiere a neoadyuvancia, el tratamiento con terapias diana o agentes biológicos fue significativamente más frecuente en el grupo de cirugía inversa que en el grupo de cirugía clásica y combinada (84.2% vs 43%, p=0.001 y 84.2% vs 25%, p<0.001, respectivamente; datos no mostrados).

De los pacientes fallecidos (grado V de la clasificación de Clavien y Dindo³²²) (9/168 pacientes, 5.3%), dos fueron por cirugía secuencial clásica-diferida (2%), cuatro fueron por cirugía simultánea-combinada (8.2%) y tres por cirugía secuencial inversa (15.8%). Para algunos grupos^{159-163, 200-204, 206, 207, 297-299}, la cirugía hepática presenta menor índice de complicaciones que la del CCR en estadio IV, pero si éstas se presentan, se retrasaría la cirugía del CCR con lo que el tumor primario podría progresar (se presenten o no complicaciones con la cirugía hepática, la situación sería similar a la de los pacientes “no respondedores” con biología tumoral desfavorable). Prueba de ello ha sido que en nuestro trabajo, de los tres pacientes fallecidos por cirugía secuencial inversa un varón falleció en la UCI a los 21 días por insuficiencia hepática tras una hepatectomía mayor con neoadyuvancia con antiangiogénicos y una mujer falleció a los 60 días tras una hepatectomía en dos tiempos en el contexto de una cirugía inversa en el que no se operó el tumor de colon porque falleció por complicaciones tras reingresar por una fístula biliar.

Una de las desventajas que se achaca al abordaje inverso, es el retraso en la administración de quimiorradiación neoadyuvante en los casos de CR²⁹⁷, sin embargo, en nuestra serie de los tres fallecidos solo un varón falleció por complicaciones del CR a los 34 días por peritonitis que precisó intervención quirúrgica urgente por perforación de ciego secundaria a una oclusión de un CR previamente asintomático mientras esperaba la administración de RT pélvica. Este 11% de

pacientes complicados (1/9 pacientes con CR y CSI) se puede comparar favorablemente con el 25% global de pacientes complicados en la revisión de Jegatheeswaran et al²⁹⁷. No obstante, para Brouquet et al²⁰⁵ solo un 5% de complicaciones estuvieron relacionadas con el CCR. Según Mentha et al²⁰⁰, al tratarse muchos de ellos de estadios IV de CR este tipo de complicaciones entran dentro de lo aceptable incluso en centros de referencia con experiencia. Verhoef et al²⁰² expusieron que las complicaciones derivadas de los enfermos con CR que reciben quimiorradiación neoadyuvante, son más frecuentes que en el resto de cirugías sobre CC. Nuestro grupo en una revisión realizada en 2011³⁴ ya comentó también este argumento. Como hemos comentado anteriormente, en el estudio de Jong et al²⁰³ la morbilidad de la serie fue del 27.3% y la mortalidad fue nula tras la hepatectomía pero tras la resección del CCR, la morbilidad aumentó hasta el 44.4% y la mortalidad hasta un 5.6%. También el grupo inglés de da Rosa et al²⁰⁶, pasó de una mortalidad nula tras la hepatectomía a una mortalidad del 4.2% tras la resección del CCR. En nuestro trabajo, no falleció ningún paciente tras la resección del CCR en cirugía programada no urgente (datos no mostrados) pero no contabilizamos la morbilidad tras la resección del CCR por lo que este sesgo ha hecho que no podamos comparar los resultados de estos autores^{202, 203, 206} con los del presente estudio.

Otras diferencias que pueden haber sesgado los resultados y que ya se han comentado anteriormente han sido que en nuestro estudio, hemos utilizado la clasificación de Clavien³²² ya mencionada, y que también hemos considerado un periodo de 90 días tras la resección hepática^{203, 205} para definir el seguimiento a corto plazo, sin embargo, en la literatura revisada, se considera con frecuencia un periodo de 30 días^{200, 202}.

Nuestra tasa de cumplimiento de la estrategia inversa fue del 84.2%, en consonancia con las series de Mentha et al^{200, 201} (85.7% y 80%, respectivamente) y de Jong et al²⁰³ (81.8%). Además, fue superior al de los estudios de otros centros como el de Brouquet et al²⁰⁵ (65.8%), da Rosa et al²⁰⁶ (67.6%) y Verhoef et al²⁰² (73%). Nuestro grupo considera que la progresión del tumor primario o de las MH durante la administración de QT anula cualquier posibilidad de realizar este tipo de estrategia y dificulta en gran medida la posibilidad de curación de estos pacientes, tal y como consideran otros autores como Adam et al⁴²⁶. Recientemente, en la revisión de Jegatheeswaran et al²⁹⁷ de 2013 se ha expuesto que la progresión de la enfermedad durante esta estrategia se sitúa entre el 9% y el 26%^{200, 202, 203, 205}. Al igual que para el grupo del Memorial Sloan-Kettering Cancer Center³⁹⁰ y que para los grupos holandeses^{202, 203, 413}, en principio nuestro equipo multidisciplinar excluye de esta estrategia a los pacientes en los que hubo progresión de la enfermedad pero, hasta nuestro conocimiento, en el presente trabajo no progresó ningún paciente a nivel hepático entre la cirugía hepática y la del CCR.

La **supervivencia global** a 5 años de los artículos publicados con abordaje inverso varía según la revisión de Rosa et al²⁰⁷, entre el 31% y el 41%^{200, 202, 203, 205}. En nuestra serie, se objetivó una mayor SG a 5 años estadísticamente significativa al comparar el abordaje clásico con el abordaje inverso (51.7% *vs* 25%, $p=0.038$), sin evidenciar diferencias al comparar entre sí el abordaje combinado con el inverso (31.6% *vs* 25%, $p=0.371$). En el primer estudio de 2006 de Mentha et al²⁰¹ la supervivencia a los 4 años de seguimiento fue del 56%, lo que confirmó que la CSI se asoció a un aumento de resecciones con intención curativa y aumentó la supervivencia. En nuestro estudio la mediana de seguimiento fue superior a la suya (24 meses *vs* 45.8 meses) y además la supervivencia alcanzada a los 4 años en nuestra serie fue ligeramente inferior a la suya (45%, datos no mostrados). En el estudio que publicaron en 2008²⁰⁰ la SG a los 5 años fue del 30% a pesar de que más del 50% de los pacientes tuvieron lesiones inicialmente irresecables. En nuestra serie, a diferencia de la del grupo de Ginebra^{200, 201} la CSI se indicó con independencia de la edad del paciente (en los estudios de Mentha et al^{200, 201} no se incluyeron pacientes por encima de 70 años lo que llevó a una media de edad de 56 años en 2006²⁰¹ y 52 años en 2008²⁰⁰) y más frecuentemente en lesiones hepáticas bilobares (78.9% *vs* 70%²⁰⁰), lo que pudo explicar en parte las diferencias encontradas tanto a corto como a largo plazo entre su serie y la nuestra. Además, como hemos comentado anteriormente, en su artículo de 2006²⁰¹ tres pacientes tuvieron cirugía combinada y en su artículo de 2008²⁰⁰ siete pacientes, todos ellos con CC, por lo que este problema metodológico pudo sesgar también sus buenos resultados y la comparación con nuestro grupo.

A pesar de que en el estudio de Jong et al²⁰³ a corto plazo la morbimortalidad fue equiparable al resto de estrategias, el seguimiento a largo plazo fue menor que en el nuestro (36 meses *vs* 45.8 meses), no incluyó pacientes con enfermedad extrahepática aunque ésta fuese resecable y la supervivencia a 3 años fue inferior a la nuestra (41.1% *vs* 61.5%). En la publicación de Rosa et al²⁰⁶, de los 37 pacientes originales, se completó la estrategia inicial de CSI en 25, y de éstos, la SG a 3 años fue también inferior a la nuestra (30.4% *vs* 61.5%). Aunque en el estudio bicéntrico²⁰⁶ inglés, todos los pacientes recibieron neoadyuvancia, la cifra de pacientes con CR (67.6 *vs* 47.4%) y la edad media de los pacientes fueron superiores a la nuestra (65 años *vs* 59.9 años).

Nuestros resultados son contrapuestos a los de Brouquet et al²⁰⁵, para los que los tres abordajes no presentaron diferencias en cuanto a la SG a 5 años (39% en el grupo de CSI). No obstante, estas diferencias posiblemente se pueden explicar en parte porque en la serie inversa del grupo americano²⁰⁵ la edad media estuvo en torno a 48 años, lejos de los casi 60 años de media de los pacientes con CSI de la presente serie, y porque la mediana de seguimiento fue menor que en el

nuestro (25.1 meses *vs* 45.8 meses). Además, metodológicamente este grupo²⁰⁵ no expuso claramente los criterios seguidos para la selección de pacientes en uno u otro abordaje. Por contra, el grupo holandés de Van der Pool et al⁴¹³, publicó en 2010 un estudio con un diseño también parecido al de Brouquet et al²⁰⁵ y al nuestro, realizando cirugía combinada en 8 pacientes con CR localmente no avanzado y con MH unilobares, en 20 pacientes CSI con CR localmente no avanzado y con MH unilobares o bilobares y compararon los resultados a corto y largo plazo de estas dos estrategias con otros 29 pacientes que llevaron cirugía clásica. Al igual que en el estudio de Brouquet et al²⁰⁵, las SG a 5 años no presentaron diferencias significativas entre los tres abordajes pero llama la atención la SG a 5 años conseguida en el grupo de CSI (67%)⁴¹³. Quizás el escaso número de pacientes de sus cohortes y la naturaleza retrospectiva de su estudio pudiera haber distorsionado sus resultados⁴¹³.

En el estudio multicéntrico con 787 pacientes con CCR y más de dos MH sincrónicas de Andres et al²⁹⁹ (2012) sobre la base de datos de LiverMetSurvey^{®78} (de la cual forma parte nuestro hospital), se comparó el abordaje clásico diferido (729 pacientes) con el inverso (58 pacientes). A diferencia del nuestro, en su estudio observaron que no hubo diferencias a largo plazo entre los dos grupos, y las cifras de SG y SLE a 5 años en la cohorte con CSI fue superior a la obtenida en nuestro trabajo (SG a 5 años 48% *vs* 25% y SLE a 5 años 30% *vs* 20%). En este estudio²⁹⁹, las diferencias observadas en cuanto a las características de las cohortes clásica e inversa fueron también similares a las nuestras, evidenciándose más presencia de localización rectal y más neoadyuvancia en la corte de CSI respecto de la clásica. A pesar de esto, a diferencia de nuestra serie, en el estudio multicéntrico quedaron excluidos los pacientes a los que no se les realizó R0 en la cirugía hepática por lo que pensamos que este hecho puede explicar en gran parte las diferencias encontradas entre nuestros resultados y los de su serie²⁹⁹. No obstante, este último sesgo se compensa con el hecho de que en el estudio de Andres et al²⁹⁹ se excluyeron a los pacientes que no llevaron como neoadyuvancia exclusivamente oxaliplatino o irinotecan por lo que el beneficio adicional en términos de supervivencia descrito en la revisión de Lam et al²⁹⁸ de haber utilizado antiangiogénicos u otras terapias diana, quedó pendiente de analizar en su estudio.

En nuestra serie, tampoco se evidenciaron diferencias significativas en cuanto a recurrencia (**SLE a 5 años**) entre las cohortes clásica frente a la inversa y entre la combinada y la inversa (29.8% *vs* 20%, $p=0.273$; 22.5% *vs* 20%, $p=0.530$, respectivamente). Aunque la estrategia secuencial inversa es especialmente útil en los pacientes con MHCCR sincrónicas inicialmente irresecables que responden a la neoadyuvancia^{163, 200-207, 297-299} (“test de quimiosensibilidad”) y que a priori son pacientes seleccionados con una biología tumoral más favorable en los que se puede

plantear un tratamiento con intención curativa, es de suponer que nos encontramos ante una cohorte con mal pronóstico basal^{1-11, 16, 18, 21-23, 40, 41, 44, 45, 76, 77, 104, 155, 156, 159-163, 170-172, 181, 182, 195, 197, 423, 424}. Esta es una de las razones por las que esté sesgada la comparación de los resultados a largo plazo entre la estrategia inversa y las otras dos. En este sentido, aunque la recurrencia de la enfermedad no difiera entre los tres abordajes, posiblemente el tipo de recidivas en el abordaje clásico sean más favorables y más subsidiarias de tratamiento^{9-18, 20, 23, 50, 71, 80, 210-243, 245-261, 398, 399, 471-473} que en las otras dos estrategias. Como hemos comentado anteriormente, posiblemente la CSI y los resultados a largo plazo estén afectados por una causa común subyacente como por ejemplo la expresión de una enfermedad tumoral con una biología tumoral más desfavorable^{104, 162, 179, 180, 366} respecto del abordaje clásico y combinado. Esta biología tumoral más desfavorable^{104, 162, 179, 180, 366} de los pacientes con CSI respecto de los otros dos abordajes, ha quedado patente en nuestro trabajo donde presentaron más neoadyuvancia (100% *vs* 74% *vs* 42.9%, $p=0.010$ y $p<0.001$), más localización rectal (47.4% *vs* 20% *vs* 16.3%, $p=0.011$ y $p=0.008$, respectivamente), más bilobaridad (78.9% *vs* 40.8% *vs* 50%, $p=0.020$ y $p=0.005$, respectivamente) y mayor número de hepatectomías mayores incluyendo ALPPS^{132, 133, 135-139, 409, 410} (73.7% *vs* 70% *vs* 40.8%, $p=0.747$ y $p=0.015$, respectivamente). En el futuro creemos necesaria la realización de estudios prospectivos multicéntricos aleatorizados, analizando a un mayor número de pacientes y con un seguimiento más prolongado que en nuestra serie.

En el estudio de Jong et al²⁰³, el 37.5% de los pacientes desarrollaron recurrencia a pesar de que el 95.2% fueron resecciones R0. En este sentido, es interesante destacar que para Brouquet et al²⁰⁵ solo el 78% de los pacientes con abordaje inverso recibieran **QT adyuvante a la resección hepática**, dado que el 65% de los pacientes presentaron recurrencia. Este dilema también se ha materializado en nuestro trabajo donde también hubo una tendencia hacia una menor administración de QT adyuvante tras la CSI respecto de los otros dos abordajes (68.4% de la CSI *vs* 85% de la clásica, $p=0.082$; y 68.4% de la CSI *vs* 87.8% de la combinada, $p=0.082$). No encontramos diferencias respecto al uso de adyuvancia en el abordaje clásico *vs* combinado (85% *vs* 87.8%, $p=0.650$). Al igual que otros grupos^{20, 205} pensamos que estos pacientes con alto riesgo de recurrencia precoz o con factores que determinen una menor tasa de supervivencia, deberían recibir tratamiento con QT neo y adyuvante, siempre y cuando su estado funcional ECOG-PS lo permita.

Otras ventajas de la CSI defendidas por algunos grupos^{163, 200-207, 297-299} pero que han quedado pendientes de evaluar en el presente trabajo y que son difíciles de contrastar a través del diseño de nuestro estudio son: la realización de una laparotomía para la cirugía hepática, que puede servir

también para la estadificación de la enfermedad, valorando la presencia de carcinomatosis, enfermedad hepática avanzada no detectada por las pruebas de imagen y, aunque no muy frecuentemente, tumores sincrónicos colorrectales que pasen desapercibidos (evitaría la administración de RT y/o QT innecesaria sobre el CCR); y puede plantearse con un abordaje íntegramente por laparoscopia, permitiendo el estadiaje intraoperatorio y presentando menor morbilidad. No obstante, al igual que otros autores^{156, 163}, creemos que el paciente también debe tomar parte en la decisión entre la realización de cirugía en un tiempo (combinada) o en dos tiempos (clásica o inversa) conociendo los pros y los contras de cada una de ellas.

Uno de los principales hallazgos de nuestro estudio, se basa en que en pacientes seleccionados con peor pronóstico a priori^{74, 163, 200, 201} (CCR en estadio IV con MH inicialmente irresecables o no óptimamente resecables¹⁰⁴) la morbilidad postoperatoria no difirió significativamente en función de si la cirugía fue diferida, sincrónica o inversa, sin embargo la mortalidad del abordaje inverso fue superior a los otros dos. Nuestros resultados a corto plazo de morbilidad postoperatoria, indican que la cirugía inversa es una técnica factible, sin embargo, los resultados de mortalidad postoperatoria dejan en entredicho su seguridad. En nuestra serie de pacientes con MHCCR sincrónicas sometidos a resección secuencial inversa, los resultados de SG a 5 años del 25% y de SLE a 5 años del 20%, puede considerarse concordante con series de pacientes de otros centros de referencia de cirugía hepática como la del grupo de Mentha et al²⁰⁰ (SG a 5 años del 30%).

Todos los autores²⁰⁰⁻²⁰⁵ estamos de acuerdo en señalar que es fundamental decidir en el seno de un equipo multidisciplinar y a partir de una monitorización exhaustiva de la respuesta a la QT (cada 2-3 ciclos), para encontrar el momento ideal para la resección (cuando conseguir una resección R0 es factible), como ya se ha expuesto anteriormente, evitando que las MH desaparezcan (causa de recidiva-persistencia de la enfermedad)²⁰¹ y limitando el efecto acumulativo de la toxicidad hepática de la QT (causa de importante morbimortalidad en la cirugía de las MHCCR)^{163, 200, 364}. Sin embargo, como hemos podido comprobar, la supervivencia de los pacientes que presentaron estos factores, a priori de peor pronóstico, estuvo en consonancia con otras series como la del grupo de Mentha et al²⁰⁰, por lo que vemos justificado el planteamiento multidisciplinar agresivo que seguimos con este tipo de pacientes en nuestro centro. No obstante, el que el diseño de nuestro estudio no permita la identificación de perfiles de pacientes basados en factores pronósticos clínicos y patológicos que podrían beneficiarse de un tipo de abordaje u otro y que tengamos que seguir buscando razones a por qué los pacientes con cirugía inversa han

tenido una mortalidad del 15.8%, superior al 5%^{5, 24, 38-54, 295} recomendado en la bibliografía, son limitaciones importantes que en el futuro tendremos que resolver.

Al margen de este grupo de pacientes en los que se plantea una cirugía combinada o inversa “pura”, en el contexto de una **hepatectomía en dos tiempos** (TSH-Two stage hepatectomy)^{105, 140-151, 153, 154} se pueden considerar otras estrategias, como por ejemplo la **cirugía combinada asociada al primer tiempo de una hepatectomía en dos tiempos** (incluyendo PVE/PVL/In situ splitting-ALPPS/técnicas de ablación local) llevada a cabo en el 3.6% de los pacientes con MH sincrónicas (6/168 pacientes) o **cirugía secuencial inversa en el contexto de una hepatectomía en dos tiempos sin resección del tumor primario**^{200-206, 299} (3/168 pacientes, 2.2%), reservando actualmente esta última opción principalmente para casos de ALPPS^{132-139, 409, 410}.

Estas estrategias se plantean en pacientes con MHCCR sincrónicas inicialmente irresecables por un remanente hepático previsto-RFL insuficiente y permite en el caso de la **cirugía combinada** la resección del tumor primario colorrectal en el primer tiempo quirúrgico de la hepatectomía en dos tiempos. Se ha descrito recientemente por un grupo multicéntrico francoitaliano en 2010 (Karoui et al¹⁵²) y posteriormente otros grupos la han llevado a cabo con éxito como el grupo de Wicherts et al¹⁴² que realizó este planteamiento en el 20% de sus pacientes o el grupo de Tsai et al¹⁵¹ en el 49%. Como acabamos de comentar nosotros hemos realizado esta técnica en 9 pacientes (el 5.4%), seis en el contexto de una cirugía combinada y otros tres en el contexto de una cirugía inversa, si bien estos últimos pacientes no responden al perfil que exponen estos autores en sus trabajos. Para nuestro grupo y para el de Cherqui y Capussotti¹⁵², esta estrategia posee varias ventajas como que disminuye el número de procedimientos quirúrgicos y, por lo tanto, la consiguiente inmunosupresión de los dos procedimientos quirúrgicos mayores; permite el uso de QT en el “periodo ventana” y evita el retraso en la administración de QT adyuvante; facilita una estadificación precisa de la enfermedad metastásica durante la colectomía; el primer tiempo quirúrgico, se realiza en el momento en que la resección hepática es más factible, llevando a cabo una resección hepática menor al mismo tiempo que la colectomía, mientras que la hepatectomía mayor se deja para el segundo tiempo quirúrgico; en cirugía rectal compleja, permite la realización de una ileostomía de protección que puede cerrarse posteriormente durante la segunda etapa de la TSH a las 3-4 semanas; y previene las complicaciones hepáticas específicas durante el momento de la resección colorrectal que, per se, es un procedimiento mayor que conlleva un riesgo de complicaciones importantes, como una potencial fuga de la anastomosis. Aunque en nuestra política habitual se tienen en cuenta estas ventajas, recordamos una vez más que a través del diseño de nuestro trabajo no se pueden confirmar estas ventajas.

En el artículo de Karoui et al¹⁵² se indicó QT con 6 ciclos adicionales de media basados en FOLFOX durante el “periodo ventana” en el 75.8% de los pacientes mientras que nosotros no la indicamos en ninguno al carecer de un protocolo aprobado en nuestro centro al respecto, por lo que en el futuro tendremos que evaluar en nuestros pacientes el verdadero valor de la QT entre los tiempos de la TSH. Para Karoui et al¹⁵² la presencia de EHD fue el único factor del mal pronóstico asociado con una mayor recurrencia de la enfermedad por lo que no indican esta estrategia si existe enfermedad extrahepática. A pesar de que según Karoui et al¹⁵², la presencia de enfermedad extrahepática puede sugerir una biología tumoral más desfavorable^{142, 143, 152}, nuestro grupo no contraindica esta estrategia siempre y cuando la EHD sea potencialmente reseccable.

Además, para el grupo de Estrasburgo^{143, 144}, la realización de la resección del CCR durante el primer tiempo de la TSH evita en cierta forma, el crecimiento de las MH en el RFL. Este grupo^{143, 144} adicionalmente realiza PVL en la primera etapa y PVE a las 2-3 semanas de la primera hepatectomía vía percutánea para evitar la progresión de la enfermedad en el RFL. Nuestro grupo al igual que el de Karoui et al¹⁵² realiza la PVL además de embolizar con alcohol la rama portal correspondiente en la primera etapa de la TSH y permite evitar otro proceso invasivo para realizar la PVE. Del mismo modo, al igual que ellos¹⁵² conseguimos una hipertrofia satisfactoria en todos los pacientes tras la PVE y el volumen residual conseguido no fue en ningún caso una contraindicación para llevar a cabo el segundo tiempo de la TSH.

Todos los autores^{152, 184, 200-205} estamos de acuerdo en señalar que es fundamental decidir en el seno de un equipo multidisciplinar y a partir de una monitorización exhaustiva de la respuesta a la QT (cada 2-3 ciclos), para encontrar el momento ideal para la resección (cuando es factible conseguir una resección R0), como ya se ha expuesto anteriormente, evitando que las MH desaparezcan (causa de recidiva-persistencia de la enfermedad) y limitando el efecto acumulativo de la toxicidad hepática de la QT (causa de importante morbimortalidad en la cirugía de las MHCCR). En este sentido, este planteamiento tiene una morbimortalidad nada despreciable (para Cherqui y Capussotti¹⁵² 32% de morbilidad y 4% de mortalidad) por lo que la selección en equipo multidisciplinar para nuestro grupo es fundamental. Para Karoui et al¹⁵², esta estrategia se cumplió en un 67% de los pacientes y en nuestro trabajo no progresó ningún paciente entre los dos tiempos de la TSH y falleció un paciente con este planteamiento (1/6 pacientes con resección combinada en el primer tiempo, 16.7%) por lo que nuestra tasa de cumplimiento del 83.3% fue algo superior a la de Karoui et al¹⁵² y a las de otras series publicadas^{105, 142, 143, 150, 154}. Aunque nuestra morbilidad (33.3%) está acorde con la bibliografía^{105, 142, 143, 147, 150, 154} de este tipo de estrategia nuestra mortalidad es más elevada posiblemente debido al número de hepatectomías ampliadas

realizadas^{142, 485} (66.7%, datos no mostrados), al número de ciclos administrados en neoadyuvancia^{142, 485} (media de 15 ciclos, datos no mostrados) y que al haber realizado este planteado en tan solo seis pacientes puede que se desvirtuen los resultados obtenidos en nuestro trabajo. Para Karoui et al¹⁵², durante la primera etapa, las complicaciones estuvieron relacionadas en su totalidad con la cirugía del CCR y durante la segunda etapa estuvieron en relación con la hepatectomía. Prueba de ello ha sido que en nuestro caso un paciente falleció por una insuficiencia hepática progresiva a los 58 días de completar un ALPPS en el contexto de una cirugía combinada y otra paciente falleció a los 60 días tras una hepatectomía en dos tiempos pero esta vez en el contexto de una cirugía inversa en el que no se llegó a operar el tumor de colon porque falleció por complicaciones de una fístula biliar.

Nuestro estudio, al igual que los de otros autores^{160-163, 166-169, 171-176, 178-183, 193-197, 199, 205, 287}, tiene varias limitaciones por lo que los resultados aportados hay que interpretarlos con cierta cautela por varias razones. Primero, al realizar un análisis retrospectivo aunque haya sido sobre una base de datos completada prospectiva, ha sido un estudio no randomizado-no aleatorizado, y es posible que se hayan producido algunas limitaciones o sesgos de selección^{178, 179, 181, 195}, explicados tanto por la propia naturaleza del estudio como porque las cohortes de pacientes no fueron comparadas entre sí al mismo tiempo.

Segundo, nuestro estudio como el de otros^{152, 171, 172, 174, 178-182, 194, 197, 199-207, 287-292, 294-299} ha sido unicéntrico, con un número limitado de pacientes²⁹⁰, con un seguimiento inferior a otras series publicadas^{194, 290, 294} y la variación en cuanto a la ampliación de criterios de resección hepática en los pacientes con MHCCR sincrónicas en nuestro hospital durante el periodo de duración del estudio, pueden haber sesgado alguno de los resultados. Desde nuestro punto de vista, los estudios unicéntricos cuentan con la ventaja de reducir las posibles diferencias en las técnicas quirúrgicas y en el estudio anatomopatológico, y puede considerarse que éstos son constantes o, como mínimo, muy similares. Sin embargo, estos estudios cuentan frecuentemente con un número reducido de pacientes, lo que disminuye su potencia estadística como hemos comentado anteriormente. Por el contrario, los estudios multicéntricos^{195, 364} incluyen normalmente grandes series de pacientes, por lo que sus resultados son, en la mayoría de las ocasiones, estadísticamente satisfactorios. No obstante, asumen ciertas diferencias, a veces muy considerables, entre los distintos centros participantes en cuanto a la técnica quirúrgica y/o al estudio anatomopatológico, lo que aumenta la probabilidad de sesgos incontrolados. Para minimizar estos sesgos, en el futuro sería interesante la elaboración de estudios prospectivos^{166, 196}, aleatorizados, multicéntricos y con mayor número de pacientes para poder extrapolar los resultados obtenidos a otros centros hospitalarios. Además, también sería de gran ayuda para los profesionales sanitarios la elaboración de protocolos o guías clínicas que ayuden a unificar criterios en el proceso asistencial a los pacientes con MHCCR sincrónicas. No obstante y dado que en el futuro tenemos intención de continuar esta línea de investigación y ampliar el periodo de seguimiento de los pacientes, progresivamente se irá minimizando este sesgo.

Tercero, como en la mayoría de las series^{160-163, 166-169, 171-176, 178-183, 193-197, 199, 205, 287}, las resecciones simultáneas se realizan en la mayoría de las ocasiones en pacientes muy seleccionados con menor extensión de la enfermedad y, consecuentemente, conllevan mayor número de hepatectomías menores, introduciendo una importante desventaja metodológica a la hora de comparar resultados¹⁹⁷.

Cuarto, los factores pronósticos favorables en el grupo de resección diferida pueden deberse en parte a que no hemos cuantificado el número de pacientes cuyas MH progresan tras la cirugía del CCR y como ya hemos comentado, se genera un grupo residual con pronóstico más favorable en base a la propia biología del tumor^{2, 104, 162, 179, 180, 182, 366}.

Quinto, la centralización de esta patología en centros de referencia de cirugía hepática como el nuestro, tiene que cobrar cada vez más importancia porque como exponen Yan et al¹⁷⁹ y Van der Pool et al⁴¹³, todavía existe un grupo no cuantificado de pacientes con lesiones múltiples, bilobares o poco diferenciadas que no se derivan a los centros de referencia y se orientan hacia una QT paliativa¹⁸¹.

Sexto, nuestro estudio impide la identificación de factores clínicos y patológicos en pacientes que podrían beneficiarse de tratamiento con QT para evitar que la enfermedad hepática progrese rápidamente tras la cirugía^{179, 197} y además estos criterios de selección no deberían determinarse de forma retrospectiva¹⁸¹.

Séptimo, como se ha señalado anteriormente las diferencias en cuanto a la estructura sanitaria propia de cada país, la selección de pacientes y la definición arbitraria de la sincronidad de las MH con el CCR, hacen que los resultados sean difíciles de interpretar y comparar con los de otros grupos de trabajo^{162, 180, 181, 366}.

Octavo, como se expone en la revisión de Jegatheeswaran et al²⁹⁷, el solapamiento de conceptos respecto a lo que es neoadyuvancia o adyuvancia en el CCR y en las MH sincrónicas en las estrategias evaluadas del presente estudio hace que las comparaciones respecto a la QT en las cohortes puedan estar parcialmente sesgadas.

Noveno, no hemos estudiado la influencia sobre los resultados de nuestros pacientes del factor cirujano^{178, 296}, ni el número de ciclos aplicados, ni los protocolos de QT seguidos en nuestro centro. Tampoco hemos planteado en el estudio el análisis de otros parámetros como el tiempo de la cirugía^{171, 174, 178-183, 194, 287, 290, 294, 296, 366, 454}, la pérdida hemática^{174, 178, 179, 181, 195, 290, 291, 296, 366}, las complicaciones intraoperatorias de origen anestésico⁴⁵⁸ o el abordaje laparoscópico del CCR en la cirugía de las MH sincrónicas^{191, 192, 464-470}.

Décimo, nuestros datos sugieren un ahorro en el gasto con la cirugía simultánea si tenemos en cuenta las dos intervenciones por separado de la cirugía diferida pero no hemos abordado los aspectos económicos^{162, 172, 181, 291, 366} implicados dado que muchos de los pacientes del grupo de cirugía diferida no se intervinieron de su CCR en nuestro centro.

Undécimo, en los análisis multivariantes^{56, 157, 253, 255, 256, 381, 424, 497} donde estaba implicado el abordaje inverso, no hemos podido confirmar la significación de los resultados del análisis univariante. Pensamos que con un tamaño muestral mayor, ya que la muestra ha sido de 19 pacientes, algunos factores podrían haberse demostrado como significativos. Este hecho ha condicionado que en la regresión logística binaria y de Cox^{131, 132, 135, 140, 141, 145, 342, 371, 373, 381, 504} se hayan tenido en cuenta sólo los casos válidos, reduciendo el número total de casos incluidos en el análisis.

Duodécimo, no hemos abordado en este trabajo la repercusión de otras modalidades¹⁸² de tratamiento que han aumentado el número de pacientes con MHCCR sincrónicas que pueden beneficiarse de una resección hepática curativa al actuar sobre la enfermedad oculta, como las técnicas ablativas percutáneas como la RF^{181, 196}, en combinación^{10, 142-154, 406} o no con la cirugía^{10-18, 80, 321, 398, 399, 471-473}, y el tratamiento adyuvante limitado al hígado, incluyendo la infusión intraarterial (QIH-HAI)⁴⁸⁶⁻⁴⁹⁰ y radioembolización (TARE-SIRT)^{181, 491-493}.

Decimotercero, dado que la presencia de factores pronósticos desfavorables no excluye la posibilidad de supervivencia a largo plazo ni de curación en los pacientes con MHCCR sincrónicas, estamos de acuerdo con otros autores^{28-30, 35, 77} en la necesidad de hallar marcadores biológicos que complementen a los clínico-patológicos (incluido el margen de resección) y que permitan dar una orientación respecto a la agresividad biológica tumoral (Muratore et al³³², 2010). En este aspecto, los biomarcadores tumorales moleculares, todavía en fase de investigación, han demostrado utilidad y se han descrito dos grupos: los indicadores de agresividad y proliferación tumoral (p53^{26, 33, 494-496}, Ki-67^{33, 497}, GLUT1⁷⁷, p27⁷⁷, hTERT³⁶⁸, marcadores antigénicos de superficie de stem cells^{33, 498, 500-505} e inestabilidad de satélites^{33, 506}) y los que indican respuesta a la terapia sistémica (mutaciones en el gen K-ras, N-RAS, B-RAF, PIK3CA y PTEN^{104, 170, 286, 365, 423, 498, 507}, timidilato sintetasa^{77, 508} y EGFR^{423, 507}). También la proteína C reactiva y el índice neutrófilos/linfocitos, ambos indicadores de respuesta inflamatoria tumoral, serían determinantes del pronóstico según un reciente estudio^{67, 77}. Otros autores^{337, 509, 510} utilizan la determinación de CEA en el postoperatorio inmediato para valorar la eficacia del tratamiento quirúrgico, relacionándolo con la recidiva y la supervivencia⁸.

Del mismo modo, tenemos en mente desarrollar en un futuro líneas de investigación ya comenzadas en nuestro grupo de trabajo (Saudí-Moro S²⁹, 2013) sobre la implicación de nuevos marcadores histológicos en los pacientes con MHCCR sincrónicas como la presencia de pseudocápsula fibrosa peritumoral⁵¹¹⁻⁵¹⁴, presencia de patrón de crecimiento hipóxico-angiogénico peritumoral⁵¹⁵⁻⁵¹⁸ y presencia de casquete tumoral viable en la periferia de la/s MH, ente otros^{519, 520}.

VI. CONCLUSIONES

1.- En nuestra serie de pacientes intervenidos de MHCCR sincrónicas, la morbimortalidad postoperatoria no fue significativamente diferente en función de si la cirugía fue secuencial diferida (abordaje clásico) o simultánea (abordaje combinado) y a 90 días el abordaje en un tiempo quirúrgico fue comparable a la cirugía diferida. Aunque no hubo diferencias en cuanto a la SLE entre estos dos abordajes, los pacientes sometidos a cirugía combinada tuvieron una SG a 5 años significativamente inferior al grupo de cirugía secuencial clásica.

La morbilidad postoperatoria no fue significativamente diferente en función de si la estrategia quirúrgica fue diferida, sincrónica o inversa, sin embargo la mortalidad del abordaje inverso fue superior a los otros dos. Aunque no hubo diferencias en cuanto a la SLE entre el abordaje inverso respecto de los otros dos, y los pacientes con cirugía inversa tuvieron una SG a 5 años similar a los de la cirugía combinada, dicha supervivencia fue significativamente inferior a la de la cirugía secuencial clásica.

2.- En nuestra serie de pacientes intervenidos de MHCCR sincrónicas, las características que diferenciaron significativamente a los pacientes en los que se realizó una cirugía combinada respecto de los que tuvieron una cirugía clásica diferida fueron un mayor uso de QT adyuvante tras la resección del CCR, un menor uso de neoadyuvancia y un menor número de hepatectomías mayores.

Los pacientes con abordaje inverso respecto de los otros dos grupos, presentaron más neoadyuvancia, más localización rectal y más bilobaridad. También presentaron mayor número de hepatectomías mayores que el abordaje combinado y más resecciones R1 que el abordaje clásico.

3.- El diseño de nuestro estudio no permite la identificación de perfiles de pacientes basados en factores pronósticos clínicos y patológicos que podrían beneficiarse de un tipo de abordaje, por lo que una línea de mejora para un futuro próximo es proseguir con la recogida de datos de más pacientes con MHCCR sincrónicas, y realizar un estudio uni y multivariante a corto y largo plazo por factores pronósticos dentro de cada abordaje.

VII. BIBLIOGRAFÍA

1. Figueras J. *Metástasis hepáticas masivas de carcinoma colorrectal*. Cir Esp. 2005; 77: 313-4.
2. Figueras J, Torras J, Valls C, Ramos E et al. *Resección de metástasis hepáticas de carcinoma colorrectal. Índice de resecabilidad y supervivencia a largo plazo*. Cir Esp. 2001; 70: 27-33.
3. Torras J, Figueras J. *Metástasis hepáticas de carcinoma colorrectal*. Cir Esp. 2003; 73: 68-73.
4. Durán Giménez-Rico H, García Aguilar J, Iborra P, Guerrero V. *Metástasis hepáticas de origen colorrectal: ¿Es posible la cirugía basada en la mejor evidencia clínica?* Cir Esp. 2005; 78: 75-85.
5. López-Andújar R, Montalvá-Orón E, Moya-Herraiz A, Redondo-Cano C et al. *Reflexiones sobre 250 intervenciones de metástasis hepáticas de cáncer colorrectal*. Cir Esp. 2007; 81: 269-75.
6. Artigas V, Marín Hargreaves G, Marcuello E, Pey A et al. *Resección quirúrgica de metástasis hepáticas de cáncer colorrectal. Experiencia del Hospital de Sant Pau*. Cir Esp. 2007; 81: 339-44.
7. Robles R, Marín C, Fernández JA, Ramírez P et al. *Hacia la mortalidad cero en las resecciones hepáticas. Presentación de 200 casos consecutivos*. Cir Esp. 2005; 78: 19-27.
8. Marín C, Robles R, Pérez D, López A et al. *Factores pronósticos tras resección hepática de metástasis hepáticas de cáncer colorrectal*. Cir Esp. 2009; 85: 32-9.
9. Figueras J, Torras J, Martí-Rague J, Valls C, Ramos E, Navarro M et al. *Resección quirúrgica de las metástasis hepáticas de carcinoma colorrectal. Tratamiento de las recidivas*. Cir Esp. 2004; 76: 292-9.
10. Adam R, Hoti E, Bredt LC. *Estrategias oncoquirúrgicas en el cáncer hepático metastático*. Cir Esp. 2011; 89: 10-19.
11. Abdalla E. *Surgical management of colorectal liver metastases*. Commun Oncol. 2009; 6: 349-57.
12. Pawlik TM, Schulick RD, Choti MA. *Expanding criteria for resectability of colorectal liver metastases*. The Oncologist. 2008; 13: 51-64.
13. Abdalla EK, Adam R, Bilchik AJ, Jaeck D, Vauthey JN, Mahvi D. *Improving resectability of hepatic colorectal metastases: expert consensus statement*. Ann Surg Oncol. 2006; 13: 1271-80.
14. Fusai G, Davidson BR. *Strategies to increase the resectability of liver metastases from colorectal cancer*. Dig Surg. 2003; 20: 481-496.
15. Primrose JN. *Surgery for colorectal liver metastases*. Br J Cancer. 2010; 102: 1313-18.
16. Penna C, Nordlinger B. *Surgery and local treatments of liver metastases from colorectal cancer: How to improve results*. Scand J Surg. 2003; 92: 90-6.
17. Mentha G, Majno P, Terraz S, Rubbia-Brandt L, Gervaz P, Andres A, Allal AS, Morel P, Roth AD. *Treatment strategies for the management of advanced colorectal liver metastases detected synchronously with the primary tumour*. Eur J Surg Oncol. 2007; 33: S76-83.
18. Adam R, Lucidi V, Bishmuth H. *Hepatic colorectal metastases: Methods of improving resecability*. Surg Clin N Am. 2004; 84: 659-71.

19. Gardner OJ, Rees M, Poston GJ, Mirza D, Saunders M, Ledermann J, Primrose JN, Parks RW. *Guidelines for resection of colorectal cancer liver metastases*. Gut. 2006; 55: 1-8.
20. Tamandl D, Gruenberger B, Herberger B, Schoppmann S, Bodingbauer M, Schindl M, Puhalla H, Fleischmann E, Schima W, Jakesz R, Laengle F, Gruenberger T. *Selective resection of colorectal liver metastases*. Eur J Surg Oncol. 2007; 33: 174-82.
21. Martí J, Marta M, Fuster J, Comas J, Cosa R, Ferrer J, Molina V, Romero J, Fondevila C, Charco R, García-Valdecasas JC. *Prognostic factors and time-related changes influence results of colorectal liver metastases surgical treatment: A single-center analysis*. Worl J Gastroenterol. 2009; 15: 2587-94.
22. de Haas RJ, Wicherts DA, Andreani P, Pascal G, Saliba F, Ichai P, Adam R, Castaing D, Azoulay D. *Impact of expanding criteria for resectability of colorectal metastases on short-and long-term outcomes after hepatic resection*. Ann Surg. 2011; 253: 1069-79.
23. Figueras J, Torras J, Valls C, Lladó L, Ramos E, 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.
24. Figueras J, Valls C, Rafecas A, Fabregat J, Ramos E, Jaurrieta E. *Resection rate and effect of postoperative chemotherapy on survival after surgery for colorectal liver metastases*. Br J Surg. 2001; 88: 980-5.
25. Lordan JT, Karanjia ND, Quiney N, Fawcett WJ, Worthington TR. *A 10-year study of outcome following hepatic resection for colorectal liver metastases. The effect of evaluation in a multidisciplinary team setting*. Eur J Surg Oncol. 2009; 35: 302-6.
26. 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.
27. Borrego-Estella VM, Hörndler-Argarate C, Molinos-Arruebo I, Ramia-Angel JM, Esarte-Muníaín JM, Serrablo A. *Histology and immunohistochemical analysis in patients with liver metastases for colorectal cancer based on tissue microarrays*. J Gastroenterol Hepatol Res. 2012; 1: 294-301.
28. Molinos Arruebo I. *Surgical treatment of patients with colorectal liver metastases in a third level hospital. Study of the survival prognostic factors*. University of Zaragoza Editions. 2013, 31. ISSN: 2254-7606. ISBN-10: 84-697-0170-3. ISBN-13: 978-84-697-0170-6.
29. Saudí-Moro S. *New clinical and histological prognostic factors in the study of colorectal liver metastases*. University of Zaragoza Editions. 2013, 92. ISSN: 2254-7606. ISBN-10: 84-695-8821-4. ISBN-13: 978-84-695-8821-5.
30. Moya-Andía JL. *Study of clinical-pathological features and its influence on short- and long-term outcomes in elderly patients with surgery for adenocarcinoma colorectal liver metastases in a specialized unit*. University of Zaragoza Editions. 2014, 64. ISSN: 2254-7606. ISBN-10: 84-697-0847-3. ISBN-13: 978-84-697-0847-7.
31. International Agency for research on cancer: GLOBOCAN 2008 data. World Health Organization (WHO). *Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2008*. [Consultado en Diciembre 2014]. Disponible en: <http://www-dep.iarc.fr>

32. American Cancer Society. *Global cancer facts and figures*. Atlanta GA: American Cancer Society; 2011 [Consultado en Diciembre 2014]. Disponible en: <http://www.cancer.org>
33. Borrego-Estella VM. *Introducción*. En: *Estudio de las metástasis hepáticas de cáncer colorrectal con rescate quirúrgico en un hospital de tercer nivel. Identificación de marcadores biológicos pronósticos*. Borrego-Estella VM, editor. Salamanca: Colección VITOR; 2010. p. 12-129.
34. Borrego-Estella V, Serrablo A, Artigas JM. *Tratamiento quirúrgico del cáncer colorrectal primario*. Rev Cancer. 2011; 25: 91-99.
35. Tomlinson JS, Jarnagin WR, DeMatteo RP, Fong Y, Kornprat P, Gonen M, Kemeny N, Brennan MF, Blumgart LH, D'Angelica M. *Actual 10 year survival after resection of colorectal liver metastases defines cure*. J Clin Oncol. 2007; 25: 4575-80.
36. Wilson SM, Adson MA. *Surgical treatment of hepatic metastases from colorectal cancer*. Arch Surg. 1976; 111: 330-4.
37. Rosen CB, Nagorney DM, Taswell HF, Helgeson SL, Ilstrup DM, Van Heerden JA et al. *Perioperative blood transfusion and determinants of survival after liver resection for metastatic colorectal cancer: analysis of survival after liver resection for metastatic colorectal carcinoma*. Ann Surg. 1992; 216: 493-504.
38. Gayowski TJ, Iwatsuki S, Madariaga JR, Selby R, Todo S et al. *Experience in hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of clinical and pathologic risk factors*. Surgery. 1994; 116: 703-10.
39. Scheele J, Stang R, Altendorf-Hofmann A, Paul M. *Resection of colorectal liver metastases*. World J Surg. 1995; 19: 59-71.
40. Nordlinger B, Guiguet M, Vaillant JC, Balladur P, Boudjema K, Bachellier P et al. *Surgical resection of colorectal carcinoma metastases to the liver. A prognostic scoring system to improve case selection, based on 1568 patients*. Association Francaise de Chirurgie. Cancer. 1996; 77: 1254-62.
41. Taylor M, Forster J, Langer B, Taylor BR et al. *A study of prognostic factors for hepatic resection for colorectal metastases*. Am J Surg. 1997; 173: 467-71.
42. Jamison R, Donohue J, Nagomey D, Rosen CH, Harmsen S, Ilstrup D. *Hepatic resection for metastatic colorectal cancer results in cure for some patients*. Arch Surg. 1997; 132: 505-11.
43. Bakalakos EA, Kim JA, Young DC, Martin EW Jr. *Determinants of survival following hepatic resection for metastatic colorectal cancer*. World J Surg. 1998; 22: 399-404.
44. Cady B, Jenkins RL, Steele GD Jr, Lewis WD, Stone MD et al. *Surgical margin in hepatic resection for colorectal metastasis: a critical and improvable determinant of outcome*. Ann Surg. 1998; 227: 566-71.
45. Fong Y, Fortner J, Sun RL, Brennan MF, Blumgart LH. *Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases*. Ann Surg. 1999; 230: 309-18.
46. Ambiru S, Miyazaki M, Isono T, Ito H, Nakagawa K, Shimizu H, Kusashio K, Furuya S, Nakajima N. *Hepatic resection for colorectal metastases: analysis of prognostic factors*. Dis Colon Rectum. 1999; 42: 632-9.

47. Iwatsuki S, Dvorchik I, Madariaga JR, Marsh JW et al. *Hepatic resection for metastatic colorectal adenocarcinoma: a proposal of prognostic scoring system.* J Am Coll Surg. 1999; 189: 291-9.
48. Nagashima I, Oka T, Hamada C, Naruse K, Osada T, Muto T. *Histopathological prognostic factors influencing long-term prognosis after surgical resection for hepatic metastases from colorectal cancer.* Am J Gastroenterol. 1999; 94: 739-43.
49. Seifert JK, Bottger TC, Weigel TF, Gonner U. *Prognostic factors following liver resection for hepatic metastases from colorectal cancer.* Hepatogastroenterology. 2000; 47: 239-46.
50. Minagawa M, Makuuchi M, Torzilli G, Takayama T, Kawasaki S, Kosuge T et al. *Extension of the frontiers of surgical indications in the treatment of liver metastases from colorectal cancer: long term results.* Ann Surg. 2000; 231: 487-99.
51. Jaeck D, Nakano H, Bachellier P, Inoue K, Weber JC, Oussoultzoglou E et al. *Significance of hepatic pedicle lymph node involvement in patients with colorectal liver metastases: a prospective study.* Ann Surg Oncol. 2002; 9: 430-8.
52. Choti M, Sitzmann J, Tiburi ME, Sumetchotimetha W, Rangsri R et al. *Trends in long term survival following liver resection for hepatic colorectal metastases.* Ann Surg. 2002; 235: 759-66.
53. Ercolani G, Grazi GL, Ravaioli M et al. *Liver resection for multiple colorectal metastases. Influence of parenchymal involvement and total tumor volume, vs number or location, on long-term survival.* Arch Surg. 2002; 137: 1187-92.
54. Laurent C, Sa Cunha A, Couderc P, Rullier E, Saric J. *Influence of postoperative morbidity on long term survival following liver resection for colorectal metastases.* Br J Surg. 2003; 90: 1131-6.
55. Abdalla EK, Vauthey JN, Ellis LM et al. *Recurrence and outcomes following hepatic resection, radiofrequency ablation, and combined resection/ablation for colorectal liver metastases.* Ann Surg. 2004; 239: 818-825.
56. Adam R, Delvart V, Pascal G, Valeanu A, Castaing D, Azoulay D et al. *Rescue surgery for unresectable colorectal liver metastases downstaged by chemotherapy: a model to predict long-term survival.* Ann Surg. 2004; 240: 644-58.
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. Mutsaerts EL, Van Ruth S, Zoetmulder FA, Rutgers EJ, Hart AA, Van Coevorden F. *Prognostic factors and evaluation of surgical management of hepatic metastases from colorectal origin: a 10 year single-institute experience.* J Gastrointest Surg. 2005; 9: 178-86.
59. Pawlik TM, Scoggins CR, Zorzi D, Abdalla EK, Andres A, Eng C, Curley SA, Loyer EM, Muratore A, Mentha G, Capussotti L, Vauthey JN. *Effect of surgical margin status on survival and site of recurrence after hepatic resection for colorectal metastases.* Ann Surg. 2005; 241: 715-22.
60. Belev N, Takorov I, Dimov P, Vladov N, Penov V. *Aggressive surgery in the multimodality treatment of liver metastases from colorectal cancer.* J Buon. 2007; 12: 209-13.

61. Tanaka K, Shimada H, Ueda M, Matsuo K, Endo I, Togo S. *Long-Term characteristics of 5-year survivors after liver resection for colorectal metastases*. *Ann Surg Oncol*. 2007; 14: 1336-46.
62. Cummings LC, Payes JD, Cooper GS. *Survival after hepatic resection in metastatic colorectal cancer: a population based study*. *Cancer*. 2007; 109: 718-26.
63. Shah SA, Bromberg R, Coates A, Rempel E, Simunovic M. *Survival after liver resection for metastatic colorectal carcinoma in a large population*. *J Am Coll Surg*. 2007; 205: 676-83.
64. Jonas S, Thelen A, Benckert C, Spinelli A, Sammain S, Neumann U, Rudolph B, Neuhaus P. *Extended resections of liver metastases from colorectal cancer*. *World J Surg*. 2007; 31: 511-21.
65. Ahmad A, Chen SL, Bilchik AJ. *Role of repeated hepatectomy in the multimodal treatment of hepatic colorectal metastases*. *Arch Surg*. 2007; 142: 526-31.
66. Abdalla EK, Ribero D, Pawlik TM, Zorzi D, Curley SA, Muratore A, Andres A, Mentha G, Capussotti L, Vauthey JN. *Resection of hepatic colorectal metastases involving the caudate lobe: perioperative outcome and survival*. *J Gastrointest Surg*. 2007; 11: 66-72.
67. Malik HZ, Prasad R, Halazun KJ et al. *Preoperative prognostic score for predicting survival after hepatic resection for colorectal liver metastases*. *Ann Surg*. 2007; 246: 806-814.
68. White RR, Avital I, Sofocleous CT, Brown KT, Brody LA, Covey A, Getrajdman GI, Jarnagin WR, Dematteo RP, Fong Y, Blumgart LH, D'Angelica M. *Rates and patterns of recurrence for percutaneous radiofrequency ablation and open wedge resection for solitary colorectal liver metastasis*. *J Gastrointest Surg*. 2007; 11: 256-63.
69. Zakaria S, Donohue JH, Que FG, Farnell MB, Schleck CD, Ilstrup DM. *Hepatic resection for colorectal metastases: value for risk scoring systems?* *Ann Surg*. 2007; 246: 183-91.
70. Lee WS, Yun SH, Chun HK, Lee WY, Kim SJ, Choi SH, Heo JS, Joh JW, Choi D, Kim SH, Rhim H, Lim HK. *Clinical outcomes of hepatic resection and radiofrequency ablation in patients with solitary colorectal liver metastasis*. *J Clin Gastroenterol*. 2008; 42: 945-9.
71. Rees M, Tekkis PP, Welsh FK, O'Rourke T, John TG. *Evaluation of long-term survival after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: a multifactorial model of 929 patients*. *Ann Surg*. 2008; 247: 125-35.
72. Viganò L, Ferrero A, Lo Tesoriere R et al. *Liver surgery for colorectal metastases: Results after 10 years of follow up. Long term survivors, late recurrences, and prognostic role of morbidity*. *Ann Surg Oncol*. 2008; 15: 2458-64.
73. de Jong Mc, Pulitano C, Ribero D et al. *Rates and patterns of recurrence following curative intent surgery for colorectal liver metastases. An international multi-institutional analysis of 1669 patients*. *Ann Surg*. 2009; 250: 440-8.
74. House MG, Ito H, Gönen M et al. *Survival after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: Trends in outcomes for 1600 patients during two decades at a single institution*. *J Am Coll Surg*. 2010; 210: 744-54.

75. Borrego-Estella VM. Resultados. En: *Estudio de las metástasis hepáticas de cáncer colorrectal con rescate quirúrgico en un hospital de tercer nivel. Identificación de marcadores biológicos pronósticos*. Borrego-Estella VM, editor. Salamanca: Colección VITOR; 2010. p. 177-193.
76. Chua T, Saxena A, Chu F, Zhao J, Morris D. Predictors of cure after hepatic resection of colorectal liver metastases: An analysis of actual 5- and 10-year survivors. *J Surg Oncol*. 2011; 103: 786-800.
77. Lendoire J, Raffin G, Duek F, Barros P, Quaqrin C, Garay V, Gil L, Imventarza O. Estudio de factores pronósticos en resecciones hepáticas por metástasis de carcinoma colorrectal. Análisis de dos scores. *Acta Gastroenterol Latinoam*. 2011; 41: 96-103.
78. Livermetsurvey. *International registry of liver metastases of colorectal cancer*. [Consultado en Diciembre 2014]. Disponible en: <http://www.livermetsurvey.org>
79. Fontana R, Herman P, Pugliese V, Perini MV, Velho F, Ceconello I. *Surgical outcomes and prognostic factors in patients with synchronous colorectal liver metastases*. *Arq Gastroenterol*. 2014; 51: 4-9.
80. Capussotti L et al. *Therapeutic strategies in unresectable colorectal liver metastases*. En: *Surgical treatment of colorectal liver metastases*. Capussotti L, editor; Italia: Springer-Verlag. 2011. p. 121-138. ISBN: 978-88-470-1808-2.
81. Morales MD, Robles R, Marín C et al. Cálculo del volumen hepático mediante TC espiral: utilidad en la planificación de la resección hepática mayor en pacientes no cirróticos. *Cir Esp*. 2004; 76: 152-8.
82. Azoulay D, Castaing D, Smail A, Adam R, Cailliez V, Laurent A, Lemoine A, Bismuth H. Resection of nonresectable liver metastases from colorectal cancer after percutaneous portal vein embolization. *Ann Surg*. 2000; 231: 480-6.
83. Abdalla EK, Hicks ME, Vauthey JN. Portal vein embolization: rationale, technique and future prospects. *Br J Surg*. 2001; 88: 165-75.
84. Madoff D, Hicks M, Abdalla E, Morris J, Vauthey J. Portal vein embolization with polyvinyl alcohol particles and coils in preparation for major liver resection for hepatobiliary malignancy: safety and effectiveness study in 26 patients. *Radiology*. 2003; 277: 251-60.
85. Makuuchi M, Thai BL, Takayasu K, Takayama T, Kosugue T, Gunvent P et al. Preoperative portal embolization to increase safety of major hepatectomy for hilar bile duct carcinoma: a preliminary report. *Surgery*. 1990; 107: 521-7.
86. Liddo G, Buc E, Nagarajan G, Hidaka M, Dokmak S, Belghiti J. The liver hanging maneuver. *HPB*. 2009; 11: 296-305.
87. Schreckenbach T, Liese J, Bechstein W, Moench C. Posthepatectomy liver failure. *Dig Surg* 2012; 29: 79-85.
88. Roberts K, Bharathy K, Lodge P. Kinetics of liver function tests after a hepatectomy for colorectal liver metastases predict post-operative liver failure as defined by the International Study Group for Liver Surgery. *HBP*. 2013; 15: 345-51.

89. Heymsfield SB, Fulenwider T, Nordlinger B, Barlow R, Sones P, Kutner M. *Accurate measurement of liver, kidney and spleen volume and mass by computerized axial tomography*. Ann Intern Med. 1979; 90: 185-7.
90. Kokudo N, Tada K, Otha M, Azekura K et al. *Proliferative activity of intrahepatic colorectal metastases after preoperative hemihepatic portal vein embolization*. Hepatology. 2001; 34: 267-72.
91. Vauthey JN, Chaoui A, Do KA, Bilimoria MM, Fentersmacher MJ, Charnsangavej C et al. *Standardized measurement of the future liver remnant prior to extended liver resection: methodology and clinical associations*. Surgery. 2000; 127: 512-9.
92. Shindoh J, Truty M, Aloia T, Curley S, Zimmitti G, Huang S, Mahvash A, Gupta S, Wallace M, Vauthey J. *Kinetic growth rate after portal vein embolization predicts posthepatectomy outcomes: toward zero liver related mortality in patients with colorectal liver metastases and small future liver remnant*. J Am Coll Surg. 2013; 216: 201-9.
93. Wicherts DA, de Haas RJ, Andreani P, Sotirov D et al. *Impact of portal vein embolization on long-term survival of patients with primarily unresectable colorectal liver metastases*. Br J Surg. 2010; 97: 240-50.
94. Urata K, Kawasaki S, Matsunami H, Hashikura Y, Ikegami T, Ishizone S, Momose Y, Komiyama A, Makuuchi M. *Calculation of child and adult standard liver volume for liver transplantation*. Hepatology. 1995; 21: 1317-21.
95. Kianmanesh R, Farges O, Abdalla EK, Sauvanet A et al. *Right portal vein ligation: a new planned two-step all-surgical approach for complete resection of primary gastrointestinal tumors with multiple bilateral liver metastases*. J Am Coll Surg. 2003; 197: 164-70.
96. Azoulay D, Castaing D, Krissat J, Smail A, Hargreaves GM et al. *Percutaneous portal vein embolization increases the feasibility and safety of major liver resection for hepatocellular carcinoma in injured liver*. Ann Surg. 2000; 232: 665-72.
97. Truant S, Oberlin O, Sergent G, Lebuffe G, Gambiez L, Ernst O, Pruvot FR. *Remnant liver volume to body weight ratio > or =0.5%: A new cut-off to estimate postoperative risks after extended resection in noncirrhotic liver*. J Am Coll Surg. 2007; 204: 22-33.
98. Oussoultzoglou E, Bachellier P, Rosso E, Scurtu R et al. *Right portal vein embolization before right hepatectomy for unilobar colorectal liver metastases reduces the intrahepatic recurrence rate*. Ann Surg. 2006; 244: 71-9.
99. Elias D, de Baere T, Roche A, Ducreux M et al. *During liver regeneration following right portal embolization the growth rate of liver metastases is more rapid than of the liver parenchyma*. Br J Surg. 1999; 86: 784-8.
100. Imamura H, Shimada R, Kubota M et al. *Preoperative portal vein embolization: an audit of 84 patients*. 1999. Hepatology; 29: 1099-1105.
101. Ferrero A, Vigano L, Polastri R et al. *Postoperative liver dysfunction and future remanent liver: where is the limit? Results of a prospective study*. World J Surg. 2007; 31: 1643-51.

102. Abulkhir A, Limongelli P, Healey AJ et al. *Preoperative portal vein embolization for major liver resection. A meta-analysis.* Ann Surg. 2008; 247: 49-57.
103. Munene G, Parker R, Larrigan J, Wong J, Sutherland F, Dixon E. *Sequential preoperative hepatic vein embolization after portal vein embolization for extended left hepatectomy in colorectal liver metastases.* World J Surg Onc. 2013; 11: 134.
104. Lehmann K, Rickenbacher A, Weber A, Pestalozzi BC, Clavien PA. *Chemotherapy before liver resection of colorectal metastases: friend or foe?* Ann Surg. 2012; 255: 237-47.
105. Homayounfar K, Liersch T, Schuetze G, Niessner M et al. *Two-stage hepatectomy (R0) with portal vein ligation towards curing patients with extended bilobular colorectal liver metastases.* Int J Colorectal Dis. 2009; 24: 409-18.
106. Goere D, Farges O, Leporrier J et al. *Chemotherapy does not impair hypertrophy of the left liver after right portal vein obstruction.* J Gastrointest Surg. 2006; 10: 365-70.
107. Zorzi D, Chun YS, Madoff DC et al. *Chemotherapy with bevacizumab does not affect liver regeneration after portal vein embolization in the treatment of colorectal liver metastases.* Ann Surg Oncol. 2009; 15: 2765-72.
108. Aussilhou B, Dokmak S, Faivre S et al. *Preoperative liver hypertrophy induced by portal flow occlusion before major hepatic resection for colorectal metastases can be impaired by bevacizumab.* Ann Surg Oncol. 2009; 16: 1553-9.
109. de Baere T, Robinson JM, Deschamps F, Rao P et al. *Preoperative portal vein embolization tailored to prepare the liver for complex resections: initial experience.* Cardiovasc Intervent Radiol. 2010; 33: 976-82.
110. de Graaf W, Van den Esschert JW, Van Lienden KP et al. *Induction of tumor growth after preoperative portal vein embolization: is it a real problem?* Ann Surg Oncol. 2009; 16: 423-30.
111. Simoneau E, Aljiffry M, Salman A, Abualhassan N, Cabrera T, Valenti D, El Baage A, Jamal M, Kavan P, Al-Abbad S, Chaudhury P, Hassanain M, Metrakos P. *Portal vein embolization stimulates tumour growth in patients with colorectal cancer liver metastases.* HPB. 2012; 14: 461-8.
112. Capussotti L, Muratore A, Ferrero A, Anselmetti GC et al. *Extension of right portal vein embolization to segment IV portal branches.* Arch Surg. 2005; 140: 1100-3.
113. Okabe H, Beppu T, Ishiko T et al. *Preoperative portal vein embolization (PVE) for patients with hepatocellular carcinoma can improve resectability and may improve disease-free survival.* J Surg Oncol. 2011; 104: 641-6.
114. de Graaf W, van Lienden KP, van den Esschert JW et al. *Increase in future remnant liver function after preoperative portal vein embolization.* Br J Surg. 2011; 98: 825-34.
115. de Baere T, Teriitehau C, Deschamps F et al. *Predictive factors for hypertrophy of the future remnant liver after selective portal vein embolization.* Ann Surg Oncol. 2010; 17: 2081-89.
116. Palavecino M, Chun YS, Madoff DC et al. *Major hepatic resection for hepatocellular carcinoma with or without portal vein embolization: perioperative outcome and survival.* Surgery. 2009; 145: 399-405.

117. Yoo H, Ko GY, Gwon DI et al. *Preoperative portal vein embolization using an amplatzer vascular plug*. Eur Radiol. 2009; 19: 1054-61.
118. Yokoyama Y, Nagino M, Oda K et al. *Sex dimorphism in the outcome of preoperative right portal vein embolization*. Arch Surg. 2008; 143: 254-9.
119. Giraudo G, Greget M, Oussoultzoglou E et al. *Preoperative contralateral portal vein embolization before major hepatic resection is a safe and efficient procedure: a large single institution experience*. Surgery. 2008; 143: 476-2.
120. Ribero D, Abdalla EK, Madoff DC et al. *Portal vein embolization before major hepatectomy and its effects on regeneration, resectability and outcome*. Br J Surg. 2007; 94: 1386-4.
121. Denys A, Lacombe C, Schneider F et al. *Portal vein embolization with N-butyl cyanoacrylate before partial hepatectomy in patients with hepatocellular carcinoma and underlying cirrhosis or advanced fibrosis*. J Vasc Interv Radiol. 2005; 16: 1667-74.
122. Covey AM, Tuorto S, Brody LA et al. *Safety and efficacy of preoperative portal vein embolization with polyvinyl alcohol in 58 patients with liver metastases*. AJR Am J Roentgenol. 2005; 185: 1620-6.
123. Sugawara Y, Yamamoto J, Higashi H et al. *Preoperative portal embolization in patients with hepatocellular carcinoma*. World J Surg. 2002; 26: 105-10.
124. Wakabayashi H, Ishimura K, Okano K et al. *Application of preoperative portal vein embolization before major hepatic resection in patients with normal or abnormal liver parenchyma*. Surgery. 2002; 131: 26-33.
125. Hemming AW, Reed AI, Howard RJ et al. *Preoperative portal vein embolization for extended hepatectomy*. Ann Surg. 2003; 237: 686-91.
126. Pamecha V, Glantzounis G, Davies N et al. *Long-term survival and disease recurrence following portal vein embolization prior to major hepatectomy for colorectal metastases*. Ann Surg Oncol. 2009; 16: 1202-7.
127. Abdalla EK, Barnett CC, Doherty D, Curley SA, Vauthey JN. *Extended hepatectomy in patients with hepatobiliary malignancies with and without preoperative portal vein embolization*. Arch Surg. 2002; 137: 675-81.
128. Treska V, Skalicky T, Sutnar A, Vaclav L, Fichtl J, Kinkorova J, Vachtova M, Narsanska A. *Prognostic importance of some clinical and therapeutic factors for the effect of portal vein embolization in patients with primarily inoperable colorectal liver metastases*. Arch Med Sci. 2013; 9: 47-54.
129. Dupré A, Gagnière J, Tixier L, Da Ines D, Perbet S, Pezet D, Buc E. *Massive hepatic necrosis with toxic liver syndrome following portal vein ligation*. World J Gastroenterol. 2013; 19: 2826-9.
130. Broering DC, Hillert C, Krupski G et al. *Portal vein embolization vs portal vein ligation for induction of hypertrophy of the future liver remnant*. J Gastrointest Surg. 2002; 6: 905-13.

131. Capussotti L, Muratore A, Baracchi F, Lelong B et al. *Portal vein ligation as an efficient method of increasing the future liver remnant volume in the surgical treatment of colorectal liver metastases*. Arch Surg. 2008; 143: 978-82.
132. Baumgart J, Lang S, Lang H. *A new method for induction of liver hypertrophy prior to right trisectionectomy: a report of three cases*. HPB. 2011; 13: 71-2.
133. Donati M, Stavrou G, Oldhafer K. *Current position of ALPPS in the surgical landscape of CRLM treatment proposals*. World J Gastroenterol. 2013; 19: 6548-54.
134. de Santibañes E, Álvarez FA, Ardiles V. *How to avoid postoperative liver failure: a novel method*. World J Surg. 2012; 36: 125-8.
135. Álvarez FA, Iniesta J, Lastiri J, Ulla M et al. *Nuevo método de regeneración hepática*. Cir Esp. 2011; 89: 645-9.
136. Robles R, Parrilla P, López A, Marín C et al. *Una nueva estrategia quirúrgica para metástasis hepáticas bilobares múltiples: oclusión portal derecha y torniquete en la línea de sección parenquimatosas*. Cir Esp. 2012; 90: 191-6.
137. Schnitzbauer AA, Lang SA, Goessmann H, Nadalin S et al. *Right portal vein ligation combined with in situ splitting induces rapid left lateral liver lobe hypertrophy enabling 2-staged extended right hepatic resection in small-for-size settings*. Ann Surg. 2012; 255: 405-14.
138. Govil S. *Rapid improvement in liver volume induced by portal vein ligation and staged hepatectomy: the ALPPS procedure*. HBP. 2012; 14: 874.
139. Torres O, Fernandes E, Oliveira C, Lima C, Waechter F, Moraes-Junior JM, Pinto R, Herman P, Machado M. *Associating Liver Partition and Portal Vein Ligation for Staged Hepatectomy (ALPPS): The Brazilian experience*. Arq Bras Cir Dig. 2013; 26: 40-3.
140. Jaeck D, Bachellier P, Nakano, Oussoultzoglou E et al. *One or two-stage hepatectomy combined with portal vein embolization for initially nonresectable colorectal liver metastases*. Am J Surg. 2003; 185: 221-9.
141. Adam R, Laurent A, Azoulay D, Castaing D, Bismuth H. *Two-stage hepatectomy: a planned strategy to treat unresectable liver tumors*. Ann Surg. 2000. 232: 777-85.
142. Wicherts DA, Miller R, de Haas R, Bitsakou G et al. *Long-term results of two-stage hepatectomy for unresectable colorectal cancer liver metastases*. Ann Surg. 2008; 248: 994-1005.
143. Jaeck D, Oussoultzoglou E, Rosso E, Greget M et al. *A two-stage hepatectomy procedure combined with portal vein embolization to achieve curative resection for initially unresectable multiple and bilobar colorectal liver metastases*. Ann Surg. 2004; 240: 1037-51.
144. Narita M, Oussoultzoglou E, Jaeck D, Fuschschuber P et al. *Two-stage hepatectomy for multiple bilobar colorectal liver metastases*. Br J Surg. 2011; 98: 1463-75.
145. Narita M, Oussoultzoglou E, Bachellier P, Rosso E et al. *Two-stage hepatectomy procedure to treat initially unresectable multiple bilobar colorectal liver metastases: technical aspects*. Dig Surg. 2011; 28: 121-6.

146. Shimada H, Tanaka K, Masui H, Nagano Y et al. *Results of surgical treatment for multiple (≥ 5 nodules) bi-lobar hepatic metastases from colorectal cancer*. Arch Surg. 2004; 389: 114-21.
147. Tanaka K, Shimada K, Matsuo M, Ueda I et al. *Remnant liver regeneration after two-stage hepatectomy for multiple bilobar colorectal metastases*. Eur J Surg Oncol. 2007; 33: 329-35.
148. Tanaka K, Shimada H, Matsuo K, Ueda M et al. *Regeneration after two-stage hepatectomy vs repeat resection for colorectal metastasis recurrence*. J Gastrointest Surg. 2007; 11: 1154-61.
149. Muratore A, Zimmitti G, Ribero D, Mellano A et al. *Chemotherapy between the first and second stages of a two-stage hepatectomy for colorectal liver metastases: should we routinely recommend it?* Ann Surg Oncol. 2012; 19: 1310-5.
150. Chun YS, Vauthey JN, Ribero D, Donadon M et al. *Systemic chemotherapy and two-stage hepatectomy for extensive bilateral colorectal liver metastases: perioperative safety and survival*. J Gastrointest Surg. 2007; 11: 1498-505.
151. Tsai S, Marques HP, de Jong MC, Mira P et al. *Two-stage strategy for patients with extensive bilateral colorectal liver metastases*. HPB. 2010; 12: 262-9.
152. Karoui M, Viganò L, Goyer P, Ferrero A, Luciani A, Aglietta M, Delbaldo C, Cirillo S, Capussotti L, Cherqui D. *Combined first-stage hepatectomy and colorectal resection in a two-stage hepatectomy strategy for bilobar synchronous liver metastases*. Br J Surg. 2010; 97: 1354-62.
153. Bowers KA, O'Reilly DM, Bond-Smith GE, Huntchins RR. *Feasibility study of two-stage hepatectomy for bilobar liver metastases*. Am J Surg. 2012; 203: 691-7.
154. Pamecha V, Nedjat-Shokouhi B, Gurusamy K, Glantzounis GK, Sharma D, Davidson BR. *Prospective Evaluation of Two-Stage Hepatectomy Combined with Selective Portal Vein Embolisation and Systemic Chemotherapy for Patients with Unresectable Bilobar Colorectal Liver Metastases*. Dig Surg. 2008; 25: 387-93.
155. Renehan AG, Egger M, Saunders MP et al. *Impact on survival of intensive follow up after curative resection for colorectal cancer: systematic review and meta-analysis of randomised trials*. BMJ. 2002; 324: 1-8.
156. Capussotti L et al. *Synchronous colorectal liver metastases*. En: *Surgical treatment of colorectal liver metastases*. Capussotti L, editor; Italia: Springer-Verlag. 2011. p. 101-20.
157. Capussotti L, Muratore A, Mulas MM, Massucco P, Aglietta M. *Neoadjuvant chemotherapy and resection for initially irresectable colorectal liver metastases*. Br J Surg. 2006; 93: 1001-6.
158. Abdalla E, Bauer T, Chun Y, D'Angelica M, Kooby D, Jarnagin W. *Locoregional surgical and interventional therapies for advanced colorectal cancer liver metastases: expert consensus statements*. HBP. 2013; 15: 119-30.
159. Simmonds PC, Primrose JN, Colquitt JL, Graden OJ et al. *Surgical resection of hepatic metastases from colorectal cancer: A systematic review of published studies*. Br J Cancer. 2006; 94: 982-99.
160. Adam R. *Colorectal cancer with synchronous liver metastases*. Br J Surg. 2007; 94: 129-31.

161. Moug SJ, Horgan PG. *The role of synchronous procedures in the treatment of colorectal liver metastases.* Surg Oncol. 2007; 16: 53-58.
162. Pathak S, Sarno G, Nunes QM, Poston GJ. *Synchronous resection for colorectal liver metastases: The future.* Eur J Surg Oncol. 2010; 36: 1044-6.
163. Marín-Hargreaves G, Artigas V, Marcuello E, Monill JM, Trías-Folch M. *Cáncer colorrectal con metástasis hepáticas sincrónicas: ¿cuán agresivos podemos ser?* Cir Esp. 2004; 76: 117-9.
164. Kumar R, Price TJ, Beeke C, Jain K, Patel G, Padbury R, Young GP, Roder D, Townsend A, Bishnoi S, Karapetis CS. *Colorectal Cancer Survival: An Analysis of Patients With Metastatic Disease Synchronous and Metachronous With the Primary Tumor.* Clin Colorectal Cancer. 2014; 13: 87-93.
165. Huang C, Teng H, Chien C, Lin J, Yang S. *Prognostic significance of C-Reactive Protein polymorphism and KRAS/BRAF in synchronous liver metastases from colorectal cancer.* PLoS ONE. 2013; 8: e65117.
166. Benoist S, Pautrat K, Mitry E, Rougier P et al. *Treatment strategy for patients with colorectal cancer and synchronous irresectable metastases.* Br J Surg. 2005; 92: 1155-60.
167. Muratore A, Zorzi D, Bouzari H, Amisano M, Massucco P, Sperti E, Capussotti L. *Asymptomatic colorectal cancer with un-resectable liver metastases: immediate colorectal resection or up-front systemic chemotherapy?* Ann Surg Oncol. 2007; 14: 766-70.
168. Poultsides GA, Servais EL, Saltz LB, Patil S, Kemeny NE, Guillem JG, Weiser M, Temple LK, Wong WD, Paty PB. *Outcome of primary tumor in patients with synchronous stage IV colorectal cancer receiving combination chemotherapy without surgery as initial treatment.* J Clin Oncol. 2009; 27: 3379-84.
169. Karoui M, Soprani A, Charachon A, Delbaldo C, Vigano L, Luciani A, Cherqui D. *Primary chemotherapy with or without colonic stent for management of irresectable stage IV colorectal cancer.* Eur J Surg Oncol. 2010; 36: 58-64.
170. Capussotti L et al. *Preoperative chemotherapy.* En: *Surgical treatment of colorectal liver metastases.* Capussotti L, editor; Italia: Springer-Verlag. 2011. p. 75-100. ISBN: 978-88-470-1808-2.
171. Capussotti L, Vigano L, Ferrero A, Lo Tesoriere R et al. *Timing of resection of liver metastases synchronous to colorectal tumor: proposal of prognosis-based decisional model.* Ann Surg Oncol. 2007; 14: 1143-50.
172. de Santibañes E, Lassalle EB, McCormack L, Pekolj J et al. *Simultaneous colorectal and hepatic resections for colorectal cancer: postoperative and longterm outcomes.* J Am Coll Surg. 2002; 195: 196-202.
173. Lyass S, Zamir G, Matot I et al. *Combined colon and hepatic resection for synchronous colorectal liver metastases.* J Surg Oncol. 2001; 78: 17-21.
174. Tanaka K, Shimada H, Matsuo K, Nagano Y, Endo I, Sekido H, Togo S. *Outcome after simultaneous colorectal and hepatic resection for colorectal cancer with synchronous metastases.* Surgery. 2004; 136: 650-9.
175. Fujita S, Akasu T, Moriya Y. *Resection of synchronous liver metastases from colorectal cancer.* Jpn J Clin Oncol. 2000; 30: 7-11.

176. Hillingsø JG, Jorgensen PW. *Staged or simultaneous resection of synchronous liver metastases from colorectal cancer. A systematic review.* Colorectal Dis. 2008; 2: 3-10.
177. Gall TM, Basyouny M, Frampton AE, Darzi A, Ziprin P, Dawson P, Paraskeva P, Habib NA, Spalding DR, Cleator S, Lowdell C, Jiao LR. *Neo-adjuvant chemotherapy and primary-first approach for rectal cancer with synchronous liver metastases.* Colorectal Dis. 2013; 16: 197-205.
178. Martin RC 2nd, Augenstein V, Reuter NP et al. *Simultaneous versus staged resection for synchronous colorectal cancer liver metastases.* J Am Coll Surg. 2009; 208: 842-50.
179. Yan TD, Chu F, Black D, King DW, Morris DL. *Synchronous resection of colorectal primary cancer and liver metastases.* World J Surg. 2007; 31: 1496-1501.
180. Weber JC, Bachellier P, Oussoultzoglou E et al. *Simultaneous colorectal and hepatic resections for colorectal primary tumor and synchronous liver metastases.* Br J Surg. 2003; 90: 956-62.
181. Chua HK, Sondenaa L, Tsiotos GG et al. *Concurrent vs staged colectomy and hepatectomy for primary colorectal cancer with synchronous metastases.* Dis Colon Rectum. 2004; 47: 1310-16.
182. Capussotti L, Ferrero A, Viganò L et al. *Major liver resections synchronous with colorectal surgery.* Ann Surg Oncol. 2007; 14: 195-201.
183. Martin R, Paty P, Fong Y, Grace A, Cohen A, DeMatteo R, Jarnagin W, Blumgart L. *Simultaneous liver and colorectal resections are safe for synchronous colorectal liver metastasis.* J Am Coll Surg. 2003; 197: 233-41.
184. Goyer P, Karoui M, Viganò L, Kluger M, Luciani A, Laurent A, Azoulay D, Cherqui D. *Single-center multidisciplinary management of patients with colorectal cancer and resectable synchronous liver metastases improves outcomes.* Clin Res Hepatol Gastroenterol. 2013; 37: 47-55.
185. Viganò L, Langella S, Ferrero A, Russolillo N, Sperti E, Capussotti L. *Colorectal cancer with synchronous resectable liver metastases: monocentric management in a hepatobiliary referral center improves survival outcomes.* Ann Surg Oncol. 2013; 20: 938-45.
186. Faber B, Boucher E, Sulpice L, Meunier B, Compagnon P, Boudjema K. *Colorectal cancer with synchronous liver metastases: does global management at the same centre improve results?* Clin Res Hepatol Gastroenterol. 2013; 37: 56-63.
187. Yoshioka R, Hasegawa K, Mise Y, Oba M, Aoki T, Sakamoto Y, Sugawara Y, Sunami E, Watanabe T, Kokudo N. *Evaluation of the safety and efficacy of simultaneous resection of primary colorectal cancer and synchronous colorectal liver metastases.* Surgery. 2014; 155: 478-85.
188. Hu JJ, Zhou ZX, Liang JW, Wang Z, Zhou HT, Zhong YX. *Outcome analysis of simultaneous liver resection for synchronous liver metastases from colorectal cancer.* Zhonghua Zhong Liu Za Zhi. 2013; 35: 63-6.
189. Slessor AA, Chand M, Goldin R, Brown G, Tekkis PP, Mudan S. *Outcomes of simultaneous resections for patients with synchronous colorectal liver metastases.* Eur J Surg Oncol. 2013; 39: 1384-93.

190. Yin Z, Liu C, Chen Y, Bai Y, Shang C, Yin R, Yin D, Wang J. *Timing of hepatectomy in resectable synchronous colorectal liver metastases (SCRLM): Simultaneous or delayed?* Hepatology. 2013; 57: 2346-57.
191. Zhu Z, Tan JW, Tan HM, Hu BS, Chen K, Ding XM, Leng JJ, Chen F. *The preliminary experience in simultaneous treatment of rectal cancer and synchronous liver metastases with laparoscopy.* Turk J Gastroenterol. 2013; 24: 127-33.
192. Lupinacci RM, Andraus W, De Paiva Haddad LB, Carneiro D Albuquerque LA, Herman P. *Simultaneous laparoscopic resection of primary colorectal cancer and associated liver metastases: a systematic review.* Tech Coloproctol. 2014; 18: 129-35.
193. Bolton JS, Fuhrman GM. *Survival after resection of multiple bilobar hepatic metastases from colorectal carcinoma.* Ann Surg. 2000; 231: 743-751.
194. Thelen A, Jonas S, Benckert C et al. *Simoultaneous versus staged liver resection of synchronous liver metastases from colorectal cancer.* Int J Colorectal Dis. 2007; 2: 1269-76.
195. Reddy SK, Pawlik TM, Zorzi D et al. *Simoultaneous resections of colorectal cancer an synchronous liver metastases: a multi-instituional analysis.* Ann Surg Oncol. 2007; 14: 3481-91.
196. Moug SJ, Smith D, Leen E, Roxburgh C, Horgan PG. *Evidence for a synchronous operative approach in the treatment of colorectal cancer with hepatic metastases: A case matched study.* Eur J Surg Oncol. 2010; 36: 365-70.
197. de Haas RJ, Adam R, Wicherts DA, Azoulay D, Bismuth H et al. *Comparison of simultaneous or delayed liver surgery for limited synchronoys colorectal metastases.* Br J Surg. 2010; 97: 1279-89.
198. Hsu HC, Chou WC, Shen WC, Wu CE, Chen JS, Liau CT, Lin YC, Yang TS. *Efficacy of postoperative oxaliplatin or irinotecan based chemotherapy after curative resection of synchronous liver metastases from colorectal cancer.* Anticancer Res. 2013; 33: 3317-25.
199. de Santibañes E, Fernández D, Vaccaro C et al. *Short-Term and Long-Term Outcomes after simultaneous resection of colorectal malignancies and synchronous liver metastases.* World J Surg. 2010; 34: 2133-40.
200. Mentha G, Roth AD, Terraz S, Giostra E, Gervaz P et al. *Liver first approach in the treatment of colorectal cancer with synchronous liver metastases.* Dig Surg. 2008; 25: 430-5.
201. Mentha G, Majno PE, Andres A, Rubbia-Brandt L, Morel P, Roth D. *Neoadjuvant chemotherapy and resection of advanced synchronous liver metastases before treatment of the colorectal primary.* Br J Surg. 2006; 93: 872-8.
202. Verhoef C, van der Pool AEM, Nuyttens JJ, Planting AST et al. *The liver first approach for patients with locally advanced rectal cancer and synchronous liver metastases.* Dis Colon Rectum. 2009; 52: 23-30.
203. de Jong MC, van Dam RM, Maas M, Bemelmans MHA et al. *The liver first approach for synchronous colorectal liver metastasis: a 5-year single-centre experience.* HBP. 2011; 13: 745-52.

204. Marín-Hargreaves G, Artigas V, González JA, Martínez C, Marcuello E, Trías-Folch M. *Cirugía secuencial inversa después de quimioterapia neoadyuvante por metástasis hepáticas sincrónicas de cáncer colorrectal*. Cir Esp. 2007; 82: 235-7.
205. Brouquet A, Mortenson MM, Vauthey JN et al. *Surgical strategies for synchronous colorectal liver metastases in 156 consecutive patients: classic, combined or reverse strategy?* J Am Coll Surg. 2010; 210: 934-41.
206. de Rosa A, Gomez D, Hossaini S, Duke K, Fenwick SW, Brooks A, Poston GJ, Malik HZ, Cameron IC. *Stage IV colorectal cancer: outcomes following the liver-first approach*. J Surg Oncol. 2013; 108: 444-9.
207. De Rosa A, Gomez D, Brooks A, Cameron IC. *"Liver-first" approach for synchronous colorectal liver metastases: is this a justifiable approach?* J Hepatobiliary Pancreat Sci. 2013; 20: 263-70.
208. 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.
209. Gruenberger B, Scheithauer W, Punzengruber R, Zielinski C, Tamandl D, Gruenberger T. *Importance of response to neoadjuvant chemotherapy in potentially curable colorectal cancer liver metastases*. BMC Cancer. 2008; 8: 120.
210. Adam R, de Haas RJ, Wicherts DA et al. *Concomitant extrahepatic disease in patients with colorectal liver metastases: when is there a place for surgery?* Ann Surg. 2011; 253: 349-59.
211. Capussotti L et al. *Re-resection: Indications and results*. En: *Surgical treatment of colorectal liver metastases*. Capussotti L, editor; Italia: Springer-Verlag. 2011. p. 159-64. ISBN: 978-88-470-1808-2.
212. Jones NB, McNally ME, Malhotra L, Abdel-Misih S, Martin EW, Bloomston M, Schmidt CR. *Repeat hepatectomy for metastatic colorectal cancer is safe but marginally effective*. Ann Surg Oncol. 2012; 19: 2224-9.
213. Andreou A, Brouquet A, Abdalla EK, Aloia TA., Curley SA, Vauthey JN. *Repeat hepatectomy for recurrent colorectal liver metastases is associated with a high survival rate*. HBP. 2011; 13: 774-782.
214. Vaillant JC, Balladur P, Nordlinger B et al. *Repeat liver resection for recurrent colorectal metastases*. Br J Surg. 1993; 80: 340-44.
215. Elias D, Lasser P, Hoang JM et al. *Repeat hepatectomy for cancer*. Br J Surg. 1993; 80: 977-80.
216. Que FG, Nagorney DM. *Resection of recurrent colorectal metastases to the liver*. Br J Surg. 1994; 81: 255-8.
217. Fong Y, Blumgart LA, Cohen A et al. *Repeat hepatic resections for metastatic colorectal cancer*. Ann Surg. 1994; 220: 657-62.
218. Nordlinger V, Vaillant JC, Guiguet M et al. *Survival benefit of repeat liver resections for recurrent colorectal metastases*. J Clin Oncol. 1994; 12: 1491-96.

219. Fernández-Trigo V, Sharmas F, Sugarbaker PH et al. *Repeat liver resections from colorectal metastasis. Repeat hepatic metastases registry.* Surgery. 1995; 117: 296-304.
220. Riesener KP, Kasperk R, Winkeltau G et al. *Repeat resection of recurrent hepatic metastases. Improvement in prognosis?* Eur J Surg. 1996; 162: 709-15.
221. Tuttle TM, Curley SA, Roh MS. *Repeat hepatic resection as effective treatment for recurrent colorectal liver metastases.* Ann Surg Oncol. 1997; 4: 125-30.
222. Adam R, Bismouth H, Castaing D et al. *Repeat hepatectomy for colorectal liver metastases.* Ann Surg. 1997; 225: 51-62.
223. Kin T, Nakajima Y, Kanehiro H et al. *Repeat hepatectomy for recurrent colorectal metastases.* World J Surg. 1998; 22: 1087-91.
224. Yamamoto J, Kosuge T, Shimada K et al. *Repeat liver resection for recurrent colorectal liver metastases.* Am J Surg. 1999; 178: 275-81.
225. Imamura H, Kawasaki S, Moyagawa S et al. *Aggressive surgical approach to recurrent tumors after hepatectomy for metastatic spread of colorectal cancer to the liver.* Surgery. 2000; 127: 528-35.
226. Suzuki S, Sakaguchi T, Yokoi Y et al. *Impact of repeat hepatectomy on recurrent colorectal liver metastases.* Am J Surg. 1999; 4: 125-30.
227. Muratore A, Polastri R, Bouzari H et al. *Repeat hepatectomy for colorectal liver metastases: a worthwhile operation?* J Surg Oncol. 2001; 76: 127-32.
228. Petrowsky GH, Gonen M, Jarnagin W et al. *Second liver resections are safe and effective treatment for recurrent hepatic metastases from colorectal cancer. A biinstitutional analysis.* Ann Surg. 2002; 235: 863-71.
229. Takahashi S, Inoue K, Konishi M et al. *Prognostic factors for poor survival after hepatectomy in patients with colorectal liver metastases.* Surgery. 2003; 133: 627-34.
230. Adam R, Pascal G, Azoulay D et al. *Liver resection for colorectal metastases: the third hepatectomy.* Ann Surg. 2003; 238: 871-83.
231. Zacharias T, Jaeck D, Oussoultzoglou E et al. *First and repeat resection of colorectal liver metastases in elderly patients.* Ann Surg. 2004; 240: 858-65.
232. Tanaka K, Shimada H, Ohta M, Togo S, Saitou S, Yamaguchi S, Endo I, Sekido H. *Procedures of choice for resection of primary and recurrent liver metastases from colorectal cancer.* World J Surg. 2004; 28: 482-7.
233. Hamy A, Benounna J, Heymann MF et al. *Repeat hepatectomy for colorectal liver metastases from colorectal cancer.* Int Surg. 2005; 90: 189-97.
234. Sugawara G, Isogai M, Kaneoka Y et al. *Repeat hepatectomy for recurrent colorectal metastases.* Surg Today. 2005; 35: 282-9.

235. Shaw IM, Rees M, Welsh FK et al. *Repeat hepatic resection for recurrent colorectal liver metastases is associated with favourable long-term survival.* Br J Surg. 2006; 93: 457-64.
236. Ishiguro S, Akasu T, Fujimoto Y et al. *Second hepatectomy for recurrent colorectal liver metastasis: analysis of preoperative prognosis factors.* Ann Surg Oncol. 2006; 13: 1579-87.
237. Nishio H, Hamady ZZ, Malik HZ et al. *Outcome following repeat liver resection for colorectal liver metastases.* Eur J Surg Oncol. 2007; 33: 729-34.
238. Ahmad A, Chen SL, Bilchik AJ. *Role of repeated hepatectomy in the multimodal treatment of hepatic colorectal metastases.* Arch. Surg. 2007; 142: 526-32.
239. Sa Cunha A, Laurent C, Rault A et al. *A second liver resection due to recurrent colorectal liver metastases.* Arch Surg. 2007; 142: 1144-49.
240. Thelen A, Jonas S, Benckert C et al. *Repeat liver resection for recurrent liver metastases from colorectal cancer.* Eur J Surg Oncol. 2007; 33: 324-28.
241. Treska V, Skalicky T, Liska V et al. *Repeated procedures for colorectal liver metastases.* Hepatogastroenterology. 2007; 54: 1775-78.
242. Brachet D, Lermite E, Rouquette A et al. *Prognostic factors of survival in repeat liver resection for recurrent colorectal metastases: review of sixty-two cases treated at a single institution.* Dis Colon Rectum. 2009; 52: 475-83.
243. de Jong MC, Mayo SC, Paulitano C et al. *Repeat curative intent liver surgery is safe and effective for recurrent colorectal liver metastasis: results from an international multi-institutional analysis.* J Gastrointest Surg. 2009; 12: 2141-51.
244. Fujii T, Sutoh T, Morita H, Katoh T, Yajima R, Araki K, Sasaki S, Yamaguchi S, Tsutsumi S, Suzuki H, Asao T, Kuwano H. *Synchronous colorectal liver metastasis in patients without node metastasis: possibility of localized liver metastasis.* Hepatogastroenterology. 2013; 60: 1348-50.
245. Pulitano C, Bodingbauer M, Aldrighetti L et al. *Liver resection for colorectal metastases in presence of extrahepatic disease: results from an international multi-institutional analysis.* Ann Surg Oncol. 2011; 18: 1380-8.
246. Oussoultzoglou E, Romain B, Panaro F et al. *Long-term survival after liver resection for colorectal liver metastases in patients with hepatic pedicle lymph nodes involvement in the era of new chemotherapy regimens.* Ann Surg. 2009; 249: 879-86.
247. Marudanayagam R, Ramkumar K, Shanmugam V et al. *Longterm outcome after sequential resections of liver and lung metastases from colorectal carcinoma.* HPB. 2009; 11: 671-6.
248. Byam J, Reuter NP, Woodall CE et al. *Should hepatic metastatic colorectal cancer patients with extrahepatic disease undergo liver resection/ablation?* Ann Surg Oncol. 2009; 16: 3064-9.
249. Carpizo DR, Are C, Jarnagin W et al. *Liver resection for metastatic colorectal cancer in patients with concurrent extrahepatic disease: results in 127 patients treated at a single center.* Ann Surg Oncol. 2009; 16: 2138-46.

250. Viana EF, Herman P, Siqueira SC et al. *Lymphadenectomy in colorectal cancer liver metastases resection: incidence of hilar lymph nodes micrometastasis*. J Surg Oncol. 2009; 100: 534-7.
251. Barlow AD, Nakas A, Pattenden C et al. *Surgical treatment of combined hepatic and pulmonary colorectal cancer metastases*. Eur J Surg Oncol. 2009; 35: 307-12.
252. Aoki T, Umekita N, Tanaka S et al. *Prognostic value of concomitant resection of extrahepatic disease in patients with liver metastases of colorectal origin*. Surgery. 2008; 143: 706-14.
253. Tanaka K, Shimada H, Ueda M et al. *Role of hepatectomy in treating multiple bilobar colorectal cancer metastases*. Surgery. 2008; 143: 259-70.
254. Kianmanesh R, Scaringi S, Sabate JM et al. *Iterative cytoreductive surgery associated with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for treatment of peritoneal carcinomatosis of colorectal origin with or without liver metastases*. Ann Surg. 2007; 245: 597-603.
255. Niu R, Yan TD, Zhu JC et al. *Recurrence and survival outcomes after hepatic resection with or without cryotherapy for liver metastases from colorectal carcinoma*. Ann Surg Oncol. 2007; 14: 2078-87.
256. Shah SA, Haddad R, Al-Sukhni W et al. *Surgical resection of hepatic and pulmonary metastases from colorectal carcinoma*. J Am Coll Surg. 2006; 202: 468-75.
257. Tocchi A, Mazzoni G, Brozzetti S et al. *Hepatic resection in stage IV colorectal cancer: prognostic predictors of outcome*. Int J Colorectal Dis. 2004; 19: 580-5.
258. Laurent C, Sa Cunha A, Rullier E et al. *Impact of microscopic hepatic lymph node involvement on survival after resection of colorectal liver metastasis*. J Am Coll Surg. 2004; 198: 884-91.
259. Elias D, Ouellet JF, Bellon N et al. *Extrahepatic disease does not contraindicate hepatectomy for colorectal liver metastases*. Br J Surg. 2003; 90: 567-74.
260. Mineo TC, Ambrogi V, Tonini G et al. *Longterm results after resection of simultaneous and sequential lung and liver metastases from colorectal carcinoma*. J Am Coll Surg. 2003; 197: 386-91.
261. Nagakura S, Shirai Y, Yamato Y et al. *Simultaneous detection of colorectal carcinoma liver and lung metastases does not warrant resection*. J Am Coll Surg. 2001; 193: 153-60.
262. Elias D, Sideris L, Pocard M, Ouellet JF, Boige V, Ducreux M. *Results of R0 resection for colorectal liver metastases associated with extrahepatic disease*. Ann Surg Oncol. 2004; 11: 274-80.
263. Elias D, Liberale G, Vernerey D, Pocard M, Ducreux M, Boige V, Malka D, Pignon JP, Lasser P. *Hepatic and extrahepatic colorectal metastases: when resectable, their localization does not matter, but their total number has a prognostic effect*. Ann Surg Oncol. 2005; 12: 900-9.
264. Carpizo DR, Are C, Jarnaigin W, DeMatteo R, Fong Y et al. *Liver resection for metastatic colorectal cancer in patients with concurrent extrahepatic disease: results in 127 patients treated at a single center*. Ann Surg Oncol. 2009; 16: 2138-46.

265. Quan D, Gallinger S, Nhan C, Auer RA, Biagi JJ, Fletcher GG, Law CH, Moulton CA, Ruo L, Wei AC, McLeod RS; Surgical Oncology Program at Cancer Care Ontario. *The role of liver resection for colorectal cancer metastases in an era of multimodality treatment: a systematic review*. *Surgery*. 2012; 151: 860-70.
266. Miller G, Biernacki P, Kemeny NE, Gonen M, Downey R, Jarnagin WR, D'Angelica M, Fong Y, Blumgart LH, DeMatteo RP. *Outcomes after resection of synchronous or metachronous hepatic and pulmonary colorectal metastases*. *J Am Coll Surg*. 2007; 205: 231-8.
267. Regnard JF, Grunenwald D, Spaggiari L, Girard P, Elias D, Ducreux M, Baldeyrou P, Levasseur P. *Surgical treatment of hepatic and pulmonary metastases from colorectal cancer*. *Ann Thorac Surg*. 1998; 66: 214-8.
268. Pfannschmidt J, Dienemann H, Hoffmann H. *Surgical resection of pulmonary metastases from colorectal cancer: a systematic review of published series*. *Ann Thorac Surg*. 2007; 84: 324-38.
269. Beckurts KT, Hölscher AH, Thorban S, Bollschweiler E, Siewert JR. *Significance of lymph node involvement at the hepatic hilum in the resection of colorectal liver metastases*. *Br J Surg*. 1997; 84: 1081-4.
270. Elias D, Saric J, Jaeck D, Arnaud JP, Gayet B, Rivoire M, Lorimier G, Carles J, Lasser P. *Prospective study of microscopic lymph node involvement of the hepatic pedicle during curative hepatectomy for colorectal metastases*. *Br J Surg*. 1996; 83: 942-5.
271. Ercolani G, Grazi GL, Ravaioli M, Grigioni WF, Cescon M, Gardini A, Del Gaudio M, Cavallari A. *The role of lymphadenectomy for liver tumors: further considerations on the appropriateness of treatment strategy*. *Ann Surg*. 2004; 239: 202-9.
272. Grobmyer SR, Wang L, Gonen M, Fong Y, Klimstra D, D'Angelica M, DeMatteo RP, Schwartz L, Blumgart LH, Jarnagin WR. *Perihepatic lymph node assessment in patients undergoing partial hepatectomy for malignancy*. *Ann Surg*. 2006; 244: 260-4.
273. Adam R, de Haas RJ, Wicherts DA, Aloia TA, Delvart V, Azoulay D, Bismuth H, Castaing D. *Is hepatic resection justified after chemotherapy in patients with colorectal liver metastases and lymph node involvement?* *J Clin Oncol*. 2008; 26: 3672-80.
274. Bennett JJ, Schmidt CR, Klimstra DS, Grobmyer SR, Ishill NM, D'Angelica M, DeMatteo RP, Fong Y, Blumgart LH, Jarnagin WR. *Perihepatic lymph node micrometastases impact outcome after partial hepatectomy for colorectal metastases*. *Ann Surg Oncol*. 2008; 15: 1130-6.
275. Elias D, Benizri E, Pocard M, Ducreux M, Boige V, Lasser P. *Treatment of synchronous peritoneal carcinomatosis and liver metastases from colorectal cancer*. *Eur J Surg Oncol*. 2006; 32: 632-6.
276. Elias D, Gilly F, Boutitie F, Quenet F, Bereder JM, Mansvelt B, Lorimier G, Dubè P, Glehen O. *Peritoneal colorectal carcinomatosis treated with surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy: retrospective analysis of 523 patients from a multicentric French study*. *J Clin Oncol*. 2010; 28: 63-8.
277. Secco GB, Fardelli R, Gianquinto D, Bonfante P, Baldi E, Ravera G, Derchi L, Ferraris R. *Efficacy and cost of risk-adapted follow-up in patients after colorectal cancer surgery: a prospective, randomized and controlled trial*. *Eur J Surg Oncol*. 2002; 28: 418-23.

278. Rodríguez-Moranta F, Saló J, Arcusa A, Boadas J, Piñol V, Bessa X, Batiste-Alentorn E, Lacy AM, Delgado S, Maurel J, Piqué JM, Castells A. *Postoperative surveillance in patients with colorectal cancer who have undergone curative resection: a prospective, multicenter, randomized, controlled trial*. J Clin Oncol. 2005; 24: 1-8.
279. Figueredo A, Rumble RB, Maroun J, Earle CC, Cummings B, McLeod R, Zuraw L, Zwaal C; Gastrointestinal Cancer Disease Site Group of Cancer Care Ontario's Program in Evidence-based Care. *Follow-up of patients with curatively resected colorectal cancer: a practice guideline*. BMC Cancer. 2003; 3: 26.
280. Tjandra JJ, Chan MK. *Follow-up after curative resection of colorectal cancer: a meta-analysis*. Dis Colon Rectum. 2007; 50: 1783-99.
281. Capussotti L et al. *Adjuvant chemotherapy and follow-up*. En: *Surgical treatment of colorectal liver metastases*. Capussotti L, editor; Italia: Springer-Verlag. 2011. p. 153-58. ISBN: 978-88-470-1808-2.
282. Jones RP, Jackson R, Dunne DF, Malik HZ, Fenwick SW, Poston GJ, Ghaneh P. *Systematic review and meta-analysis of follow-up after hepatectomy for colorectal liver metastases*. Br J Surg. 2012; 99: 477-86.
283. Inaraja-Pérez GC. *Peripheral arterial occlusive disease Fontaine stage IV: epidemiologic, morphologic and microbiologic factors*. University of Zaragoza Editions. 2013, 99. ISSN: 2254-7606. ISBN-10: 84-616-9968-8. ISBN-13: 978-84-616-9968-1.
284. Milton JS, Tsokos JO et al. *Estadística para Biología y Ciencias de la Salud*. Madrid: McGraw-Hill; 1999. pp. 264-70.
285. Pérez Sánchez-Cuadrado M. *Analysis of the care process and clinicopathological characteristics of elderly patients with acute abdominal pain in a Continuous Point Rural Care*. University of Zaragoza Editions. 2014, 103. ISSN: 2254-7606.
286. Reddy SK, Barbas AS, Clary BM. *Synchronous colorectal liver metastases: is it time to reconsider traditional paradigms of management?* Ann Surg Oncol. 2009; 16: 2395-2410.
287. Vassiliou I, Arkadopoulos N, Theodosopoulos T, Fragulidis G, Marinis A et al. *Surgical approaches or resectable synchronous colorectal liver metastases: timing considerations*. World J Gastroenterol. 2007; 13: 1431-4.
288. Minagawa M, Yamamoto J, Miwa S, Sakamoto Y, Kokudo N, Kosuge T, Miyagawa S, Makuuchi M. *Selection criteria for simultaneous resection in patients with synchronous liver metastasis*. Arch Surg. 2006; 14: 1006-12.
289. Swan PJ, Welsh FK, Chandrakumaran K, Rees M. *Long-term survival following delayed presentation and resection of colorectal liver metastases*. Br J Surg. 2011; 98: 1309-17.
290. Nakajima K, Takahashi S, Saito N, Kotaka M, Konishi M, Gotohda N, Kato Y, Kinoshita T. *Predictive factors for anastomotic leakage after simultaneous resection of synchronous colorectal liver metastasis*. J Gastrointest Surg. 2012; 16: 821-7.

291. Roxburgh CS, Richards CH, Moug SJ, Foulis AK, McMillan DC, Horgan PG. *Determinants of short- and long-term outcome in patients undergoing simultaneous resection of colorectal cancer and synchronous colorectal liver metastases*. Int J Colorectal Dis. 2012; 27: 363-9.
292. Qureshi MS, Goldsmith PJ, Maslekar S, Prasad KR, Botterill ID. *Synchronous resection of colorectal cancer and liver metastases: comparative views of colorectal and liver surgeons*. Colorectal Dis. 2012; 14: 477-85.
293. Valadão M. *Reverse approach: a new paradigm in the treatment of synchronous liver metastasis from colorectal cancer*. Rev Col Bras Cir. 2010; 37: 314-5.
294. Turrini O, Viret F, Guiramand J, Lelong B, Bège T, Delpero JR. *Strategies for the treatment of synchronous liver metastasis*. Eur J Surg Oncol. 2007; 33: 735-40.
295. Kaibori M, Iwamoto S, Ishizaki M, Matsui K, Saito T, Yoshioka K, Hamada Y, Kwon AH. *Timing of resection for synchronous liver metastases from colorectal cancer*. Dig Dis Sci. 2010; 55: 3262-70.
296. Luo Y, Wang L, Chen C, Chen D, Huang M, Huang Y, Peng J, Lan P, Cui J, Cai S, Wang J. *Simultaneous liver and colorectal resections are safe for synchronous colorectal liver metastases*. J Gastrointest Surg. 2010; 14: 1974-80.
297. Jegatheeswaran S, Mason JM, Hancock HC, Siriwardena AK. *The liver-first approach to the management of colorectal cancer with synchronous hepatic metastases: a systematic review*. JAMA Surg. 2013; 148: 385-91.
298. Lam VW, Laurence JM, Pang T, Johnston E, Hollands MJ, Pleass HC, Richardson AJ. *A systematic review of a liver-first approach in patients with colorectal cancer and synchronous colorectal liver metastases*. HPB (Oxford). 2014; 16: 101-8.
299. Andres A, Toso C, Adam R, Barroso E, Hubert C, Capussotti L, Gerstel E, Roth A, Majno PE, Mentha G. *A survival analysis of the liver-first reversed management of advanced simultaneous colorectal liver metastases: a LiverMetSurvey-based study*. Ann Surg. 2012; 256: 772-9.
300. Vauthey JN, Pawlik TM, Ribero D, Wu TT, Zorzi D, Hoff PM, Xiong HQ, Eng C, Lauwers GY, Mino-Kenudson M, Risio M, Muratore A, Capussotti L, Curley SA, Abdalla EK. *Chemotherapy regimen predicts steatohepatitis and an increase in 90-day mortality after surgery for hepatic colorectal metastases*. J Clin Oncol. 2006; 24: 2065-72.
301. Mullen JT, Ribero D, Reddy SK, Donadon M, Zorzi D, Gautam S, Abdalla EK, Curley SA, Capussotti L, Clary BM, Vauthey JN. *Hepatic insufficiency and mortality in 1059 noncirrhotic patients undergoing major hepatectomy*. J Am Coll Surg. 2007; 204: 854-62.
302. Figueras J, Ramos E, López-Ben S, Torras J, Albiol M, Llado L, González HD, Rafecas A. *Surgical treatment of liver metastases from colorectal carcinoma in elderly patients. When is it worthwhile?* Clin Transl Oncol. 2007; 9: 392-400.
303. Mann CD, Neal CP, Pattenden CJ, Metcalfe MS, Garcea G, Dennison AR, Berry DP. *Major resection of hepatic colorectal liver metastases in elderly patients. An aggressive approach is justified*. Eur J Surg Oncol. 2008; 34: 428-32.

304. Bockhorn M, Sotiropoulos GC, Sgourakis G, Neuhaus JP, Molmenti EP, Lang H, Frilling A, Broelsch CE. *Major liver resections in the elderly. Is an aggressive approach justified?* Int J Colorectal Dis. 2009; 24: 83-6.
305. AJCC: *Colon and rectum*. En: Edge SB, Byrd DR, Compton CC et al. Eds.: AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed. New York, NY: Springer, 2010. p. 143-164.
306. Keats AS. *The ASA classification of physical status, a recapitulation*. Anesthesiology. 1978; 49: 233-6.
307. Mazo V. *On the utility of the ASA physical status classification*. Rev Esp Anestesiología Reanim. 2007; 54: 391-3.
308. Mak PH, Campbell RC, Irwin MG; American Society of Anesthesiologists. *The ASA Physical Status Classification: inter-observer consistency*. Anaesth Intensive Care. 2002; 30: 633-40.
309. Fitz-Henry J. *The ASA classification and peri-operative risk*. Ann R Coll Surg Engl. 2011; 93: 186.
310. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA et al. *New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors (RECIST Guidelines)*. J Natl Cancer Inst. 2000; 92: 205-16.
311. Therasse P, Eisenhauer EA, Verweij J. *RECIST revisited: a review of validation studies on tumour assessment*. Eur J Cancer. 2006; 42: 1031-9.
312. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, Dancey J, Arbuck S, Gwyther S, Mooney M, Rubinstein L, Shankar L, Dodd L, Kaplan R, Lacombe D, Verweij J. *New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1)*. Eur J Cancer. 2009; 45: 228-47.
313. Chun YS, Vauthey JN, Boonsirikamchai P, Maru DM, Kopetz S, Palavecino M, Curley SA, Abdalla EK, Kaur H, Charnsangavej C, Loyer EM. *Association of computed tomography morphologic criteria with pathologic response and survival in patients treated with bevacizumab for colorectal liver metastases*. JAMA. 2009; 302: 2338-44.
314. Del Campo Lavilla M, Borrego Estella VM (dir.), Ligorred Padilla L (dir.), Inaraja Pérez GC (dir.). *Análisis de los resultados a corto plazo de la cirugía laparoscópica del cáncer colorrectal en una unidad especializada en un hospital de tercer nivel*. Departamento de Cirugía, Ginecología y Obstetricia, Facultad de Medicina, Universidad de Zaragoza, 2013. Trabajo Fin de Master en Iniciación a la Investigación en Medicina. TAZ-TFM-2013-273. [Consultado en Enero 2015]. Disponible en: <http://zaguan.unizar.es/record/11194?ln=es>
315. Vallejo Bernad C, Borrego Estella VM (dir.), Ligorred Padilla L (dir.), Inaraja Pérez GC (dir.). *Cumplimiento de los estándares de calidad actuales en el tratamiento quirúrgico de los pacientes intervenidos por cáncer de colon en estadio II en base al número de ganglios resecaados en la intervención quirúrgica*. Departamento de Cirugía, Ginecología y Obstetricia, Facultad de Medicina, Universidad de Zaragoza, 2014. Trabajo Fin de Master en Iniciación a la Investigación en Medicina. AZ-TFM-2014-477. [Consultado en Enero 2015]. Disponible en: <http://zaguan.unizar.es/record/15828?ln=es>

316. Oliver Guillén JR, Borrego Estella VM (dir.), Ligorred Padilla L (dir.), Molinos Arruebo I (dir.). *Importancia de las características clínicas dependientes de los pacientes y de la resección quirúrgica en el tratamiento del cáncer de colon en estadio II*. Departamento de Cirugía, Ginecología y Obstetricia, Facultad de Medicina, Universidad de Zaragoza, 2014. Trabajo Fin de Master en Iniciación a la Investigación en Medicina. TAZ-TFM-2014-472. [Consultado en Enero 2015]. Disponible en: <http://zaguan.unizar.es/record/15816?ln=es>
317. Way L, Schorock TR et al. *Intestino Grueso*. En: *Diagnóstico y tratamiento quirúrgicos*. Way L, editor; México DF: El Manual Moderno. 1989. 8ª edición. p. 564-606. ISBN: 0-8385-1415-4.
318. Gallot D et al. *Colectomía a cielo abierto para el cáncer del colon derecho y colectomías por vía abierta en el tratamiento de los cánceres del colon descendente, ilíaco y transverso*. En: *EM Consulte. Técnicas quirúrgicas-Aparato digestivo*. Elsevier Masson SAS. 2006. Tomo 2: E-40-570. ISBN-13: 9782842991227.
319. Schwartz S, Fischer J, Spencer F, Galloway A, Shires G. *Colon, Recto y Ano*. En: *Schwartz Principios de Cirugía*. Schwartz S, Fischer J, Spencer F, Galloway A, Shires G, editores; McGraw-Hill. 1999. 7ª edición. Cap. 26: p. 1416-31. ISBN: 0-07-054256-2.
320. 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.
321. Casanova D, Figueras J, Pardo F. *Guía instrumental en cirugía hepática*. En: *Guía Clínica de la Asociación Española de Cirugía: Cirugía Hepática*. Casanova D, Figueras J y Pardo F, editores. Madrid: Ediciones Arán; 2004. p. 326-36.
322. Clavien PA, Barkun J, de Oliveira ML, Vauthey JN, Dindo D, Schulick RD et al. *The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience*. *Ann Surg*. 2009; 250: 187-96.
323. Kulik U, Framke T, Großhening A, Ceylan A, Bektas H, Klempnauer J, Lehner F. *Liver resection of colorectal liver metastases in elderly patients*. *World J Surg*. 2011; 35: 2063-72.
324. Reddy K, Barbas AS, Turley RS, Gamblin TC, MS, Geller DA, Marsh JW, Tsung A, Clary BM, Lagoo-Deenadayalan S. *Major Liver Resection in Elderly Patients: A Multi-Institutional Analysis*. *J Am Coll Surg*. 2011; 212: 787-95.
325. Narita M, Oussoultzoglou E, Jaeck D, Fuschschuber P et al. *Two-stage hepatectomy for multiple bilobar colorectal liver metastases*. *Br J Surg*. 2011; 98: 1463-75.
326. Cannon RM, Martin RC, Callender GG, McMasters KM, Scoggins CR. *Safety and efficacy of hepatectomy for colorectal metastases in the elderly*. *J Surg Oncol*. 2011; 104: 804-8.
327. Cook EJ, Welsh FK, Chandrakumaran K, John TG, Rees M. *Resection of colorectal liver metastases in the elderly: does age matter?* *Colorectal Dis*. 2012; 14: 1210-6.
328. Robertson DJ, Stukel TA, Gottlieb DJ, Sutherland JM, Fisher ES. *Survival after hepatic resection of colorectal cancer metastases: a national experience*. *Cancer*. 2009; 115: 752-9.
329. Figueras J, Burdio F, Ramos E, Torras J, Llado L, López-Ben S, Codina-Barreras A, Mojal S. *Effect of subcentimeter nonpositive resection margin on hepatic recurrence in patients undergoing hepatectomy for colorectal liver metastases. Evidences from 663 liver resections*. *Ann Oncol*. 2007; 18: 1190-95.

330. Vandeweyer D, Neo EL, Chen JWC, Maddem GJ, Wilson TG, Padbury RTA. *Influence of resection margin on survival in hepatic resections for colorectal liver metastases*. HPB. 2009; 11: 499-504.
331. Welsh FKS, Tekkis PP, O'Rourke T, John TG, Rees M. *Quantification of risk of a positive (R1) resection margin following hepatic resection for metastatic colorectal cancer: An aid to clinical decision-making*. Surg Oncol. 2008; 17: 3-13.
332. Muratore A, Ribero D, ZimmittiG, Mellano A et al. *Resection margin and recurrence-free survival after liver resection of colorectal metastases*. Ann Surg Oncol. 2010; 17: 1324-29.
333. Nuzzo G, Giuliante F, Ardito F, Vellone M, Giovannini I, Federico B, Vecchio FM. *Influence of surgical margin on type of recurrence after liver resection for colorectal metastases: A single-center experience*. Surgery. 2008; 143: 384-93.
334. Are C, Gonen M, Zazzali K, Dematteo RP, Jarnagin WR, Fong Y, Blumgart LH, D'Angelica M. *The impact of margins on outcome after hepatic resection for colorectal metastasis*. Ann Surg. 2007; 246: 295-300.
335. Fortner JG, Silva JS, Golbey RB, Cox EB, Maclean BJ. *Multivariate analysis of a personal series of 247 consecutive patients with liver metastases from colorectal cancer. Treatment by hepatic resection*. Ann Surg. 1984; 199: 306-316.
336. Adachi Y, Inomata M, Kakisako K, Sato K, Shiraishi N, Kitano S. *Histopathologic characteristics of colorectal cancer with liver metastasis*. Dis Colon Rectum. 1999; 42: 1053-6.
337. Ueno H, Mochizuki H, Hatsuse K, Hase K, Yamamoto T. *Indicators for treatment strategies of colorectal liver metastases*. Ann Surg. 2000; 231: 59-66.
338. Lise M, Bacchetti S, Da Pian P et al. *Patterns of recurrence after resection of colorectal liver metastases: Prediction by models of outcome analysis*. World J Surg. 2001; 25: 638-44.
339. Tanaka K, Shimada H, Fujii Y et al. *Pre-hepatectomy prognostic staging to determine treatment strategy for colorectal cancer metastases to the liver*. Langenbecks Arch Surg. 2004; 389: 371-9.
340. Nagashima I, Takada T, Matsuda K, Adachi M, Nagawa H, Muto T, Okinaga K. *A new scoring system to classify patients with colorectal liver metastases: proposal of criteria to select candidates for hepatic resection*. J Hepatobiliary Pancreat Surg. 2004; 11: 79-83.
341. Schindl M, Wigmore SJ, Currie U et al. *Prognostic scoring in colorectal cancer liver metastases. Development and validation*. Arch Surg. 2005; 140: 183-89.
342. Wei AC, Greig PD, Grant D et al. *Survival after hepatic resection for colorectal metastases: a 10-year experience*. Ann Surg Oncol. 2006; 13: 668-76.
343. Nagashima I, Takada T, Adachi M, Nagawa H, Mutoo T, Okinaga K. *Proposal of criteria to select candidates with colorectal liver metastases for hepatic resection: comparison of our scoring system to the positive number of risk factors*. World J Gastroenterol. 2006. 21; 12: 6305-9.

344. Leporrier J, Maurel J, Chiche L, Bara S, Segol P. *A population based study of the incidence, management and prognosis of hepatic metastases from colorectal cancer*. Br J Surg. 2006; 93: 465-74.
345. Minagawa M, Yamamoto J, Kosuge T, Matsuyama Y, Miyagawa S, Makuuchi M. *Simplified staging system for predicting the prognosis of patients with resectable liver metastasis: development and validation*. Arch Surg. 2007; 142: 269-76.
346. Yamaguchi T, Mori T, Takahashi K, Matsumoto H, Miyamoto H, Kato T. *A new classification system for liver metastases from colorectal cancer in Japanese multicenter analysis*. Hepatogastroenterology. 2008; 55: 173-8.
347. Tan MC, Castaldo ET, Gao F, Chari RS, Linehan DC, Wright JK, Hawkins WG, Siegel BA, Delbeke D, Pinson CW, Strasberg SM. *A prognostic system applicable to patients with resectable liver metastasis from colorectal carcinoma staged by positron emission tomography with 18F-fluoro-2-deoxy-D-glucose: role of primary tumor variables*. J Am Coll Surg. 2008; 206: 857-68.
348. Konope R, Kersting S, Distler M, Dietrich J, Gastmeier J, Heller A, Kulisch E, Saeger HD. *Prognostic factors and evaluation of a clinical score for predicting survival after resection of colorectal liver metastases*. Liver Int. 2009; 29: 89-102.
349. Yamada H, Hiroyuki K, Kondo S et al. *Repeat hepatectomy for recurrent hepatic metastases from colorectal cancer*. Hepatogastroenterology. 2001; 48: 828-30.
350. Taschieri AM, Elli M, Vignati GA et al. *Repeated liver resection for recurrent metastases from colorectal cancer*. Hepatogastroenterology. 2003; 50: 472-74.
351. Chu QD, Vezeridis MP, Avradopoulos KA et al. *Repeat hepatic resection for recurrent colorectal cancer*. World J Surg. 1997; 21: 292-96.
352. Pessaux P, Lermite E, Brehant O et al. *Repeat hepatectomy for recurrent colorectal liver metastases*. J Surg Oncol. 2006; 93: 1-7.
353. Capussotti L et al. *Extrabepatic disease*. En: *Surgical treatment of colorectal liver metastases*. Capussotti L, editor; Italia: Springer-Verlag. 2011. p. 139-151. ISBN: 978-88-470-1808-2.
354. Pulitano C, Bodingbauer M, Aldrighetti L, de Jong MC, Castillo F et al. *Liver resection for colorectal metastases in presence of extrabepatic disease: results from an international multi-institutional analysis*. Ann. Surg. Oncol. 2011; 18: 1380-88.
355. Carpizo DR, D'Angelica M. *Liver resection for metastatic colorectal cancer in the presence of extrabepatic disease*. Ann Surg Oncol. 2009; 16: 2411-21.
356. Chua TC, Saxena A, Liauw W, Chu F, Morris DL. *Hepatectomy and resection of concomitant extrabepatic disease for colorectal liver metastases. A systematic review*. Eur J Cancer. 2012; 48: 1757-65.
357. de Haas RJ, Rahy Martin AC, Wicherts DA, Azoulay D, Castaing D, Adam R. *Long-term outcome in patients with adrenal metastases following resection of colorectal liver metastases*. Br J Surg. 2009; 96: 935-40.

358. Colton T et al. *Estadística en Medicina*. Brown, editor; Barcelona: Ediciones Masson-Salvat. 1995. ISBN: 978-84-8227-016-6.
359. Council of Biology Editors. *Guía para autores, editores y revisores en el campo de la medicina y la biología*. Style Manual Committee, editors. Barcelona: Salvat, 1987. ISBN: 0-521-47154-0.
360. Adam R, Frillin A, Elias D, Lauren C, Ramos E, Capussotti L et al. *Liver resection of colorectal metastases in elderly patients*. Br J Surg. 2010; 97: 366-76.
361. Cox DR. *Regression models and life tables* (with discussion). J R Stat Soc B. 1972; 34: 187-220.
362. Kaplan EL, Meier P. *Non parametric estimation from incomplete observations*. J Am Stat Assoc. 1958; 53: 457-81.
363. Breslow NE. *Covariance analysis of censored survival data*. Biometrics. 1974; 30: 89-99.
364. Radunz S, Heuer M, Trarbach T, Mathe Z, Baba HA, Paul A, Sotiropoulos GC. *Long-term survival after "liver first" approach for locally advanced rectal cancer and synchronous liver metastases*. Int J Colorectal Dis. 2011; 26: 1219-20.
365. Glantzounis G, Katsios CS. *Simultaneous resection of primary colorectal cancer and synchronous liver metastases*. World J Surg. 2011; 35: 926-8.
366. Chen J, Li Q, Wang C, Zhu H, Shi Y, Zhao G. *Simultaneous vs. staged resection for synchronous colorectal liver metastases: a metaanalysis*. Int J Colorectal Dis. 2011; 26: 191-9.
367. Anaya DA, Becker NS, Abraham NS. *Global graying, colorectal cancer and liver metastasis: new implications for surgical management*. Crit Rev Oncol Hematol. 2011; 77: 100-8.
368. Capussotti L et al. *Results of surgery and prognostic factors*. En: *Surgical treatment of colorectal liver metastases*. Capussotti L, editor; Italia: Springer-Verlag. 2011. p. 55-74. ISBN: 978-88-470-1808-2.
369. Saltz LB, Clarke S, Díaz-Rubio E, Scheithauer W, Figer A, Wong R, Koski S, Lichinitser M, Yang TS, Rivera F, Couture F, Sirzén F, Cassidy J. *Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study*. J Clin Oncol. 2008; 26: 2013-9.
370. Rubbia-Brandt L, Giostra E, Brezault C, Roth AD, Andres A, Audard V, Sartoretti P, Dousset B, Majno PE, Soubrane O, Chaussade S, Mentha G, Terris B. *Importance of histological tumor response assessment in predicting the outcome in patients with colorectal liver metastases treated with neo-adjuvant chemotherapy followed by liver surgery*. Ann Oncol. 2007; 18: 299-304.
371. Blazer DG 3rd, Kishi Y, Maru DM, Kopetz S, Chun YS, Overman MJ, Fogelman D, Eng C, Chang DZ, Wang H, Zorzi D, Ribero D, Ellis LM, Glover KY, Wolff RA, Curley SA, Abdalla EK, Vauthey JN. *Pathologic response to preoperative chemotherapy: a new outcome end point after resection of hepatic colorectal metastases*. J Clin Oncol. 2008; 26: 5344-51.
372. Bismuth H, Adam R, Lévi F, Farabos C, Waechter F, Castaing D, Majno P, Engerran L. *Resection of nonresectable liver metastases from colorectal cancer after neoadjuvant chemotherapy*. Ann Surg. 1996; 224: 509-20.

373. Barone C, Nuzzo G, Cassano A, Basso M, Schinzari G, Giuliente F, D'Argento E, Trigila N, Astone A, Pozzo C. *Final analysis of colorectal cancer patients treated with irinotecan and 5-fluorouracil plus folinic acid neoadjuvant chemotherapy for unresectable liver metastases*. Br J Cancer. 2007; 97: 1035-9.
374. Adam R, Wicherts DA, de Haas RJ, Ciaccio O, Lévi F, Paule B, Ducreux M, Azoulay D, Bismuth H, Castaing D. *Patients with initially unresectable colorectal liver metastases: is there a possibility of cure?* J Clin Oncol. 2009; 27: 1829-35.
375. Van Cutsem E, Köhne CH, Hitre E, Zaluski J, Chang Chien CR, Makhson A, D'Haens G, Pintér T, Lim R, Bodoky G, Roh JK, Folprecht G, Ruff P, Stroh C, Tejpar S, Schlichting M, Nippgen J, Rougier P. *Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer*. N Engl J Med. 2009; 360: 1408-17.
376. Bokemeyer C, Bondarenko I, Makhson A, Hartmann JT, Aparicio J, de Braud F, Donea S, Ludwig H, Schuch G, Stroh C, Loos AH, Zubel A, Koralewski P. *Fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with and without cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer*. J Clin Oncol. 2009; 27: 663-71.
377. Folprecht G, Gruenberger T, Bechstein WO, Raab HR, Lordick F, Hartmann JT, Lang H, Frilling A, Stoecklacher J, Weitz J, Konopke R, Stroszczyński C, Liersch T, Ockert D, Herrmann T, Goekkurt E, Parisi F, Köhne CH. *Tumour response and secondary resectability of colorectal liver metastases following neoadjuvant chemotherapy with cetuximab: the CELIM randomised phase 2 trial*. Lancet Oncol. 2010; 11: 38-47.
378. Maughan TS, Adams R, Smith CG, Seymour MT, Wilson RH, Meade AM, Fisher D, Madi A, Cheadle J, Kaplan RS and MRC COIN Trial Investigators. *Identification of potentially responsive subsets when cetuximab is added to oxaliplatin-fluoropyrimidine chemotherapy (CT) in first-line advanced colorectal cancer (aCRC): Mature results of the MRC COIN trial*. J Clin Oncol. 2010; 28: 3502.
379. Douillard JY, Siena S, Cassidy J, Tabernero J, Burkes R, Barugel M, Humblet Y, Bodoky G, Cunningham D, Jassem J, Rivera F, Kocákova I, Ruff P, Błasińska-Morawiec M, Šmakal M, Canon JL, Rother M, Oliner KS, Wolf M, Gansert J. *Randomized phase III trial of panitumumab with infusional fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (FOLFOX4) versus FOLFOX4 alone as first-line treatment in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: the PRIME study*. J Clin Oncol. 2010; 28: 4697-705.
380. Hecht JR, Mitchell E, Chidiac T et al. *A randomized phase IIIB trial of chemotherapy, bevacizumab and panitumumab compared with chemotherapy and bevacizumab alone for metastatic colorectal cancer*. J Clin Oncol. 2009; 27: 672-80.
381. Tol J, Koopman M, Cats A, Rodenburg CJ, Creemers GJ, Schrama JG, Erdkamp FL, Vos AH, van Groeningen CJ, Sinnige HA, Richel DJ, Voest EE, Dijkstra JR, Vink-Börger ME, Antonini NF, Mol L, van Krieken JH, Dalesio O, Punt CJ. *Chemotherapy, bevacizumab, and cetuximab in metastatic colorectal cancer*. N Engl J Med. 2009; 360: 563-72.
382. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W, Berlin J, Baron A, Griffing S, Holmgren E, Ferrara N, Fyfe G, Rogers B, Ross R, Kabbinavar F. *Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer*. N Engl J Med. 2004; 350: 2335-42.

383. Saltz LB, Clarke S, Díaz-Rubio E, Scheithauer W, Figuer A, Wong R, Koski S, Lichinitser M, Yang TS, Rivera F, Couture F, Sirzén F, Cassidy J. *Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study*. J Clin Oncol. 2008; 26: 2013-9.
384. Wong R, Saffery C, Barbachano Y, Chau I, Valle J, Tamas Hickish T et al. *BOXER: A multicentre phase II trial of capecitabine and oxaliplatin plus bevacizumab as neoadjuvant treatment for patients with liver-only metastases from colorectal cancer unsuitable for upfront resection*. Eur J Cancer. 2009; 7: 6076.
385. Masi G, Vasile E, Loupakis F et al. *Bevacizumab in combination with FOLFOXIRI (irinotecan, oxaliplatin and infusional 5FU/LV) as first-line treatment of metastatic colorectal cancer (mCRC): a phase II study by the G.O.N.O group*. Ann Oncol. 2009.
386. Van Cutsem E, Rivera F, Berry S, Kretzschmar A, Michael M, DiBartolomeo M, Mazier MA, Canon JL, Georgoulas V, Peeters M, Bridgewater J, Cunningham D; First BEAT investigators. *Safety and efficacy of first-line bevacizumab with FOLFOX, XELOX, FOLFIRI and fluoropyrimidines in metastatic colorectal cancer: the BEAT study*. Ann Oncol. 2009; 20: 1842-7.
387. Benoist S, Nordlinger B. *The role of preoperative chemotherapy in patients with resectable colorectal liver metastases*. Ann Surg Oncol. 2009; 16: 2385-90.
388. Chua TC, Liauw W, Saxena A, Chu F, Glenn D, Chai A, Morris DL. *Systematic review of neoadjuvant transarterial chemoembolization for resectable hepatocellular carcinoma*. Liver Int. 2010; 30: 166-74.
389. Bower M, Metzger T, Robbins K, Tomalty D, Válek V, Boudný J, Andrasina T, Tatum C, Martin RC. *Surgical downstaging and neo-adjuvant therapy in metastatic colorectal carcinoma with irinotecan drug-eluting beads: a multi-institutional study*. HPB. 2010; 12: 31-6.
390. Allen PJ, Kemeny N, Jarnagin W, DeMatteo R, Blumgart L, Fong Y. *Importance of response to neoadjuvant chemotherapy in patients undergoing resection of synchronous colorectal liver metastases*. J Gastrointest Surg. 2003; 7: 109-15.
391. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, Poston GJ, Schlag PM, Rougier P, Bechstein WO, Primrose JN, Walpole ET, Finch-Jones M, Jaeck D, Mirza D, Parks RW, Collette L, Praet M, Bethe U, Van Cutsem E, Scheithauer W, Gruenberger T; EORTC Gastro-Intestinal Tract Cancer Group; Cancer Research UK; Arbeitsgruppe Lebermetastasen und-tumoren in der Chirurgischen Arbeitsgemeinschaft Onkologie (ALM-CAO); Australasian Gastro-Intestinal Trials Group (AGITG); Fédération Francophone de Cancérologie Digestive (FFCD). *Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): a randomised controlled trial*. Lancet. 2008; 371: 1007-16.
392. Tanaka K, Takakura H, Takeda K, Matsuo K, Nagano Y, Endo I. *Importance of complete pathologic response to prehepatectomy chemotherapy in treating colorectal cancer metastases*. Ann Surg. 2009; 250: 935-42.
393. Tanaka K, Adam R, Shimada H, Azoulay D, Lévi F, Bismuth H. *Role of neoadjuvant chemotherapy in the treatment of multiple colorectal metastases to the liver*. Br J Surg. 2003; 90: 963-9.

394. Reddy SK, Zorzi D, Lum YW, Barbas AS, Pawlik TM, Ribero D, Abdalla EK, Choti MA, Kemp C, Vauthey JN, Morse MA, White RR, Clary BM. *Timing of multimodality therapy for resectable synchronous colorectal liver metastases: a retrospective multi-institutional analysis*. Ann Surg Oncol. 2009; 16: 1809-19.
395. Adam R, Bhangui P, Poston G, Mirza D, Nuzzo G, Barroso E, Ijzermans J, Hubert C, Ruers T, Capussotti L, Ouellet JF, Laurent C, Cugat E, Colombo PE, Milicevic M. *Is perioperative chemotherapy useful for solitary, metachronous, colorectal liver metastases?* Ann Surg. 2010; 252: 774-87.
396. Elias D, Sideris L, Pocard M et al. *Incidence of unsuspected and treatable metastatic disease associated with operable colorectal liver metastases discovered only at laparotomy (and not treated when performing percutaneous radiofrequency ablation)*. Ann Surg Oncol. 2005; 12: 298-302.
397. Martínez-Serrano MA, Grande L, Burdío F, Berjano E, Poves I, Quesada R. *Transección hepática sin suturas mediante un nuevo instrumento asistido por radiofrecuencia. Modelado teórico, estudio experimental y ensayo clínico*. Cir Esp. 2011; 89: 145-51.
398. Abdalla EK, Vauthey JN, Ellis LM, Ellis V, Pollock R, Broglio KR, Hess K, Curley SA. *Recurrence and outcomes following hepatic resection, radiofrequency ablation, and combined resection/ablation for colorectal liver metastases*. Ann Surg. 2004; 239: 818-25.
399. Gleisner AL, Choti MA, Assumpcao L, Nathan H, Schulick RD, Pawlik TM. *Colorectal liver metastases: recurrence and survival following hepatic resection, radiofrequency ablation, and combined resection-radiofrequency ablation*. Arch Surg. 2008; 143: 1204-12.
400. LeVeen R et al. *Laser hyperthermia and radiofrequency ablation of hepatic lesions*. Sem Interven Radiology 1997; 14: 313-24.
401. Solbiati L, Livraghi T, Goldberg SN, Ierace T, Meloni F, Dellanoce M, Cova L, Halpern EF, Gazelle GS. *Percutaneous radio-frequency ablation of hepatic metastases from colorectal cancer: long-term results in 117 patients*. Radiology. 2001; 221: 159-66.
402. Elias D, Sideris L, Pocard M, Dromain C, De Baere T. *Intraductal cooling of the main bile ducts during radiofrequency ablation prevents biliary stenosis*. J Am Coll Surg. 2004; 198: 717-21.
403. Mulier S, Ni Y, Jamart J, Ruers T, Marchal G, Michel L. *Local recurrence after hepatic radiofrequency coagulation: multivariate meta-analysis and review of contributing factors*. Ann Surg. 2005; 242: 158-71.
404. Reuter NP, Woodall CE, Scoggins CR, McMasters KM, Martin RC. *Radiofrequency ablation vs. resection for hepatic colorectal metastasis: therapeutically equivalent?* J Gastrointest Surg. 2009; 13: 486-91.
405. Otto G, Düber C, Hoppe-Lotichius M, König J, Heise M, Pitton MB. *Radiofrequency ablation as first-line treatment in patients with early colorectal liver metastases amenable to surgery*. Ann Surg. 2010; 251: 796-803.
406. Elias D, Santoro R, Ouellet JF, Osmak L, de Baere T, Roche A. *Simultaneous percutaneous right portal vein embolization and left liver tumor radiofrequency ablation prior to a major right hepatic resection for bilateral colorectal metastases*. Hepatogastroenterology. 2004; 51: 1788-91.

407. Nakao N, Miura K, Takahashi H et al. *Hepatocellular carcinoma: combined hepatic, arterial, and portal venous embolization*. Radiology. 1986; 161: 303-307.
408. Kinoshita H, Sakai K, Hirohashi K et al. *Preoperative portal vein embolization for hepatocellular carcinoma*. World J Surg. 1986; 10: 803-808.
409. Schadde E, Ardiles V, Slankamenac K, Tschuor C, Sergeant G, Amacker N, Baumgart J, Croome K, Hernandez-Alejandro R, Lang H, de Santibañes E, Clavien PA. *ALPPS offers a better chance of complete resection in patients with primarily unresectable liver tumors compared with conventional-staged hepatectomies: results of a multicenter analysis*. World J Surg. 2014; 38: 1510-9.
410. Ratti F, Schadde E, Masetti M, Massani M, Zanella M, Serenari M, Cipriani F, Bonariol L, Bassi N, Aldrighetti L, Jovine E. *Strategies to Increase the Resectability of Patients with Colorectal Liver Metastases: A Multi-center Case-Match Analysis of ALPPS and Conventional Two-Stage Hepatectomy*. Ann Surg Oncol. 2015. [Epub ahead of print].
411. Sugawara Y, Yamamoto J, Yamasaki S, Shimada K, Kosuge T, Makuuchi M. *Estimating the prognosis of hepatic resection in patients with metastatic liver tumors from colorectal cancer with special concern for the timing of hepatectomy*. Surgery. 2001; 129: 408-13.
412. Ohlsson B, Stenram U, Tranberg KG et al. *Resection of colorectal liver metastases: 25 year experience*. World J Surg. 1998; 22: 268-76.
413. van der Pool AE, de Wilt JH, Lalmahomed ZS, Eggermont AM, Ijzermans JN, Verhoef C. *Optimizing the outcome of surgery in patients with rectal cancer and synchronous liver metastases*. Br J Surg. 2010; 97: 383-90.
414. Jaeck D, Bachellier P, Guiguet M, Boudjema K, Vaillant JC, Balladur P, Nordlinger B. *Long-term survival following resection of colorectal hepatic metastases*. Association Française de Chirurgie. Br J Surg. 1997; 85: 977-80.
415. Fong Y, Gonen M, Rubin D, Radzyner M, Brennan MF. *Longterm survival is superior after resection for cancer in highvolume centers*. Ann Surg. 2005; 242: 540-7.
416. Etreros J, Alonso C, Marco G, Cabronero M, Alfaro M. *El sistema de historia clínica digital en el sistema nacional de salud. Accesibilidad y protección de la información como elementos clave*. Derecho y Salud. 2009; 18: 99-110.
417. Vigal Brey G, Trelles Martín A. *Two years experience of computerised medical records in a regional hospital*. Cir Esp. 2012; 90: 490-4.
418. 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.
419. 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.
420. Bipat S, Van Leeuwen MS, Comans EF et al. *Colorectal liver metastases: CT, MR imaging, and PET for diagnosis-meta-analysis*. Radiology. 2005; 237: 123-31.

421. Kijima S, Sasaki T, Nagata K, Utano K, Lefor AT, Sugimoto H. *Preoperative evaluation of colorectal cancer using CT colonography, MRI, and PET/CT*. World J Gastroenterol. 2014; 20: 16964-75.
422. Moulton CA, Gu CS, Law CH, Tandan VR, Hart R, Quan D, Fairfull Smith RJ, Jalink DW, Husien M, Serrano PE, Hendler AL, Haider MA, Ruo L, Gulenchyn KY, Finch T, Julian JA, Levine MN, Gallinger S. *Effect of PET before liver resection on surgical management for colorectal adenocarcinoma metastases: a randomized clinical trial*. JAMA. 2014; 311: 1863-9.
423. Adam R, Aloia T, Lévi F, Wicherts DA, de Haas RJ, Paule B et al. *Hepatic resection after rescue cetuximab treatment for colorectal liver metastases previously refractory to conventional systemic therapy*. J Clin Oncol. 2007; 25: 4593-602.
424. Alberts SR, Horvath WL, Sternfeld WC, Goldberg RM, Mahoney MR, Dakhil SR, Levitt R, Rowland K, Nair S, Sargent DJ, Donohue JH. *Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin for patients with unresectable liver-only metastases from colorectal cancer: a North Central Cancer Treatment Group phase II study*. J Clin Oncol. 2005; 23: 1-7.
425. Adam R, Pascal G, Castaing D, Azoulay D, Delvart V, Paule B et al. *Tumour progression while on chemotherapy: a contraindication to the liver resection for multiple colorectal metastases?* Ann Surg. 2004; 240: 1052-64.
426. Goldberg RM, Sargent DJ, Morton RF, Fuchs CS, Ramanathan RK, Williamson SK, Findlay BP, Pitot HC, Alberts SR. *A randomized controlled trial of fluorouracil plus leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin combinations in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer*. J Clin Oncol. 2004; 22: 23-30.
427. Köhne CH, van Cutsem E, Wils J, Bokemeyer C, El-Serafi M, Lutz MP, Lorenz M, Reichardt P, Rüdke-Lanz H, Frickhofen N, Fuchs R, Mergenthaler HG, Langenbuch T, Vanhoefer U, Rougier P, Voigtmann R, Müller L, Genicot B, Anak O, Nordlinger B; European Organisation for Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Group. *Phase III study of weekly high-dose infusional fluorouracil plus folinic acid with or without irinotecan in patients with metastatic colorectal cancer: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Group Study 40986*. J Clin Oncol. 2005; 23: 4856-65.
428. Giacchetti S, Perpoint B, Zidani R, Le Bail N, Faggiuolo R, Focan C, Chollet P, Llory JF, Letourneau Y, Coudert B, Bertheaut-Cvitkovic F, Larregain-Fournier D, Le Rol A, Walter S, Adam R, Misset JL, Lévi F. *Phase III multicenter randomized trial of oxaliplatin added to chronomodulated fluorouracil-leucovorin as first-line treatment of metastatic colorectal cancer*. J Clin Oncol. 2000; 18: 136-47.
429. Tournigand C, André T, Achille E, Lledo G, Flesh M, Mery-Mignard D, Quinaux E, Couteau C, Buyse M, Ganem G, Colin P, Louvet C, de Gramont A. *FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study*. J Clin Oncol. 2004; 22: 229-37.
430. Grothey A, Sargent D, Goldberg RM, Schmoll HJ. *Survival of patients with advanced colorectal cancer improves with the availability of fluorouracil-leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin in the course of treatment*. J Clin Oncol. 2004; 22: 1209-14.

431. Falcone A, Ricci S, Brunetti I, Pfanner E, Allegrini G, Barbara C, Crinò L, Benedetti G, Evangelista W, Fanchini L, Cortesi E, Picone V, Vitello S, Chiara S, Granetto C, Porcile G, Fioretto L, Orlandini C, Andreuccetti M, Masi G. *Phase III trial of infusional fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) compared with infusional fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the Gruppo Oncologico Nord Ovest.* J Clin Oncol. 2007; 25: 1670-6.
432. Arkenau HT, Arnold D, Cassidy J, Diaz-Rubio E, Douillard JY, Hochster H, Martoni A, Grothey A, Hinke A, Schmiegel W, Schmoll HJ, Porschen R. *Efficacy of oxaliplatin plus capecitabine or infusional fluorouracil/leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer: a pooled analysis of randomized trials.* J Clin Oncol. 2008; 26: 5910-7.
433. Folprecht G, Grothey A, Alberts S, Raab HR, Köhne CH. *Neoadjuvant treatment of unresectable colorectal liver metastases: correlation between tumour response and resection rates.* Ann Oncol. 2005; 16: 1311-9.
434. Perez-Staub N, Lledo G, Paye F et al. *Surgery of colorectal metastasis in the Optimox 1 study. A GERCOR study.* J Clin Oncol. 2006; 24: 3522.
435. Benoist S, Brouquet A, Penna C, Julié C, El Hajjam M, Chagnon S, Mitry E, Rougier P, Nordlinger B. *Complete response of colorectal liver metastases after chemotherapy: does it mean cure?* J Clin Oncol. 2006; 24: 3939-45.
436. Elias D, Youssef O, Sideris L, Dromain C, Baton O, Boige V, Ducreux M. *Evolution of missing colorectal liver metastases following inductive chemotherapy and hepatectomy.* J Surg Oncol. 2004; 86: 4-9.
437. Elias D, Goere D, Boige V, Kohneh-Sharhi N, Malka D, Tomasic G, Dromain C, Ducreux M. *Outcome of posthepatectomy-missing colorectal liver metastases after complete response to chemotherapy: impact of adjuvant intra-arterial hepatic oxaliplatin.* Ann Surg Oncol. 2007; 14: 3188-94.
438. 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.
439. Balzan S, Belghiti J, Farges O, Oagta S, Sauvanet A, Delefosse D et al. *The "50-50 criteria" on postoperative day 5: an accurate predictor of liver failure and death after hepatectomy.* Ann Surg. 2005; 242: 511-6.
440. Di Benedetto F, Berretta M, D'Amico G, Montalti R, De Ruvo N, Cautero N, Guerrini GP, Ballarin R, Spaggiari M, Tarantino G, Di Sandro S, Pecchi A, Luppi G, Gerunda GE. *Liver resection for colorectal metastases in older adults: a paired matched analysis.* J Am Geriatr Soc. 2011; 59: 2282-90.
441. Lewis JH, Kilgore ML, Goldman DP et al. *Participation of patients 65 years of age or older in cancer clinical trials.* J Clin Oncol. 2003; 21: 1383-9.
442. Bruce J, Krukowski ZH, Al-Khairiy G, Russel EM, Park KG. *Systematic review of the definition and measurement of anastomotic leak after gastrointestinal surgery.* Br J Surg. 2001; 88: 1157-68.

443. D'Andre S, Sargent DJ, Cha SS et al. *5-fluorouracil-based chemotherapy for advanced colorectal cancer in elderly patients: a North Central Cancer Treatment Group study*. Clin Colorectal Cancer. 2005; 4: 325-31.
444. Daabiss M. *American Society of Anaesthesiologists physical status classification*. Indian J Anaesth. 2011; 55: 111-5.
445. Castillo J, Canet J, Gomar C, Hervás C. *Imprecise status allocation by users of the American Society of Anesthesiologists classification system: survey of Catalan anesthesiologists*. Rev Esp Anestesiol Reanim. 2007; 54: 394-8.
446. Cescon M, Grazi GL, Del Gaudio M, Ercolani G, Ravaioli M, Nardo B et al. *Outcome of right hepatectomies in patients older than 70 years*. Arch Surg. 2003; 138: 547-52.
447. Pope D, Ramesh H, Gennari R et al. *Pre-operative assessment of cancer in the elderly (PACE): a comprehensive assessment of underlying characteristics of elderly cancer patients prior to elective surgery*. Surg Oncol. 2006; 15: 189-97.
448. Kristjansson SR, Nesbakken A, Jordhoy MS et al. *Comprehensive geriatric assessment can predict complications in elderly patients after elective surgery for colorectal cancer: a prospective observational cohort study*. Crit Rev Oncol Hematol. 2010; 76: 208-17.
449. Copeland GP, Jones D, Walters M. *POSSUM: a scoring system for surgical audit*. Br J Surg. 1991; 78: 355-60.
450. Knaus WA, Wagner DP, Draper EA et al. *The APACHE III prognostic system. Risk prediction of hospital mortality for critically ill hospitalized adults*. Chest. 1991; 100: 1619-36.
451. Hammarstrom S. *The carcinoembryonic antigen (CEA) family: structures, suggested functions and expression in normal and malignant tissues*. Semin Cancer Biol. 1999; 9: 67-81.
452. Poon RT, Fan ST, Lo CM, Lam CM, Yeung C et al. *Improving perioperative outcome expands the role of hepatectomy in management of benign and malignant hepatobiliary diseases. Analysis of 1222 consecutive patients from a prospective database*. Ann Surg. 2004; 240: 698-710.
453. Montedori A, Cirocchi R, Farinella E, Sciannone F, Abraha I. *Covering ileo- or colostomy in anterior resection for rectal carcinoma*. Cochrane Database Syst Rev. 2010; 5: CD006878.
454. Daley BJ, Cecil W, Clarke PC, Cofer JB, Guillaumondegui OD. *How slow is too slow? Correlation of operative time to complications: an analysis from the Tennessee surgical quality collaborative*. J Am Coll Surg. 2015; 220: 550-8.
455. Aloia T, Sebah M, Plasse M, Karam V, Lévi F, Giacchetti S, Azoulay D, Bismuth H, Castaing D, Adam R. *Liver histology and surgical outcomes after preoperative chemotherapy with fluorouracil plus oxaliplatin in colorectal cancer liver metastases*. J Clin Oncol. 2006; 24: 4983-90.
456. Cho SW, Steel J, Tsung A, Marsh JW, Geller DA, Gamblin TC. *Safety of liver resection in the elderly: how important is age?* Ann Surg Oncol 2011; 18: 1088-95.

457. Belghiti J, Hiramatsu K, Benoist S, Massault P, Sauvanet A, Farges O. *Seven hundred forty-seven hepatectomies in the 1990s: an update to evaluate the actual risk of liver resection*. J Am Coll Surg. 2000; 19: 38-46.
458. Feroci F, Baraghini M, Lenzi E, Garzi A, Vannucchi A, Cantafio S, Scatizzi M. *Laparoscopic surgery improves postoperative outcomes in high-risk patients with colorectal cancer*. Surg Endosc. 2013; 27: 1130-7.
459. Oviedo M et al. *Impacto de las técnicas mínimamente invasivas en cirugía colorectal*. Cir Esp. 2008; 84: 179-80.
460. Lacy AM, Delgado S, Castells A et al. *The long-term results of a randomized clinical trial of laparoscopy-assisted versus open surgery for colon cancer*. Ann Surg 2008; 248: 1-7.
461. González-Contreras QH, Tapia Cid de León H, Rodríguez-Zentner HA, Castellanos-Juárez JC, Mejía-Ovalle RR, Vega-Batista R, Castañeda-Argáiz R. *Cirugía colorrectal laparoscópica: experiencia en un centro de tercer nivel*. Rev Gastroenterol Mex. 2008; 73: 203-8.
462. Lacy AM, García-Valdecasas JC, Delgado S, Castells A, Taurá P, Piqué JM, Visa J. *Laparoscopy-assisted colectomy versus open colectomy for treatment of non-metastatic colon cancer: a randomised trial*. Lancet. 2002; 359: 2224-9.
463. Blanco-Engert R, Díaz-Maag R, Gascón M. *Complicaciones posoperatorias en cirugía laparoscópica del colon*. Cir Esp. 2002; 74: 232-9.
464. Hatwell C, Bretagnol F, Farges O, Belghiti J, Panis Y. *Laparoscopic resection of colorectal cancer facilitates simultaneous surgery of synchronous liver metastases*. Colorectal Dis. 2013; 15: 21-8.
465. Aljiffry M, Alrajraji M, Al-Sabah S, Hassanain M. *Laparoscopic-assisted one-stage resection of rectal cancer with synchronous liver metastasis utilizing a pfannenstiell incision*. Saudi J Gastroenterol. 2014; 20: 315-8.
466. Liu L, Zeng Y, Lai W, Diao F, Wu H, Wang J, Chu Z. *Laparoscopic Anterior Approach of Major Hepatectomy Combined With Colorectal Resection for Synchronous Colorectal Liver Metastases*. Surg Laparosc Endosc Percutan Tech. 2014; 24: 237-40.
467. Spampinato MG, Mandalá L, Quarta G, Del Medico P, Baldazzi G. *One-stage, totally laparoscopic major hepatectomy and colectomy for colorectal neoplasm with synchronous liver metastasis: safety, feasibility and short-term outcome*. Surgery. 2013; 153: 861-5.
468. Huh JW, Koh YS, Kim HR, Cho CK, Kim YJ. *Comparison of laparoscopic and open colorectal resections for patients undergoing simultaneous R0 resection for liver metastases*. Surg Endosc. 2011; 25: 193-8.
469. Hayashi M, Komeda K, Inoue Y, Shimizu T, Asakuma M, Hirokawa F, Okuda J, Tanaka K, Kondo K, Tanigawa N. *Simultaneous laparoscopic resection of colorectal cancer and synchronous metastatic liver tumor*. Int Surg. 2011; 96: 74-81.
470. Polignano FM, Quyn AJ, Sanjay P, Henderson NA, Tait IS. *Totally laparoscopic strategies for the management of colorectal cancer with synchronous liver metastasis*. Surg Endosc. 2012; 26: 2571-8.

471. Aloia TA, Vauthey JN, Loyer EM, Ribero D, Pawlik TM, Wei SH, Curley SA, Zorzi D, Abdalla EK. *Solitary colorectal liver metastasis: resection determines outcome*. Arch Surg. 2006; 141: 460-6.
472. Pawlik TM, Abdalla EK, Ellis LM, Vauthey JN, Curley SA. *Debunking dogma: surgery for four or more colorectal liver metastases is justified*. J Gastrointest Surg. 2006; 10: 240-8.
473. Brouquet A, Andreou A, Vauthey JN. *The management of solitary colorectal liver metastases*. Surgeon. 2011; 9: 265-72.
474. Bodingbauer M, Tamandl D, Schmid K, Plank C, Schima W, Gruenberger T. *Size of surgical margin does not influence recurrence rates after curative liver resection for colorectal cancer liver metastases*. Br J Surg. 2007; 94: 1133-38.
475. de Haas RJ, Wicherts DA, Flores E, Azoulay D, Castaing D, Adam R. *R1 resection by necessity for colorectal liver metastases: is it still a contraindication to surgery?* Ann Surg. 2008; 248: 626-37.
476. Konopke R, Kersting S, Makowiec F, Gassmann P, Kuhlisch E, Senninger N, Hopt U, Saeger HD. *Resection of colorectal liver metastases: is a resection margin of 3 mm enough?: a multicenter analysis of the GAST Study Group*. World J Surg. 2008; 32: 2047-56.
477. Gruenberger B, Tamandl D, Schueller J, Scheithauer W, Zielinski C, Herbst F, Gruenberger T. *Bevacizumab, capecitabine, and oxaliplatin as neoadjuvant therapy for patients with potentially curable metastatic colorectal cancer*. J Clin Oncol. 2008; 26: 1830-5.
478. Ekberg H, Tranberg KG, Andersson R, Lundstedt C, Hagerstrand Y, Ranstam J et al. *Determinants of survival in liver resection for colorectal secondaries*. Br J Surg. 1986; 73: 727-31.
479. Ramia JM, Figueras J, de la Plaza R, García-Parreño J. *Resection of liver metastases in patients with extrahepatic disease*. Cir Esp. 2012; 90: 483-489.
480. Ueno H, Mochizuki H, Hashiguchi Y, Hatsuse K, Fujimoto H, Hase K. *Predictors of extrahepatic recurrence after resection of colorectal liver metastases*. Br J Surg. 2004; 91: 327-33.
481. Ruo L, Gougoutas C, Paty PB, Guillem JG, Cohen AM, Wong WD. *Elective bowel resection for incurable stage IV colorectal cancer: prognostic variables for asymptomatic patients*. J Am Coll Surg. 2003; 196: 722-8.
482. Mortenson MM, Curley SA, Vauthey JN, Beaty K, Abdalla EK. *Resection of hepatic metastases before the colorectal primary: An alternate treatment strategy for synchronous disease*. Ann Surg Oncol. 2008; 15: 55-6.
483. Rubbia-Brandt L, Audard V, Sartoretti P, Roth AD, Brezault C, Le Charpentier M, Dousset B, Morel P, Soubrane O, Chaussade S, Mentha G, Terris B. *Severe hepatic sinusoidal obstruction associated with oxaliplatin-based chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer*. Ann Oncol. 2004; 15: 460-6.
484. Scappaticci FA, Fehrenbacher L, Cartwright T, Hainsworth JD, Heim W, Berlin J, Kabbinnavar F, Novotny W, Sarkar S, Hurwitz H. *Surgical wound healing complications in metastatic colorectal cancer patients treated with bevacizumab*. J Surg Oncol. 2005; 91: 173-80.

485. Karoui M, Penna C, Amin-Hashem M, Mitry E, Benoist S, Franc B, Rougier P, Nordlinger B. *Influence of preoperative chemotherapy on the risk of major hepatectomy for colorectal liver metastases*. Ann Surg. 2006; 243: 1-7.
486. Lorenz M, Müller HH, Schramm H, Gassel HJ, Rau HG, Ridwelski K, Hauss J, Stieger R, Jauch KW, Bechstein WO, Encke A. *Randomized trial of surgery versus surgery followed by adjuvant hepatic arterial infusion with 5-fluorouracil and folinic acid for liver metastases of colorectal cancer. German Cooperative on Liver Metastases (Arbeitsgruppe Lebermetastasen)*. Ann Surg. 1998; 228: 756-62.
487. Kemeny MM, Adak S, Gray B, Macdonald JS, Smith T, Lipsitz S, Sigurdson ER, O'Dwyer PJ, Benson AB 3rd. *Combined-modality treatment for resectable metastatic colorectal carcinoma to the liver: surgical resection of hepatic metastases in combination with continuous infusion of chemotherapy-an intergroup study*. J Clin Oncol. 2002; 20: 1499-505.
488. Kemeny N, Huang Y, Cohen AM, Shi W, Conti JA, Brennan MF, Bertino JR, Turnbull AD, Sullivan D, Stockman J, Blumgart LH, Fong Y. *Hepatic arterial infusion of chemotherapy after resection of hepatic metastases from colorectal cancer*. N Engl J Med. 1999; 341: 2039-48.
489. Tono T, Hasuike Y, Ohzato H, Takatsuka Y, Kikkawa N. *Limited but definite efficacy of prophylactic hepatic arterial infusion chemotherapy after curative resection of colorectal liver metastases: A randomized study*. Cancer. 2000; 88: 1549-56.
490. Lygidakis NJ, Sgourakis G, Vlachos L, Raptis S, Safioleas M, Boura P, Kountouras J, Alamani M. *Metastatic liver disease of colorectal origin: the value of locoregional immunotherapy combined with systemic chemotherapy following liver resection. Results of a prospective randomized study*. Hepatogastroenterology. 2001; 48: 1685-91.
491. Mulcahy MF, Lewandowski RJ, Ibrahim SM, Sato KT, Ryu RK, Atassi B, Newman S, Talamonti M, Omary RA, Benson A 3rd, Salem R. *Radioembolization of colorectal hepatic metastases using yttrium-90 microspheres*. Cancer. 2009; 115: 1849-58.
492. Brown RE, Bower MR, Metzger TL, Scoggins CR, McMasters KM, Hahl MJ, Tatum C, Martin RC. *Hepatectomy after hepatic arterial therapy with either yttrium-90 or drug-eluting bead chemotherapy: is it safe?* HPB (Oxford). 2011; 13: 91-5.
493. Kucuk ON, Soydal C, Lacin S, Ozkan E, Bilgic S. *Selective intraarterial radionuclide therapy with Yttrium-90 (Y-90) microspheres for unresectable primary and metastatic liver tumors*. World J Surg Oncol. 2011; 9: 86.
494. Rosty C, Chazal M, Etienne MC, Letoublon C, Bourgeon A, Delpero JR, Pezet D, Beaune P, Laurent-Puig P, Milano G. *Determination of microsatellite instability, p53 and K-ras mutations in hepatic metastases from patients with colorectal cancer: relationship with response to 5-fluorouracil and survival*. Int J Cancer. 2001; 95: 162-7.
495. Lyall MS, Dundas SR, Curran S, Murray GI. *Profiling markers of prognosis in colorectal cancer*. Clin Cancer Res. 2006; 12: 1184-91.

496. Etienne MC, Chazal M, Laurent-Puig P, Magne N, Rosty C, Formento JL, Francoual M, Formento P, Renee N, Chamorey E, Bourgeon A, Seitz JF, Delpero JR. *Prognostic value of tumoral thymidylate synthase and p53 in metastatic colorectal cancer patients receiving fluorouracil based chemotherapy: phenotypic and genotypic analyses.* J Clin Oncol. 2002; 20: 2832-43.
497. Petrowsky H, Sturm I, Graubitz O, Kooby DA, Staib-Sebler E, Gog C, Kohne CH, Hillebrand T, Daniel PT, Fong Y, Lorenz M. *Relevance of Ki-67 antigen expression and K-ras mutation in colorectal liver metastases.* Eur J Surg Oncol. 2001; 27: 80-7.
498. Mezhir JJ, D'Ángelica ML. *Prognostic markers and staging systems for patients with colorectal liver metastases.* J Gastrointest Surg. 2011; 15: 406-409.
499. Spelt L, Andersson B, Nilsson J, Andersson R. *Prognosis models for outcome following liver resection for colorectal cancer metastases: A systematic review.* Eur J Surg Oncol. 2011; 38: 16-24.
500. Gregoire E, Hoti E, Gorden DL, de la Serna S, Pascal G, Azoulay D. *Utility or futility of prognostic scoring system for colorectal liver metastases in an era of advanced multimodal therapy.* Eur J Surg Oncol. 2010; 36: 568-574.
501. O'Brien CA, Pollett A, Gallinger S, Dick JE. *Chemotherapy and Cancer Stem Cells.* Nature. 2007; 445: 106-110.
502. Brittan M, Wright NA. *Stem cell in gastrointestinal structure and neoplastic development.* Gut. 2004; 53: 899-910.
503. O'Brien C, Pollett A, Gallinger S, Dick J. *A human colon cancer cell capable of initiating tumour growth in immunodeficient mice.* Nature. 2006. 445: 106-110.
504. Ieta K, Tanaka F, Haraguchi N, Kita Y, Sakashita H, Mimori K. *Biological and Genetic Characteristics of Tumor Initiating Cells in Colon Cancer.* Ann Surg Oncol. 2008: 638-48.
505. Dalerba P, Dylla S, Park I, Liu R, Wang X, Cho S, Hoey T, Gurney A, Huang E, Simeone D, Shelton A. *Phenotypic characterization of human colorectal cancer stem cells.* Proc Natl Acad Sci USA. 2007; 104: 10158-63.
506. Chen WS, Chen JY, Liu JM, Lin WC, Whang Peng J, Yang WK. *Microsatellite instability in sporadic-colon-cancer patients with and without liver metastases.* Int J Cancer. 1997; 74: 470-4.
507. Wong R, Cunningham D. *Using predictive biomarkers to select patients with advanced colorectal cancer for treatment with epidermal growth factor receptor antibodies.* J Clin Oncol. 2008; 26: 5668-70.
508. Charnsangavej C, Clary B, Fong Y, Grothey A, Pawlik TM, Choti MA. *Selection of patients for resection of hepatic colorectal metastases: expert consensus statement.* Ann Surg Oncol. 2006; 13: 1261-8.
509. Hohenberger P, Schlag PM, Gerneth T, Herfarth C. *Pre- and postoperative carcinoembryonic antigen determinations in hepatic resection for colorectal metastases. Predictive value and implications for adjuvant treatment based on multivariate analysis.* Ann Surg. 1994; 219: 135-43.

510. Gervaz P, Blanchard A, Pampallona S, Mach JP, Fontollet C, Gillet M. *Prognostic value of postoperative carcinoembryonic antigen concentration and extent of invasion of resection margins after hepatic resection for colorectal metastases.* Eur J Surg. 2000; 166: 557-61.
511. Van den Eynden GG, Bird NC, Majeed AW, Van Laere S, Dirix LY, Vermeulen PB. *The histological growth pattern of colorectal cancer liver metastases has prognostic value.* Clin Exp Metastasis. 2012; 29: 541-9.
512. Lunevicius R, Nakanishi H, Ito S, Kozaki K, Kato T, Tatematsu M, Yasui K. *Clinicopathological significance of fibrotic capsule formation around liver metastasis from colorectal cancer.* J Cancer Res Clin Oncol. 2001; 127: 193-9.
513. Weber JC, Nakano H, Bachellier P, Oussoultzoglou E, Inoue K, Shimura H, Wolf P, Chenard Neu MP, Jaeck D. *Is a proliferation index of cancer cells a reliable prognostic factor after hepatectomy in patients with colorectal liver metastases?* Am J Surg. 2001; 182: 81-8.
514. Vermeulen PB, Colpaert C, Salgado R, Royers R, Hellemans H, Van Den Heuvel E, Goovaerts G, Dirix LY, Van Marck E. *Liver metastases from colorectal adenocarcinomas grow in three patterns with different angiogenesis and desmoplasia.* J Pathol. 2001; 195: 336-42.
515. Rajaganeshan R, Prasad R, Guillou PJ, Poston G, Scott N, Jayne DG. *The role of hypoxia in recurrence following resection of Dukes' B colorectal cancer.* Int J Colorectal Dis. 2008; 23: 1049-55.
516. Rajaganeshan R, Prasad R, Guillou PJ, Scott N, Poston G, Jayne DG. *Expression patterns of hypoxic markers at the invasive margin of colorectal cancers and liver metastases.* Eur J Surg Oncol. 2009; 35: 1286-94.
517. Rajaganeshan R, Prasad R, Guillou PJ, Chalmers CR, Scott N, Sarkar R, Poston G, Jayne DG. *The influence of invasive growth pattern and microvessel density on prognosis in colorectal cancer and colorectal liver metastases.* Br J Cancer. 2007; 96: 1112-7.
518. Rasheed S, Harris AL, Tekkis PP, Turley H, Silver A, McDonald PJ, Talbot IC, Glynne-Jones R, Northover JMA, Guenther T. *Hypoxia-inducible factor-1alpha and -2alpha are expressed in most rectal cancers but only hypoxia-inducible factor-1alpha is associated with prognosis.* Br J Cancer. 2009; 100: 1666-73.
519. Maru DM, Kopetz S, Boonsirikamchai P, Agarwal A, Chun YS, Wang H, Abdalla EK, Kaur H, Charnsangavej C, Vauthey JN, Loyer EM. *Tumor thickness at the tumor-normal interface: a novel pathologic indicator of chemotherapy response in hepatic colorectal metastases.* Am J Surg Pathol. 2010; 34: 1287-94.
520. Abengózar M, Fernández-Aceñero MJ, Chaves S, Celdrán A. *Prognostic utility of tumor thickness at the tumor-normal interface in chemotherapy-treated hepatic colorectal metastasis.* Pathol Res Pract. 2012; 208: 235-9.

ANEXO

CLASIFICACIÓN DE LAS COMPLICACIONES QUIRÚRGICAS Y DEL RIESGO ANESTÉSICO

TABLA 1.- Clasificación de las Complicaciones Quirúrgicas[‡].

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

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

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

TABLA 2.- Ejemplos clínicos de los Grados de Complicación[¶].

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

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

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

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

[§] Fuente: Modificado de Fitz-Henry J. *The ASA classification and peri-operative risk*. Ann R Coll Surg Engl. 2011; 93:186.