



UNIVERSIDAD DE VALENCIA
FACULTAD DE MEDICINA Y ODONTOLOGÍA
DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA

PROGRAMA DE DOCTORADO: 040 F
CIRUGÍA Y SUS ESPECIALIDADES

**Relación del margen de resección con la
supervivencia global y supervivencia libre de
enfermedad de los pacientes afectados de metástasis
hepáticas de carcinoma colorrectal**

TESIS DOCTORAL

Presentada por

Dña. María Caballero Soto

Dirigida por

Dra. Dña. Eva María Montalvá Orón

Dr. D. Rafael López Andújar

Valencia, 2015

Dña. Eva María Montalvá Orón, Médico Adjunto de la Unidad de Cirugía Hepatobiliopancreática y Trasplante del Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo del Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia

y D. Rafael López Andújar, Jefe Clínico de la Unidad de Cirugía Hepatobiliopancreática y Trasplante del Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo del Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia,

como directores de la Tesis Doctoral titulada **“Relación del margen de resección con la supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad de los pacientes afectos de metástasis hepáticas de carcinoma colorrectal”**

AUTORIZAMOS A Dña. María Caballero Soto, licenciada en Medicina y autora de la misma bajo nuestra dirección, para su lectura y defensa.

Dra. Dña. E. M. Montalvá Orón

Dr. D. R. López Andújar

Dra. Dña. Eva María Montalvá Orón,

Doctora en Medicina y Cirugía y Médico Adjunta de la Unidad de Cirugía Hepatobiliopancreática y Trasplante del Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo del Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia

CERTIFICA QUE el trabajo de Tesis Doctoral titulado “**Relación del margen de resección con la supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad de los pacientes afectos de metástasis hepáticas de carcinoma colorrectal**”, ha sido realizado íntegramente y bajo mi dirección, compartida con el Dr. Rafael López Andújar, por Dña. María Caballero Soto y que puede ser defendida públicamente ante la comisión correspondiente para la obtención del Título de Doctora en Medicina y Cirugía.

Valencia, Octubre de 2015

Fdo.: Dra. Dña. E. M. Montalvá Orón

Dr. D. Rafael López Andújar,

Profesor Asociado del Departamento de Cirugía y sus especialidades, de la Facultad de Medicina de Valencia y Jefe Clínico de la Unidad de Cirugía Hepatobiliopancreática y Trasplante del Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo del Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia

CERTIFICA QUE el trabajo de Tesis Doctoral titulado “**Relación del margen de resección con la supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad de los pacientes afectos de metástasis hepáticas de carcinoma colorrectal**”, ha sido realizado íntegramente y bajo mi dirección, compartida con la Dra. Eva María Montalvá Orón, por Dña. María Caballero Soto y que puede ser defendida públicamente ante la comisión correspondiente para la obtención del Título de Doctora en Medicina y Cirugía.

Valencia, Octubre de 2015

Fdo.: Dr. D. R. López Andújar

Agradecimientos

En primer lugar quiero agradecer a la Dra. Eva María Montalvá Orón, por el estímulo incesante que ha supuesto para mí en todos los aspectos de la cirugía, primero como maestra y tutora y luego como compañera de profesión y amiga. Ella me ha enseñado la diferencia entre ser un cirujano brillante y ser uno más. Porque es mi referente y modelo a seguir como cirujana e investigadora y porque sin ella un trabajo así, definitivamente no hubiera sido posible. Muchas gracias.

En segundo lugar quiero agradecer al Dr. Rafael López Andújar por su apoyo y motivación para que este trabajo viera la luz. Porque cada vez que me pongo el fotóforo para operar un hígado, me vienen a la memoria todos sus consejos y también alguna que otra tribulación, que ahora se suma a las mías propias. Porque “poc a poc” se consiguen los sueños.

En tercer lugar quiero agradecer a todos y cada uno de los miembros de la Unidad Hepática del Hospital Universitario y Politécnico La Fe, incluido por supuesto el Dr. José Mir Pallardó, por haberme enseñado en cada trasplante, en cada intervención, en cada sesión y comité, la verdadera cirugía hepática y a enamorarme de ella.

También quiero agradecer al Dr. Rafael Estevan Estevan por haber creído en mí y haberme ofrecido la oportunidad de desarrollarme en este complejo universo de hígados, páncreas y vías biliares...y apoyar cada una de mis propuestas, por atrevidas que sean. Gracias, porque eso es de admirar en un jefe.

Muchas gracias a la Dra. Virginia Salavert Andrés por su ayuda, su inagotable paciencia, su profesionalidad y meticulosidad en el desarrollo del estudio estadístico de este trabajo.

Finalmente, aunque ellos saben que son los primeros, las palabras se me quedan cortas para agradecer a mi familia el haberme proporcionado “tiempo”, comprensión y ánimo para finalizar este proyecto personal y profesional. El tiempo no se ha perdido, se ha transformado en todo el cariño que he puesto escribiendo estas páginas. Gracias.

*A mi madre por darme el aire, el cielo y la tierra,
a Pau por darme más sueños de los que puedo imaginar,
a Álex por enseñarme el amor incondicional.*

*Aprendí que el coraje
no es la ausencia de miedo,
sino triunfar sobre él.
Las personas con coraje
no son las que no tienen miedo,
sino las que lo conquistan.*

Nelson Mandela

Índice de contenidos

1. Introducción	31
1.1. Epidemiología.....	33
1.1.1. El cáncer colorrectal.	33
1.1.2. Metástasis hepáticas de CCR.....	36
1.2. Definición de resecabilidad	38
1.3. Técnicas para aumentar la resecabilidad	48
1.3.1. Técnicas quirúrgicas e intervencionistas.	48
1.3.2. Técnicas ablativas.....	55
1.3.3. Quimioterapia.....	59
1.4. Problemática actual y nuevos retos: respuesta radiológica y patológica a la quimioterapia.....	68
1.5. Margen de resección de las metástasis hepáticas de carcinoma colorrectal.....	73
2. Hipótesis y objetivos	89
2.1. Hipótesis.....	91
2.2. Objetivo principal.....	91
2.3. Objetivos secundarios.....	91
3. Material y Método	93
3.1. Tipo y período de estudio	95
3.2. Criterios de inclusión.....	95
3.3. Criterios de exclusión	95
3.4. Población a estudio	96
3.5. Variables analizadas.....	98
3.6. Definiciones empleadas	107
3.7. Protocolo de estudio preoperatorio	112
3.8. Técnica quirúrgica.....	119

3.9. Estudio anatomopatológico	123
3.10. Manejo postoperatorio	130
3.11. Estudio estadístico.....	134
3.11.1. Estadística descriptiva.....	134
3.11.2. Estadística inferencial por objetivos.....	134
4. Resultados	139
4.1. Análisis descriptivo	141
4.1.1. Estudio epidemiológico de los pacientes de la serie.....	141
4.1.2. Análisis descriptivo de las variables preoperatorias.....	146
4.1.3. Análisis descriptivo de las variables intraoperatorias.....	152
4.1.4. Análisis de las variables del estudio anatomopatológico...	154
4.1.5. Análisis de las variables postoperatorias.....	158
4.1.6. Análisis de las variables de seguimiento y supervivencia.	161
4.1.6.1. Recidiva hepática y extrahepática de la serie.....	161
4.1.6.2. Supervivencia global y libre de enfermedad de la serie..	164
4.2. Análisis de supervivencia.....	168
4.2.1. Relación del margen de resección con la SG y SLE de los pacientes con MHCCR.....	168
4.2.2. Relación del margen de resección con la SG y SLE en función de haber recibido QT preoperatoria.....	184
4.2.2.1. Relación de la QT preoperatoria con la SG y SLE al estratificar a los pacientes según el margen de resección.	184
4.2.2.2. Relación de la QT preoperatoria con la SG y SLE al estratificar a los pacientes según su reseabilidad inicial.	188
4.2.3. Relación del margen de resección con la SG y SLE en función de haber recibido anticuerpos monoclonales preoperatoriamente.....	192

4.2.4. Relación del margen de resección con la SG y SLE en función de los hallazgos anatomopatológicos en las piezas de resección.....	196
4.2.5. Relación de la enfermedad extrahepática con la SG y SLE de los pacientes con MHCCR.....	199
4.2.5.1. Relación del momento de realización del tratamiento de la enfermedad extrahepática en la SG y SLE de los pacientes intervenidos de MHCCR.....	202
4.2.6. Determinación de la SG y SLE de los pacientes sometidos a segundas y terceras resecciones hepáticas por recidiva reseccable de MHCCR.....	206
4.2.7. Determinación de un subgrupo de pacientes con margen afecto que tenga mejor pronóstico en términos de SG y SLE.	211
5. Discusión.....	213
5.1. Diseño del estudio.....	217
5.2. Análisis de los resultados.....	222
5.2.1. Resultados descriptivos.....	222
5.2.2. Resultados de supervivencias por objetivos.....	232
5.2.2.1. Relación del margen de resección con la SG y SLE de los pacientes con MHCCR.....	232
5.2.2.2. Relación del margen de resección con la SG y SLE en función de haber recibido QT preoperatoria.....	237
5.2.2.3. Relación del margen de resección con la SG y SLE en función de haber recibido anticuerpos monoclonales preoperatoriamente.....	240
5.2.2.4. Relación del margen de resección con la SG y SLE en función de los hallazgos anatomopatológicos en las piezas de resección.....	242

5.2.2.5. Relación de la enfermedad extrahepática con la SG y SLE de los pacientes con MHCCR.....	243
5.2.2.6. Determinación de la SG y SLE de los pacientes sometidos a segundas y terceras resecciones hepáticas por recidiva reseccable de MHCCR.	246
5.2.2.7. Determinación de un subgrupo de pacientes con margen afecto (< 1 mm) que tenga mejor pronóstico en términos de SG y SLE.....	247
6. Conclusiones	251
7. Bibliografía	255
8. Anexos	281
Anexo 1. Base de datos de los pacientes con MHCCR de la Unidad de Cirugía HBP del Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia.	283
Anexo 2. Clasificación de la American Society of Anesthesiologist (ASA) de valoración del riesgo anestésico para los distintos estados del paciente.	289
Anexo 3. Clasificación de la Insuficiencia Hepática.	291
Anexo 4. Clasificación de las complicaciones postquirúrgicas de Clavien-Dindo.	293

Abreviaturas

ADC	Adenocarcinoma.
AJCC	<i>The American Joint Committee on Cancer.</i>
ALPPS	<i>Associated Liver Partition and Portal vein ligation for Staged hepatectomy.</i>
AP	Anatomía patológica.
ASA	<i>American Society of Anesthesiologist.</i>
CCR	Cáncer colorrectal o carcinoma colorrectal.
CEA	Antígeno carcinoembrionario.
CTV	Celularidad tumoral viable.
CUSA	<i>Cavitron Ultrasonic Surgical Aspirator.</i>
DE	Desviación estándar.
DNA	<i>Deoxyribonucleic acid.</i>
EORTC	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer.</i>
EPP	Embolización portal preoperatoria.
FOLFIRI	Regimen de quimioterapia compuesto por 5-fluorouracilo, leucovorín e irinotecán.
FOLFOX	Regimen de quimioterapia compuesto por 5-fluorouracilo, leucovorín y oxaliplatino.
FOLFOXIRI	Regimen de quimioterapia compuesto por 5-fluorouracilo, leucovorín, oxaliplatino e irinotecán.

GRT/TRG	Grado de regresión tumoral/ <i>Tumour regression grade.</i>
HAI	Infusión a través de la arteria hepática/ <i>Hepatic Arterial Infusion.</i>
HBP	Hepatobiliopancreática.
HBPM	Heparina de Bajo Peso Molecular.
HNR	Hiperplasia nodular regenerativa.
IC	Intervalo de confianza.
ISGLS	<i>International Study Group Liver Surgery.</i>
MHCCR	Metástasis hepáticas de carcinoma colorrectal.
MSKCC	<i>Memorial Sloan Kettering Cancer Centre.</i>
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network.</i>
OMS/WHO	Organización Mundial de la Salud/ <i>World Health Organization.</i>
PCA	Analgesia controlada por el paciente.
PCI	<i>Peritoneal Carcinomatosis Index/ Índice de Carcinomatosis Peritoneal.</i>
PCR	Reacción en cadena de la polimerasa.
PFC	Plasma fresco congelado.
PVA	Polivinilo alcohólico.
PVC	Presión Venosa Central.
QT	Quimioterapia.

<i>RECIST</i>	<i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors.</i>
<i>RF</i>	Radiofrecuencia.
<i>RPC</i>	Respuesta Patológica Completa.
<i>RR</i>	Riesgo relativo.
<i>RT</i>	Radioterapia.
<i>SG</i>	Supervivencia global.
<i>SLE</i>	Supervivencia libre de enfermedad.
<i>SOS</i>	Síndrome de Obstrucción Sinusoidal.
<i>UCH</i>	Unidades de concentrados de hematíes.
<i>UI</i>	Unidades Internacionales.
<i>XELIRI</i>	Regimen de quimioterapia compuesto por capecitabina e irinotecán.
<i>XELOX</i>	Regimen de quimioterapia compuesto por capecitabina y oxaliplatino.

Índice de tablas

- Tabla 1.** Tabla comparativa entre los modelos predictivos de Nordlinger, Fong y Rees que evalúan factores de mal pronóstico en pacientes con MHCCR sometidos a resección quirúrgica.
- Tabla 2.** Evolución de los criterios de reseabilidad de las metástasis hepáticas de carcinoma colorrectal.
- Tabla 3.** Contraindicaciones de cirugía en pacientes con MHCCR.
- Tabla 4.** Comparativa y equivalencia de las diferentes clasificaciones de respuesta patológica en diferentes series.
- Tabla 5.** Comparativa entre los estudios a favor de márgenes subcentimétricos y su influencia en la supervivencia global (SG), supervivencia libre de enfermedad (SLE) y recidiva intrahepática (IH) o extrahepática (EH). Influencia de la quimioterapia (QT) preoperatoria y los hallazgos de la anatomía patológica (AP) en la SG y SLE.
- Tabla 6.** Características del tumor primario de los pacientes de la serie. ADC: adenocarcinoma.
- Tabla 7.** Frecuencia y porcentaje de pacientes que han recibido QT y RT neoadyuvante del tumor primario. QT: quimioterapia. RT: radioterapia.
- Tabla 8.** Frecuencia y porcentaje de pacientes que han recibido QT y RT adyuvante del tumor primario. QT: quimioterapia. RT: radioterapia.
- Tabla 9.** Localización hepática de las lesiones según las exploraciones preoperatorias. TC: tomografía computerizada. RM: resonancia magnética.
- Tabla 10.** Frecuencia y porcentaje de los distintos grados de fibrosis en el estudio anatomopatológico.
- Tabla 11.** Frecuencia y porcentaje de los distintos grados de celularidad tumoral viable según la clasificación propuesta por ML. Gómez

Dorronsoro et al¹⁵⁸.

- Tabla 12.** Frecuencia y porcentaje de los distintos grados de esteatosis en el estudio anatomopatológico.
- Tabla 13.** Frecuencia y porcentaje de la presencia o ausencia de dilatación sinusoidal en el estudio anatomopatológico.
- Tabla 14.** Frecuencia y porcentaje de los distintos grados de hepatitis en el estudio anatomopatológico.
- Tabla 15.** Frecuencia y porcentaje de la presencia o ausencia de síndrome de obstrucción sinusoidal en el estudio anatomopatológico.
- Tabla 16.** Distribución de las complicaciones según la Clasificación de Clavien-Dindo.
- Tabla 17.** Localización de la recidiva extrahepática.
- Tabla 18.** Localización de la recidiva en función del margen de resección.
- Tabla 19.** Datos anuales de supervivencia global, libre de enfermedad y libre de enfermedad tras tratamiento de la recidiva.
- Tabla 20.** Supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad en función del margen de resección (con punto de corte: 1 mm).
- Tabla 21.** Supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad en función del margen de resección (con punto de corte: 10 mm).
- Tabla 22.** Supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad en función del margen de resección (< 1mm, 1-9 mm y ≥ 10 mm).
- Tabla 23.** Supervivencia global y margen de resección en función de los factores clásicos de mal pronóstico. CEA: antígeno carcinoembrionario. ADC: adenocarcinoma.
- Tabla 24.** Supervivencia libre de enfermedad y margen de resección en función de los factores clásicos de mal pronóstico. CEA: antígeno carcinoembrionario. ADC: adenocarcinoma.
- Tabla 25.** Margen de resección en función del tipo de resección hepática.
- Tabla 26.** Porcentaje de R1/R0 en función del tipo de resección hepática.

- Tabla 27.** Supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad en función de la quimioterapia preoperatoria y el margen de resección. SG: supervivencia global. SLE: supervivencia libre de enfermedad. QT: quimioterapia.
- Tabla 28.** Supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad de pacientes sometidos a quimioterapia preoperatoria categorizados según su resecabilidad. SG: supervivencia global. SLE: supervivencia libre de enfermedad.
- Tabla 29.** Supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad en función de haber recibido anticuerpos monoclonales preoperatorios y el margen de resección. SG: supervivencia global. SLE: supervivencia libre de enfermedad.
- Tabla 30.** Variables anatomopatológicas estudiadas y su relación con la supervivencia global y libre de enfermedad. SG: supervivencia global. SLE: supervivencia libre de enfermedad. CTV: celularidad tumoral viable. RPC: respuesta patológica completa. SOS: síndrome de obstrucción sinusoidal.
- Tabla 31.** Influencia de la esteatosis postquimioterapia en la supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad. SG: supervivencia global. SLE: supervivencia libre de enfermedad.
- Tabla 32.** Supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad en función de la enfermedad extrahepática. SG: supervivencia global. SLE: supervivencia libre de enfermedad. EE: enfermedad extrahepática.
- Tabla 33.** Supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad en función del momento del tratamiento de la enfermedad extrahepática.
- Tabla 34.** Supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad en función del número de intervenciones a las que son sometidos los pacientes con MHCCR.
- Tabla 35.** Valores de supervivencia libre de enfermedad actual y supervivencia libre de enfermedad de la serie.

Tabla 36. Regresión de Cox de los factores dependientes del tratamiento oncoquirúrgico respecto a la supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad de los pacientes con margen afecto. RR: riesgo relativo.

Índice de figuras

- Figura 1.** Diagrama de sectores de la incidencia y mortalidad del CCR a nivel mundial.
- Figura 2.** (A) Imagen del árbol vascular portal previa a la embolización portal percutánea. (B) Portografía una vez llevada a cabo la embolización portal de la rama derecha de la vena porta.
- Figura 3.** Imagen de TC para medición de volúmenes hepáticos de los segmentos laterales izquierdos (segmentos 2 y 3 de la clasificación de Couinaud) tras realización de embolización portal preoperatoria.
- Figura 4.** Equipo instrumental necesario para realizar la radiofrecuencia intraoperatoria.
- Figura 5.** Evolución del porcentaje de los pacientes con MHCCR resecables gracias a los diferentes hitos acontecidos en los últimos 20 años.
- Figura 6.** Cronología de los estudios que defienden márgenes de resección mayores de 1 cm vs márgenes subcentimétricos. En negrita se destacan los estudios que concluyen que incluso márgenes afectos (R1) no influyen el SG ni en la SLE.
- Figura 7.** Diagrama de flujo que ilustra el tamaño muestral de resecciones realizadas tras aplicarse los criterios de exclusión y número total de pacientes intervenidos y sometidos a 1, 2 y 3 intervenciones de resección hepática por recidiva de MHCCR resecables.
- Figura 8.** Figura que ilustra la segmentación hepática descrita por Couinaud (1957).
- Figura 9.** Imagen de evaluación de la respuesta radiológica a la quimioterapia preoperatoria. A) Secuencias de TC hepática previa a tratamiento. B) Secuencias de TC hepática postratamiento.

Figuras 10A-E. División hepática y nomenclatura de Brisbane.

Figura 11. Detalle del instrumental empleado en la transección parenquimatosa hepática.

Figura 12. Lecho de transección quirúrgica tras finalizar una hepatectomía izquierda.

Figura 13. Finalización del primer tiempo quirúrgico de un ALPPS.

Figura 14. Finalización del segundo tiempo quirúrgico de un ALPPS.

Figura 15. Imagen macroscópica con la sección completa de la metástasis.

Figura 16. Imagen microscópica con tinción de hematoxilina-eosina de una metástasis. C: cápsula. F: fibrosis. N: necrosis.

Figura 17. Imagen microscópica con tinción de hematoxilina-eosina. C: cápsula. N: necrosis. M: metástasis.

Figura 18. Detalle microscópico de mucina (M) con tinción de hematoxilina-eosina.

Figura 19. Imagen de hiperplasia nodular regenerativa con tinción de hematoxilina-eosina.

Figura 20. Imagen de hiperplasia nodular regenerativa con tinción de las fibras de reticulina.

Figura 21. Imagen microscópica de esteatohepatitis y síndrome de obstrucción sinusoidal con tricrómico de Masson.

Figura 22. Imagen microscópica de dilatación sinusoidal con tinción de hematoxilina-eosina.

Figura 23. A) Síndrome de obstrucción sinusoidal con tinción de hematoxilina-eosina. B) Síndrome de obstrucción sinusoidal con tricrómico de Masson. C) Fibrosis central sinusoidal con tricrómico de Masson. D) Detalle de oclusión de ramas

portales por material de embolización.

Figura 24. Imagen microscópica con tinción de hematoxilina-eosina de los diferentes grados de respuesta al tratamiento con quimioterapia preoperatoria según la clasificación de Blazer¹⁵⁴.

A) 0% de células tumorales viables (Respuesta Patológica Completa).

B) 1-49% de células tumorales viables (Respuesta Patológica Mayor).

C) $\geq 50\%$ de células tumorales viables (Respuesta Patológica menor).

Figura 25. Porcentaje de hombres y mujeres distribuidos por rangos de edad.

Figura 26. Distribución de la localización del tumor primario.

Figura 27. Gráfica del número de intervenciones por año.

Figura 28. Gráfica del número de resecciones mayores y menores por año.

Figura 29. Distribución de pacientes según el momento del tratamiento de la enfermedad extrahepática con respecto a la resección hepática.

Figura 30. Distribución de las causas de dudosa reseccabilidad preoperatoria.

Figura 31. Frecuencia de administración de quimioterápicos en 1ª línea de neoadyuvancia.

Figura 32. Frecuencia de administración de quimioterápicos en 2ª línea de neoadyuvancia.

Figura 33. Frecuencia de administración de anticuerpos monoclonales en neoadyuvancia.

Figura 34. Evaluación radiológica de la respuesta a la quimioterapia neoadyuvante.

- Figura 35.** Frecuencia de administración de quimioterápicos en 1ª línea de adyuvancia.
- Figura 36.** Frecuencia de administración de quimioterápicos en 2ª línea de adyuvancia.
- Figura 37.** Frecuencia de administración de anticuerpos monoclonales en adyuvancia.
- Figura 38.** Estado de los pacientes a fecha de su última revisión en Consultas Externas.
- Figura 39.** Curva de supervivencia global de la serie.
- Figura 40.** Curva de supervivencia libre de enfermedad de la serie.
- Figura 41.** Curva de supervivencia libre de enfermedad actual de la serie.
- Figura 42.** Curva de supervivencia global en función del margen de resección (con punto de corte: 1 mm).
- Figura 43.** Curva de supervivencia libre de enfermedad en función del margen de resección (con punto de corte: 1 mm).
- Figura 44.** Curvas de supervivencia global en función del margen de resección (con punto de corte: 10 mm).
- Figura 45.** Curvas de supervivencia libre de enfermedad en función del margen de resección (con punto de corte: 10 mm).
- Figura 46.** Curvas de supervivencia global en función del margen de resección (< 1mm, 1-9 mm y \geq 10 mm).
- Figura 47.** Curvas de supervivencia libre de enfermedad en función del margen de resección (< 1mm, 1-9 mm y \geq 10 mm).
- Figura 48.** Curva de supervivencia global en función de la quimioterapia preoperatoria y el margen de resección.
- Figura 49.** Curva de supervivencia libre de enfermedad en función de la quimioterapia preoperatoria y el margen

de resección.

- Figura 50.** Curva de supervivencia global de los pacientes sometidos a quimioterapia preoperatoria categorizados según su resecabilidad.
- Figura 51.** Curva de supervivencia libre de enfermedad de los pacientes sometidos a quimioterapia preoperatoria categorizados según su resecabilidad.
- Figura 52.** Curva de supervivencia global en función de los anticuerpos monoclonales preoperatorios y el margen de resección.
- Figura 53.** Curva de supervivencia libre de enfermedad en función de haber recibido anticuerpos monoclonales preoperatorios y el margen de resección.
- Figura 54.** Curva de supervivencia global en función de la enfermedad extrahepática.
- Figura 55.** Curva de supervivencia libre de enfermedad en función de la enfermedad extrahepática.
- Figura 56.** Curva de supervivencia global en función del momento en el que se realiza la resección de la enfermedad extrahepática con respecto a la hepatectomía.
- Figura 57.** Curva de supervivencia libre de enfermedad en función del momento en el que se realiza la resección de la enfermedad extrahepática con respecto a la hepatectomía.
- Figura 58.** Curva de supervivencia global según el número de intervenciones a las que son sometidos los pacientes con MHCCR.
- Figura 59.** Curva de supervivencia libre de enfermedad según el número de intervenciones a las que son sometidos los pacientes con MHCCR.

Figura 60. Curva de supervivencia libre de enfermedad actual.

1. Introducción

1.1. Epidemiología

1.1.1. El cáncer colorrectal.

El cáncer colorrectal (CCR) es el tercer tumor maligno más frecuente contabilizándose más de 1.300.000 casos nuevos anuales en el mundo y siendo el responsable de 694.000 defunciones en 2012¹. Más del 65% de los nuevos casos ocurrieron en países desarrollados, debido en un gran porcentaje a factores como la dieta, la ingesta de alcohol y el sedentarismo.

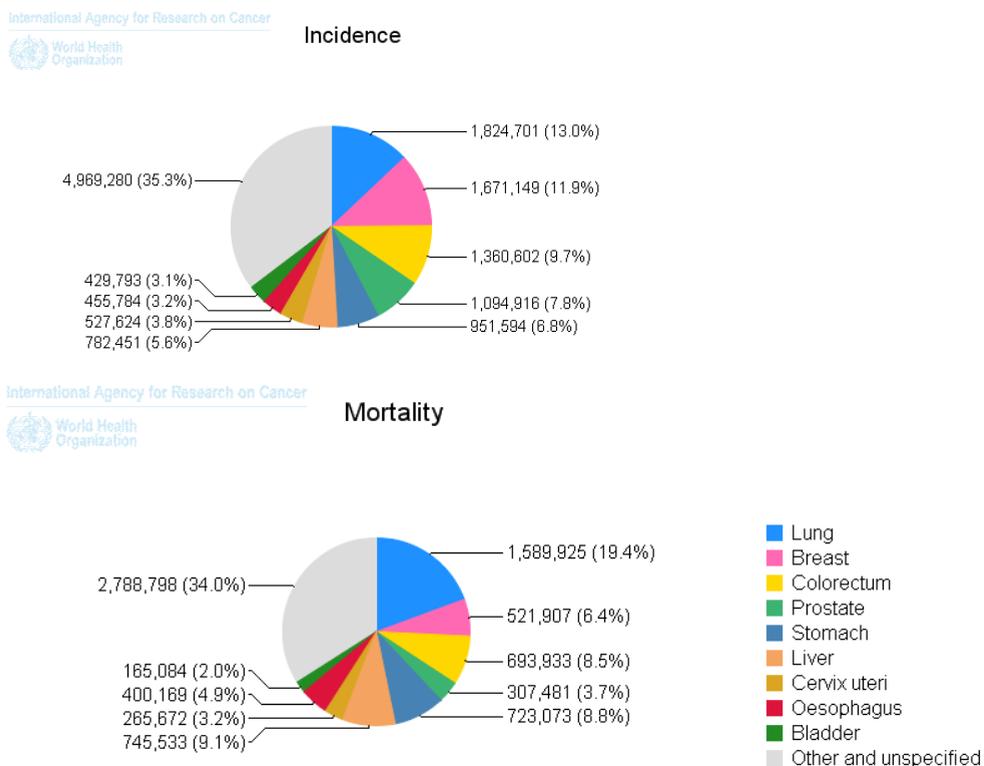


Figura 1. Diagrama de sectores de la incidencia y mortalidad del CCR a nivel mundial. Imagen extraída de globocan.iarc.fr

En Europa el CCR es la segunda causa de muerte en ambos sexos, según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS)². Aunque la mortalidad ha disminuido desde 1995 de 20,36 por 100.000 habitantes a 18,86 por 100.000 habitantes en el año 2009. Esta disminución de la mortalidad se atribuye en parte al desarrollo de los programas de detección precoz como el test de sangre oculta en heces, la sigmoidoscopia flexible y la colonoscopia.

En España el CCR es la primera neoplasia en incidencia en ambos sexos, por detrás del cáncer de próstata y de pulmón en hombres y por detrás del cáncer de mama en mujeres, según el informe GLOBOCAN 2012³.

En 2015 la incidencia estimada de CCR en España es de 34.096 casos nuevos, 20.408 en hombres y 13.688 en mujeres. En ambos sexos el mayor número de casos acontece en el grupo de edad ≥ 65 años, con 14.028 nuevos casos en hombres y 9.682 en mujeres, respectivamente. Su prevalencia estimada a 5 años es de 89.705 casos.

La mortalidad estimada por CCR en España en 2015 según esta misma fuente se sitúa en 15.501 casos, 9.217 en hombres y 6.284 en mujeres.

Según los datos del 2014, el CCR constituye la segunda neoplasia con mayor tasa de mortalidad en ambos sexos (14,3% del total), después del cáncer de pulmón.

La mayoría de los casos se diagnostican entre los 65 y los 75 años, con un máximo a los 70, aunque se registran casos desde los 35-40 años. La edad promedio de presentación del cáncer de colon es de 68 años en los

hombres y de 70 años en las mujeres, en el caso del cáncer de recto es de 69 años para los hombres y de 70 años para las mujeres⁴.

Hay grupos de población con una incidencia superior de CCR. Estos grupos de riesgo incluyen pacientes con condiciones hereditarias como la poliposis adenomatosa familiar, el CCR hereditario no asociado a poliposis y la colitis ulcerosa. Las situaciones anteriores representan un 5% de los tumores colorrectales^{5,6}. Los CCR hereditarios no polipósicos (Síndrome de Lynch), en los que existe una inestabilidad de microsátélites, se asocian generalmente a series de individuos más jóvenes⁵.

Otras situaciones de riesgo para el desarrollo de CCR son los antecedentes personales de adenomas o CCR, historia familiar de primer grado de adenoma o CCR o una historia personal de cáncer de mama, ovario o endometrio, estando éstos últimos relacionados con el CCR hereditario no polipósico, según lo descrito por los criterios de Bethesda (incluyendo criterios de Amsterdam).

El CCR, cuando se presenta como enfermedad localizada tiene una elevada tasa de curación (45%) con tratamiento quirúrgico radical. Se acepta como tratamiento radical la excisión completa del tumor macroscópicamente, con márgenes de resección libre en el estudio anatomopatológico (AP), la ligadura proximal de los vasos sanguíneos, la realización de la linfadenectomía en bloque, extrayéndose como mínimo 12 ganglios para su análisis y correcta estadificación tumoral y, en el caso de los tumores rectales, la realización de una correcta excisión mesorrectal⁷. La mayor limitación de la radicalidad quirúrgica viene determinada fundamentalmente en el cáncer de recto por la situación de la pelvis ósea

que impide en muchas ocasiones obtener márgenes de resección quirúrgica amplios^{5,6}.

La recurrencia de la enfermedad, tanto a nivel local, como a distancia, constituye el problema más grave, siendo en la mayoría de los pacientes la causa de muerte^{5,6}.

1.1.2. Metástasis hepáticas de CCR.

El compromiso metastásico más frecuente del CCR, después de la invasión ganglionar, es el del hígado y el 50% de las metástasis del CCR se encuentran exclusivamente en este órgano⁸.

La diseminación hematógena hacia el hígado ocurre en el 40-60% de los pacientes⁹, un tercio de éstos presenta la enfermedad confinada al hígado en el momento del diagnóstico¹⁰ y un 50% desarrollará metástasis metacrónicas (generalmente antes de los tres primeros años de evolución)¹¹. Por lo que las metástasis hepáticas de CCR (MHCCR) deben considerarse un problema epidemiológico y socio-sanitario importante, del mismo modo que constituyen un factor pronóstico determinante para todos los enfermos con CCR, ya que dos tercios de estos pacientes fallecen como consecuencia de las mismas¹²⁻¹⁵.

La historia natural de los pacientes con MHCCR está bien documentada y ningún paciente que no se someta a una intervención quirúrgica de resección hepática sobrevive a los 5 años del diagnóstico (supervivencia media 6-18 meses)¹⁶⁻²¹. El papel de la cirugía paliativa en las MHCCR ha quedado relegado, 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 operados²².

En la actualidad, la resección hepática junto con la quimioterapia suponen el único tratamiento potencialmente curativo para las MHCCR, habiéndose descrito unas tasas de supervivencia a 5 años entre 25% y 58%²³⁻²⁸. No obstante, la recidiva en el remanente hepático tras resecciones con intención curativa, se ha objetivado hasta en el 50% de los pacientes y es uno de los factores determinantes de supervivencia más importantes^{29,30}.

1.2. Definición de resecabilidad

H. Ekberg et al en 1986³¹ publicó una propuesta de contraindicaciones generales para la cirugía de las MHCCR, que incluía los siguientes criterios: 4 o más metástasis hepáticas (fueran o no bilaterales), incapacidad para conseguir márgenes de resección de al menos 1cm y la presencia de enfermedad extrahepática. Estos factores clínicopatológicos se adoptaron para seleccionar a los pacientes con MHCCR “resecables”.

En la misma línea M. Rees et al³² definió en 1997 la resecabilidad de las MHCCR si se cumplían las siguientes condiciones: metástasis metacrónicas, localización unilobar, ≤ 3 lesiones, con un tamaño de la metástasis mayor ≤ 5 cm, niveles de antígeno carcinoembrionario (CEA) < 100 ng/ml y que se pudiera conseguir un margen de resección > 1 cm. Con estos criterios, tan sólo el 10% de los pacientes eran candidatos a resección quirúrgica y la supervivencia a 5 años descrita en este grupo fue del 3%³³.

Diversos estudios a partir de esta definición clásica de resecabilidad establecieron una serie de factores pronósticos en aquellos pacientes con MHCCR sometidos a resección quirúrgica con los que se obtenían peores resultados de supervivencia global (SG) y supervivencia libre de enfermedad (SLE). En la tabla 1 se describen y comparan las 3 series de mayor casuística de la literatura, con los factores predictivos de mal pronóstico publicadas en distintos años por B. Nordlinger, Y. Fong y M. Rees³⁴⁻³⁶.

	<i>Nordlinger</i>	<i>Fong (MSKCC Clinical Risk Score)</i>	<i>Rees (Basingstoke Predictive Index)</i>
Año	1996	1999	2008
N	1.568	1.001	929
Factores de mal pronóstico	<ul style="list-style-type: none"> - Edad ≥ 60 años. - Estadio del tumor primario: extensión dentro de la serosa y ganglios afectados. - N° metástasis > 3. - Tamaño de la metástasis mayor ≥ 5cm. - Intervalo del primario y las metástasis ≥ 24 meses. - Margen de resección < 1cm. 	<ul style="list-style-type: none"> - CEA > 200ng/ml. - Ganglios positivos. - N° metástasis > 1. - Tamaño > 5cm. - Metástasis metacrónicas < 12 meses. 	<ul style="list-style-type: none"> - N° metástasis > 3. - Tamaño > 5cm. - Primario pobremente diferenciado. - Ganglios positivos. - CEA > 60 ng/ml. - Presencia de enfermedad extrahepática. - Margen de resección afecto.
Modo de puntuación	<p>Asigna 1 punto por cada criterio cumplido.</p> <p>Establece 3 grupos de riesgo: grupo I (0-2), grupo II (3-4) y grupo III (5-7)</p>	<p>Asigna 1 punto por cada criterio cumplido.</p> <p>Score de 0 a 5.</p>	<p>Los 6 primeros factores permiten disponer de un score preoperatorio y los 6 últimos de un score postoperatorio.</p>
SG a 5 años por grupo de riesgo	<p>Grupo I: 79%</p> <p>Grupo II: 60%</p> <p>Grupo III: 43%</p> <p><i>*Datos de SG a 2 años</i></p>	<p>0: 60%</p> <p>1: 44%</p> <p>2: 40%</p> <p>3: 20%</p> <p>4: 25%</p> <p>5: 14%</p>	<p>Score preop/ postop</p> <p>0: 66% 0: 64%</p> <p>5: 51% 5: 49%</p> <p>10: 35% 10: 34%</p> <p>15: 21% 15: 21%</p> <p>20: 12% 20: 11%</p> <p>25: 5% 25: 5%</p> <p>30: 2% 30: 2%</p>
SG	<p>64% a 2 años</p> <p>28% a 5 años</p>	<p>37% a 5 años</p> <p>22% a 10 años</p>	<p>36% a 5 años</p> <p>23% a 10 años</p>

Tabla 1. Tabla comparativa entre los modelos predictivos de Nordlinger, Fong y Rees que evalúan factores de mal pronóstico en pacientes con MHCCR sometidos a resección quirúrgica. CEA: antígeno carcinoembrionario. SG: supervivencia global.

La Conferencia de Consenso de San Francisco en 2006³⁷, casi una década después de la definición clásica de reseccabilidad, supuso un cambio trascendental en el enfoque de la evaluación pre-resección hepática. Se consideraba un paciente reseccable aquel en el que la enfermedad se podía extirpar totalmente (R0), respetando al menos 2 segmentos hepáticos adyacentes, con una buena vascularización eferente y aferente, con buen drenaje biliar y siempre que el volumen del remanente hepático fuera funcionalmente suficiente. Desde entonces la reseccabilidad, que hasta ese momento estaba determinada por lo que se reseccaba, pasó a definirse por el remanente hepático, aumentando así el número de pacientes potencialmente quirúrgicos.

En este sentido, la publicación de TM. Pawlik et al²⁰ en 2008 hizo nuevamente hincapié en el paradigma de que la reseccabilidad se debía centrar en lo que iba a permanecer tras la resección e incluyó también a aquellos enfermos con enfermedad extrahepática reseccable con márgenes libres.

Los criterios clásicos de reseccabilidad como el número de metástasis fueron rebatidos a la luz de los resultados de los estudios de A. Altendorf-Hofmann y J. Scheele³⁸ o el de TM. Pawlik et al³⁹ ya que el primero demostró que no existían diferencias en la SG entre los pacientes con ≤ 3 metástasis frente a aquellos con 4 o más lesiones, siempre que se hubiera conseguido un R0 anatomopatológico; y el segundo, evidenció una SG y SLE a 5 años de 51% y 22% respectivamente para pacientes en los que reseccaban 4 o más metástasis hepáticas (con una mediana de 5 lesiones).

El tamaño de las metástasis hepáticas también deja de considerarse una contraindicación absoluta para la resección quirúrgica ante la

publicación de numerosos estudios que no demostraban su asociación con un peor pronóstico⁴⁰⁻⁴³. Pasando pues a considerarse como un factor limitante para conseguir márgenes negativos o para dejar un adecuado remanente hepático, pero dejando de ser un criterio excluyente de cirugía en aquellos pacientes potencialmente reseccables.

El margen de resección deja, del mismo modo, de ser una contraindicación absoluta como analizaremos en detalle más adelante. No obstante, fue también en la Conferencia de Consenso de San Francisco en 2006³⁷, donde se estableció la premisa de que, el no poder preveer un margen mayor de 1 cm en la resección quirúrgica, no debía tomarse como un criterio de exclusión de tratamiento quirúrgico para los pacientes afectos de MHCCR.

La presencia de enfermedad extrahepática se analiza de forma más amplia y se distinguen dos grupos: por un lado, la extensión local a estructuras adyacentes, la presencia de trombosis tumoral intrabiliar o la recidiva locorregional, que son condiciones que no deben ser consideradas como verdadera enfermedad extrahepática y por tanto no deben contraindicar *a priori* la resección quirúrgica siempre que se pueda conseguir un R0. Por otro lado, la verdadera enfermedad extrahepática, en la que se engloban las metástasis pulmonares, las metástasis ganglionares en el hilio hepático, la carcinomatosis peritoneal y otras metástasis extra-abdominales²⁰.

Los pulmones ocupan el segundo lugar en frecuencia de asentamiento de los implantes metastásicos del CCR, contabilizándose su existencia en el 20-25% de los pacientes sometidos a resección curativa del tumor primario. De hecho, entre el 5-10% de los pacientes afectos de CCR presentan

simultáneamente metástasis hepáticas y pulmonares²⁰. Existen diferentes estudios⁴⁴⁻⁴⁶ que refieren unas tasas de supervivencia a 5 años de más del 45% tras la resección de metástasis pulmonares únicas y, más recientemente, disponemos de resultados de pacientes intervenidos de metástasis pulmonares y hepáticas con unas tasas de supervivencia a 5 años que oscilan entre el 48-74%^{47,48}. Por lo tanto, aunque hay que tener en cuenta que los pacientes que presentan metástasis pulmonares bilaterales o con más de 6 lesiones, tienen un riesgo mayor de mortalidad específica frente a otros pacientes con metástasis pulmonares sin estos factores de mal pronóstico, no se pueden excluir de resección hepática curativa siempre que la enfermedad pulmonar se pueda reseca consiguiendo un R0.

Gracias a series recientes⁴⁹⁻⁵¹ que han publicado resultados de SG a largo plazo en pacientes con metástasis ganglionares en el hilio hepático resecaos, esta condición también ha dejado de ser una contraindicación para la resección quirúrgica. De hecho cabe destacar la serie de D. Jaeck et al⁵² que diferencia dos áreas de infiltración adenopática hilar: el área hepatoduodenal-retropancreática y el área de la arteria hepática común y tronco celíaco. De forma que el grupo de pacientes con metástasis en el área de la arteria hepática común-tronco celíaco tienen, en su experiencia, peor pronóstico (0% de SG a 3 años) que el grupo de pacientes con metástasis en el área hepatoduodenal-retropancreática (38% de SG a 3 años).

La carcinomatosis peritoneal representa un tercio de los casos de enfermedad extrahepática en pacientes con MHCCR²⁰. Aunque se considera un factor de mal pronóstico, el grupo de PH. Sugarbaker^{53,54} publicó sus resultados en pacientes con MHCCR y carcinomatosis peritoneal sometidos a cirugía de citorreducción y quimioterapia intraperitoneal, evidenciando

una mediana de supervivencia de 41 meses en pacientes con un índice de carcinomatosis (PCI) < 20 frente a 16 meses en pacientes con PCI > 20.

D. Elias et al⁴⁹ evidenció tasas de SG a 5 años tras la resección quirúrgica completa de las MHCCR y la enfermedad extrahepática del 29% frente a un 7% en los que la resección es R1 ó R2. También objetivó que los pacientes con carcinomatosis peritoneal o enfermedad extrahepática en múltiples localizaciones tenían peor supervivencia que aquellos pacientes con enfermedad extrahepática en una única localización⁴⁹. Por lo que la condición más importante en el tratamiento de la enfermedad extrahepática parece, a la luz de todos estos datos, el conseguir una resección completa macro y microscópica de dicha enfermedad²⁰.

En conclusión, la evaluación de los candidatos a cirugía debe ir dirigida a determinar si es posible una resección completa y segura, es decir, si se eliminan todas las lesiones metastásicas con márgenes de resección libres y si se cumplen las siguientes 3 condiciones: se preservan al menos 2 segmentos hepáticos continuos, se preserva una correcta función hepática (determinada por un adecuado flujo de entrada y de salida arterio-portal y biliar) y el remanente hepático es de, al menos, 30% del volumen inicial. Estas premisas constituyen la base de lo que se conoce como los “criterios expandidos de resecabilidad”, con los que conseguimos ampliar a un 20-30% el porcentaje de pacientes candidatos a cirugía.

En la tabla 2 se representa la evolución de los criterios clásicos de resecabilidad a los criterios expandidos que son los que siguen en la actualidad.

CRITERIOS CLÁSICOS	CRITERIOS EXPANDIDOS
Resecabilidad = “lo que se quita”	Resecabilidad = “lo que se queda”
Metástasis metacrónicas	
Enfermedad unilobar	
Número de metástasis (≤ 3 lesiones)	Adecuada función hepática
Tamaño de la metástasis mayor (≤ 5 cm)	Volumen del remanente hepático = 30% o preservación de 2 segmentos hepáticos
Niveles de CEA (< 100 ng/ml)	
Margen de resección > 1 cm	Resección R0
Ausencia de enfermedad extrahepática	Enfermedad extrahepática resecable R0

Tabla 2. Evolución de los criterios de resecabilidad de las metástasis hepáticas de carcinoma colorrectal. CEA: antígeno carcinoembrionario. R0: resección completa del tumor con márgenes libres de infiltración por células tumorales.

En 2009 el grupo de R. Adam⁵⁵ resaltaba la necesidad de un consenso para definir el concepto de “enfermedad resecable” en el contexto de un panorama internacional en el que se estaban desarrollando multitud de estudios prospectivos en fase 2-3 sobre el empleo de los nuevos agentes quimioterápicos sistémicos combinados con fármacos biológicos (algunos de ellos se mencionarán más adelante). De forma que un grupo de pacientes considerados irresecables, presentaban una respuesta tal a la quimioterapia (QT) que eran candidatos a cirugía de rescate, concretamente un 12,5% y con resultados de supervivencia a 5 años del 33%, es decir, muy próximos a los de aquellos que eran resecables de entrada⁵⁵. Se presentaba, por tanto, ante la comunidad científica una nueva definición práctica de resecabilidad

que permitía estratificar a los pacientes en 3 categorías: resecables, borderline o potencialmente resecables y definitivamente irresecables; intentado estandarizar la estrategia terapéutica más adecuada a cada grupo de pacientes. La cirugía era la estrategia de elección para los pacientes resecables de inicio acompañada o no de QT neoadyuvante y adyuvante. La QT de inducción era de elección en aquellos pacientes borderline por número o localización de las metástasis seguida, si era posible, de tratamiento quirúrgico. Y la QT paliativa era la opción electiva en los pacientes definitivamente irresecables.

El metanálisis de Kanas et al en 2012⁵⁶ concluía que los factores que hace más de 25 años se consideraban contraindicación para la resección quirúrgica, actualmente debían considerarse factores de mal pronóstico, pero no una contraindicación absoluta para la cirugía de las MHCCR. Se identificaban en este metanálisis 7 factores independientes de mal pronóstico: tumor primario con ganglios positivos, niveles de CEA, presencia de enfermedad extrahepática, primario pobremente diferenciado, margen de resección positivo, > 1 lesión hepática y tamaño de la metástasis mayor > 3cm.

Finalmente R. Adam et al⁵⁷, en el consenso internacional de expertos publicado en 2012 clasifica las contraindicaciones para la resección quirúrgica de los pacientes con MHCCR en 2 grupos: contraindicaciones técnicas y oncológicas. Las únicas contraindicaciones absolutas que se aceptan actualmente son, en primer lugar, que no se pueda conseguir técnicamente preservar entre el 25-30% del volumen hepático, asegurando así una buena funcionalidad del remanente y, por otra, la existencia de enfermedad extrahepática irresecable. Cabe destacar también que, entre las

contraindicaciones oncológicas todas se consideran relativas, incluso la progresión de la enfermedad.

Table 2. Contraindications to hepatic resection in patients with colorectal cancer liver metastases	
Category	Contraindication
Technical (A)	
1. Absolute	Impossibility of R0 resection with $\geq 25\%$ –30% liver remnant
2. Relative	Presence of unresectable extrahepatic disease
	R0 resection possible only with complex procedure (portal vein embolization, two-stage hepatectomy, hepatectomy combined with ablation ^a)
	R1 resection
Oncological (B)	
1.	Concomitant extrahepatic disease (resectable)
2.	Number of lesions ≥ 5
3.	Tumor progression
Any patient should be categorized as A1 or A2/B1, B2, or B3. This classification may help to clearly define the type of unresectable patients included in all clinical trials.	
^a Includes all methods, including radiofrequency ablation.	

Tabla 3. Contraindicaciones de cirugía en pacientes con MHCCR. Imagen extraída *The Oncologist* 2012. R. Adam et al⁵⁷.

La ampliación de los criterios de resecabilidad, requiere un abordaje mucho más especializado de los pacientes con MHCCR. Es necesaria la evaluación de cada caso en el marco de Comités Multidisciplinares en los que cada uno de los involucrados tenga un profundo nivel de especialización en su campo, ya que existen resultados que evidencian una mejor estratificación de los pacientes y de la elección de la estrategia terapéutica

en cada caso particular, con la consiguiente mejora en los resultados de supervivencia^{58,59}.

1.3. Técnicas para aumentar la reseccabilidad

Las herramientas de las que disponemos para aumentar la reseccabilidad de los pacientes con MHCCR se pueden resumir en 3 grandes grupos: aquellas técnicas que nos van a permitir preservar o aumentar la reserva funcional hepática, las técnicas de terapia local que consiguen controlar o estabilizar la enfermedad hepática y por último, aquellas destinadas a disminuir la carga tumoral.

1.3.1. Técnicas quirúrgicas e intervencionistas.

- **La embolización portal preoperatoria.**

La embolización portal preoperatoria (EPP) fue descrita por H. Kinoshita⁶⁰ y después empleada por M. Makuuchi⁶¹ para la resección de colangiocarcinomas hiliares, por su capacidad para producir la hipertrofia del futuro remanente hepático, permitiendo así una resección segura.

El concepto emerge al conocerse que la embolización portal tumoral producía una hipertrofia del hígado contralateral y una atrofia homolateral. Este procedimiento consiste básicamente en bloquear el flujo portal del hemihígado donde se encuentra la lesión o lesiones, permitiendo la hipertrofia del hemihígado contralateral, que constituirá el futuro remanente hepático.

La EPP supone una técnica segura con una tasa de complicaciones del 5-8% y ha demostrado aumentar el volumen del futuro remanente hepático entre un 8-16% dependiendo de la extensión de la enfermedad metastásica hepática⁶²⁻⁶³.

En la actualidad los materiales empleados para la EPP tras canular las ramas portales que se desea obliterar son muy variados y permiten combinarlos entre sí. Existen productos como trombina, polivinilo alcohólico (PVA), cianocrilato, microesferas de PVA, coils, microcoils o tapones vasculares²⁰.

En pacientes sanos se acepta hasta un 20% del volumen total como futuro remanente hepático. En pacientes con alta probabilidad de daño hepático (esteatosis, esteatohepatitis, etc.), secundario a quimioterapia prolongada, este porcentaje se eleva al 30% y en pacientes cirróticos se recomienda que no sea inferior del 40%²⁰. La mayoría de grupos aceptan que el intervalo necesario para alcanzar la mayor hipertrofia del futuro remanente hepático es de 4-6 semanas entre la embolización portal y la cirugía⁵⁵.

En 2003 el grupo de O. Farges⁶⁴ publicó los resultados de su estudio prospectivo en pacientes sometidos a hepatectomía derecha, tanto por tumores primarios como por enfermedad metastásica, demostrando una menor tasa de complicaciones postoperatorias en aquellos pacientes que presentaban alguna hepatopatía crónica, en los que se preveía un volumen residual < 40% y se les realizó la EPP. Generalmente la EPP es necesaria en aquellos pacientes con una función hepática normal cuando van a ser sometidos a una hepatectomía derecha ampliada a uno o varios segmentos hepáticos izquierdos; mientras que en los casos de hepatectomías izquierdas ampliadas no suele ser necesaria, ya que el volumen de los segmentos posteriores hepáticos (segmentos 6 y 7 de la clasificación de Couinaud), constituye aproximadamente el 30% del volumen hepático total⁶⁵.

La utilidad de este procedimiento es mayor aún en el contexto de un abordaje multidisciplinar que incluya QT preoperatoria y resección quirúrgica posterior tal y como lo demuestran las series de D. Elias⁶⁶ o H. Bismuth⁶⁷. Además la utilización combinada de la QT con la EPP no ha demostrado ir en detrimento de la hipertrofia hepática en diferentes publicaciones^{68,69}, no encontrándose diferencias en los volúmenes del futuro remanente hepático al comparar pacientes que han sido tratados con QT con o sin fármacos biológicos como el bevacizumab. Otro punto que aún no se conoce por completo, es el mecanismo fisiopatológico por el que la EPP produce un aumento de las lesiones metastásicas descrito en diferentes trabajos⁷⁰, no obstante lo que sí parece confirmarse es que pese a ello la EPP es un procedimiento seguro, que ofrece opciones de reseccabilidad a pacientes de otro modo irresecables y que, en ocasiones, debe combinarse con la administración de QT, precisamente para controlar el estímulo del crecimiento tumoral.

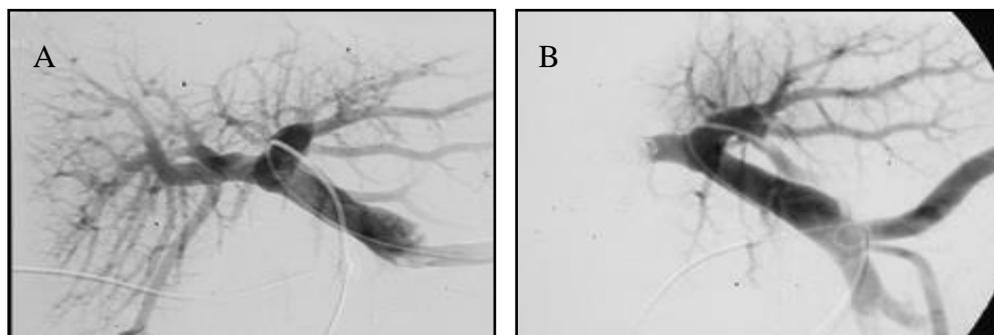


Figura 2. (A) Imagen del árbol vascular portal previa a la embolización portal percutánea. (B) Portografía una vez llevada a cabo la embolización portal de la rama derecha de la vena porta.

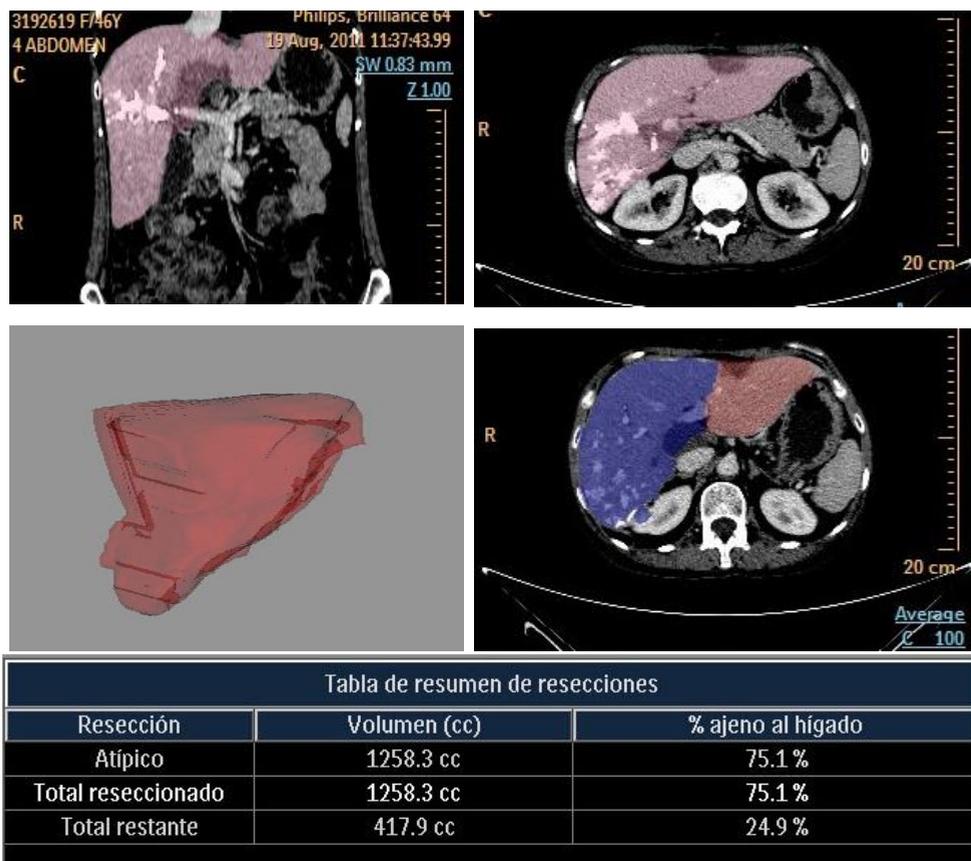


Figura 3. Imagen de TC para medición de volúmenes hepáticos de los segmentos laterales izquierdos (segmentos 2 y 3 de la clasificación de Couinaud) tras realización de embolización portal preoperatoria.

- **La hepatectomía en dos tiempos.**

Esta técnica fue descrita en el año 2000 por el grupo de R. Adam⁷¹. La estrategia consiste, debido a la elevada carga tumoral del hígado y a la bilateralidad de las lesiones, en realizar dos intervenciones quirúrgicas: la primera para reseca las metástasis del parénquima hepático que se va a preservar y provocar una

hipertrofia del mismo, gracias a una exclusión del aporte vascular portal del hígado contralateral, realizado mediante embolización portal por Radiología Intervencionista o quirúrgicamente con ligadura y alcoholización de dicha rama portal. En una segunda intervención quirúrgica se realiza la resección del parénquima con la mayor carga tumoral inicial, que ha resultado atrofiado por la exclusión del flujo portal. Por tanto es la técnica de elección en aquellos pacientes con MHCCR con extensa enfermedad hepática bilateral en los que no se puede conseguir la resección completa en un único procedimiento y asegurar un adecuado volumen del remanente hepático. R. Adam et al⁷¹ objetivó una SG a 3 años del 35%. Posteriormente D. Jaeck et al⁷² evidenció una SG a 1 y 3 años respectivamente del 70% y del 54,4% y una SLE a 1 y 3 años de 35,2% y 14,1% respectivamente. Además en esta serie no se describió ningún caso de mortalidad postoperatoria y la morbilidad osciló entre el 15% y el 56% tras el primer y el segundo tiempo quirúrgico respectivamente⁷².

También es posible combinar la resección quirúrgica del tumor primario con el primer tiempo de la resección hepática, sobre todo si esta última conlleva una resección limitada o de menos de 3 segmentos hepáticos; ya que se ha demostrado que cuando se combina con una cirugía hepática más extensa aumenta la mortalidad postoperatoria⁷³.

En los casos de enfermedad limitada al hígado, la hepatectomía en dos tiempos ha demostrado mejores tasas de

supervivencia global a 5 años (51%) frente a los pacientes tratados con quimioterapia sin resección quirúrgica (15%)⁷⁴.

No obstante hay que destacar que con esta técnica hay un porcentaje no desdeñable de pacientes que progresan entre el primer y segundo tiempo de la cirugía de forma que no se puede completar la resección (18-40%)⁷⁵.

- **Transección parenquimatosa *in situ* con ligadura portal asociada o *Associating Liver Partition and Portal vein ligation for Staged hepatectomy*.**

En 2007 el Dr. H. Schlitt descubrió, de forma casual, que realizando una transección parenquimatosa dejando ambos hemihígados *in situ* y asociando la ligadura portal del lado que sería extirpado en el segundo procedimiento, se conseguía una hipertrofia hepática mayor de lo habitual en un corto espacio de tiempo⁷⁶.

En 2011 se comunicaron por primera vez los resultados de esta técnica⁷⁷ y en 2012 E. Santibañes y PA. Clavien⁷⁸ propusieron el término ALPPS (*Associating Liver Partition and Portal vein ligation for Staged hepatectomy*) para designar esta intervención, que consiste en realizar en el primer tiempo la oclusión portal del hemihígado que está previsto resecar junto con una bipartición hepática *in situ* asociando, si es preciso, la resección de lesiones contralaterales y completando, en el segundo tiempo, la resección del hígado embolizado. La ventaja más reconocida del ALPPS es su capacidad para conseguir una regeneración hepática rápida y efectiva en un corto espacio de tiempo. Dicho crecimiento es variable y oscila entre el 40-80% en 7-13 días^{79,80}. Sin embargo, la principal

desventaja es su elevada morbilidad (16-54%)⁸¹ y mortalidad (0-25%)⁸¹⁻⁸³. Éstas son cifras claramente más elevadas que las publicadas en distintas series de resecciones hepáticas en los últimos años, por lo que la conveniencia de realizar esta técnica ha sido hasta hace pocos meses, una cuestión que permanecía en discusión a la espera de los resultados finales de los registros multicéntricos nacionales e internacionales, que reclutaran un mayor número de casos. Quedando por el momento, la indicación del ALPPS en el grupo de pacientes con lesiones dudosamente resecables, a pesar de que la recidiva precoz, tanto hepática como extrahepática, era un inconveniente añadido a los resultados de la técnica.

El trabajo publicado por E. Schadde⁸⁴ en 2014 a partir de los datos recopilados en el Registro Internacional de ALPPS evidencia, sobre una serie de 202 pacientes, que en enfermos menores de 60 años la mortalidad a 90 días es superponible a la de una hepatectomía en dos tiempos convencional, mientras que en pacientes mayores de 60 años incrementa la morbimortalidad perioperatoria. La mortalidad global de la serie es del 9% y un 27% de pacientes sufrieron complicaciones graves (\geq Grado IIIb de la clasificación de Clavien-Dindo). El análisis multivariante revela los siguientes factores independientes para padecer complicaciones graves: la transfusión de hematíes, > 300 minutos de duración del primer tiempo quirúrgico del ALPPS, > 60 años de edad y la realización de la técnica por otra etiología diferente a las MHCCR.

Ya existen incluso publicaciones que describen variantes de esta técnica dejando un único segmento hepático⁸⁵, salvando

problemas como la insuficiencia hepática postoperatoria o el hiperaflujo portal y apuntando que, para el adecuado estudio preoperatorio del paciente es muy importante la correcta evaluación del volumen residual del futuro remanente hepático no sólo con la volumetría convencional sino también mediante otros índices como la razón de volumen hepático (cc) /peso paciente (kg) que debe ser $\geq 0,55$ ⁸⁶.

1.3.2. Técnicas ablativas.

De todas las terapias ablativas desarrolladas en los últimos años (crioterapia, *High Intensity Focused Ultrasound (HIFU)*, implantes de semillas de Ytrio-90, termoterapia intersticial láser, etc) la radiofrecuencia es la que se ha aceptado y utilizado ampliamente y, más recientemente, la ablación con microondas.

- **Radiofrecuencia.**

La radiofrecuencia (RF) es una técnica que consiste en la aplicación de energía térmica conductiva de forma localizada en la lesión para destruir las células tumorales. Habitualmente, se aplica desde un generador de corriente eléctrica alterna en el rango de ondas de radiofrecuencia de 460 kHz a través de una aguja (electrodo) situada directamente en el interior del tumor⁸⁷. Cuando la temperatura del tejido comienza a elevarse por encima de los 50-60°C, las proteínas se desnaturalizan, se produce una destrucción celular y se desarrolla una zona de necrosis alrededor del electrodo⁸⁸. Lo ideal es que la zona de ablación térmica mida 1 cm alrededor del

tumor, para asegurar así la destrucción completa del mismo. Tumores ≤ 4 cm de diámetro mayor pueden radiofrecuenciarse con un único pase del electrodo, creando una quemadura esférica de 5-6 cm de diámetro. En tumores de mayor tamaño se requieren varios pases del electrodo y que las zonas de necrosis coagulativa se superpongan para asegurar una destrucción completa del tumor. Las lesiones próximas a estructuras vasculares pueden ser radiofrecuenciadas con cierta seguridad ya que la sangre del interior de los vasos actúa como aislante térmico que protege el endotelio de los mismos del daño térmico; en contrapartida, puede ocurrir que la ablación de este tipo de lesiones resulte incompleta y por tanto haya una mayor recaída local. En las lesiones ubicadas próximas al hilio hepático sin embargo, debe evitarse la RF por el elevado riesgo de lesión de los conductos biliares, con el consiguiente incremento de fistulas biliares⁸⁹.

La ablación por RF no debe considerarse jamás una alternativa a la resección quirúrgica, sino como una técnica complementaria en pacientes inicialmente irresecables. De hecho su principal indicación son aquellos pacientes que no cumplen criterios de resecabilidad pero tienen la enfermedad confinada al hígado y sólo en aquellos casos en los que se puedan conseguir unos márgenes de ablación negativos²⁰.

Entre las complicaciones de esta técnica se encuentran la hemorragia, fiebre, dolor abdominal, fístula biliar y/o la formación de abscesos hepáticos; aunque su frecuencia es $< 10\%$ ⁸⁹⁻⁹¹.

Las tasas de recidiva o persistencia de la enfermedad metastásica varían según las series entre el 10-47%⁹¹⁻⁹³.

EK. Abdalla et al⁹⁴ en 2004 demostraba peores resultados de SLE en pacientes tratados con RF frente a los tratados con resección hepática o resección y RF combinadas. En cuanto a los resultados de SG a 4 años para los pacientes reseçados frente a los que se combina RF-resección y aquellos que sólo reciben RF también son significativamente peores (65% vs 36% y 22% respectivamente, $p < 0,001$).

Las tasas de SG para los pacientes tratados únicamente con RF en diferentes estudios son del 20-36% a 3 años, con una mediana de supervivencia de 30-35 meses^{90,95-97}.

Los resultados del estudio CLOCC⁹⁸ de la *European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC)*, demostraron en 2008 que la RF combinada con QT es superior al tratamiento únicamente con QT en los pacientes con MHCCR, aunque en ningún caso debe sustituir a la resección hepática. Sus resultados aportaron una tasa SG a 30 meses del 61,7% para el tratamiento combinado, frente a 57,6% de la QT ($p = 0,22$) y una tasa de SLE a 3 años del 27,6% para el tratamiento combinado, frente al 10,6% de la QT ($p = 0,025$)⁹⁸.



Figura 4. Equipo instrumental necesario para realizar la radiofrecuencia intraoperatoria.

- **Ablación con microondas.**

Esta técnica implica la colocación de un electrodo en el centro del tumor bajo control ecográfico o por TC y un generador se encarga de transmitir una onda electromagnética de alta frecuencia alterna (hasta 2459 MHz) que provoca una vibración molecular de los dipolos consiguiendo generar calor y una necrosis coagulativa en torno al electrodo.

Con esta técnica se pueden tratar lesiones de hasta 7 cm de diámetro, en menor tiempo que con la RF y además permite conseguir una mayor zona de ablación. La proximidad de estructuras vasculares no supone una contraindicación⁹⁹. Otra de sus ventajas frente a la RF es que no se pierde eficacia a temperaturas superiores a los 100°C.

Pese a que la literatura sobre esta técnica es escasa, existen series retrospectivas en las que se evidencia que esta técnica es segura y efectiva en el control local de la enfermedad en pacientes con MHCCR irresecables, con SG a 3 años del 32% para la ablación con microondas sola frente a un 45% si se combina la ablación con

la cirugía¹⁰⁰. Las tasas de recidiva local a los 2 años si se compara la RF frente a la ablación con microondas son del 18% frente al 7%¹⁰¹.

Series recientes han demostrado resultados de SG a 4 años del 35,2% y de SLE > 19% en pacientes sometidos a ablación con microondas combinada con resección hepática¹⁰²; no obstante son necesarios estudios prospectivos a largo plazo que establezcan el papel de la ablación con microondas en el tratamiento de las MHCCR.

1.3.3. Quimioterapia.

El desarrollo de los quimioterápicos durante los últimos 15 años, ha permitido que pacientes inicialmente considerados irreseccables, pudieran ser rescatados para el tratamiento quirúrgico tras la administración de quimioterapia (QT) de inducción. A lo largo de la década pasada, entre un 12-33% de estos pacientes, según distintas series, presentaban respuesta al tratamiento neoadyuvante, de manera que se hacía posible una posterior resección quirúrgica completa (R0). Las tasas de supervivencia objetivadas a 5 años tras resección en estos pacientes eran del 30 al 35%, siendo éstos unos resultados sustancialmente mejores que empleando únicamente QT (supervivencias a 5 años entre 4 y 9%)¹⁰³⁻¹¹¹.

Antes del 2000, el 5-fluorouracilo (5-FU) era la única opción de QT disponible para el tratamiento de los pacientes con MHCCR.

A partir de esta fecha, la aparición del oxaliplatino y el irinotecán y su combinación en dobletes con el 5-FU y leucovorín, se convirtió en el tratamiento estándar para los enfermos con CCR metastásico. De forma que

se empezaron a evidenciar con estos dobletes de quimioterapia unas tasas de respuesta mayores que con los regímenes de fluoropirimidinas solos^{112,113} y unas tasas de resecciones R0 entre el 11-33% tras la administración de esquemas de QT con FOLFOX o FOLFIRI¹¹⁴⁻¹¹⁷. El grupo de R. Adam¹¹⁸ en 2004 sobre una serie de 131 pacientes consecutivos sometidos a resección hepática por MHCCR múltiples (≥ 4 lesiones) tras recibir QT sistémica con FOLFOX, FOLFIRI o ambos, evidenció una tasa de SG mejor en aquellos pacientes que conseguían una respuesta objetiva tras tratamiento (37% a 5 años) frente a aquellos con enfermedad estable (30% a 5 años) o que presentaban progresión durante la QT (8% a 5 años).

Posteriormente este mismo grupo, en un estudio prospectivo sobre 4.851 pacientes de la base del LiverMetSurvey¹¹⁹, corroboraron dichos resultados aportando unas tasas de SG a 5 y 10 años entre los pacientes con respuesta a la QT (respuesta completa, parcial o estabilidad) entre el 62-40% y 38-23% respectivamente, frente al 25% y al 11% en los pacientes que presentaban progresión de la enfermedad durante el tratamiento.

En 2007, A. Falcone et al¹²⁰ publicó sus resultados de la utilización de tripletes de QT con 5-FU, oxaliplatino e irinotecán (FOLFOXIRI) versus FOLFIRI, que implicaban una mayor tasa de respuesta (60% vs 34%) y de reseabilidad (36% vs 12%).

En 2008, B. Nordlinger et al¹²¹ publicaba los resultados a largo plazo del primer estudio prospectivo randomizado del *European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC)* que comparaba la SLE con la utilización de QT perioperatoria con FOLFOX4 *versus* cirugía aislada en pacientes con MHCCR reseables. A los pacientes se les administraban 6

ciclos de QT cada 15 días, antes y después de la resección hepática. Los resultados de SLE a 3 años fueron mucho mejores en los pacientes que recibieron QT perioperatoria que los que fueron únicamente intervenidos (36,2% vs 28,1%, $p = 0,041$). Cabe tener presente 2 consideraciones: la primera es que los pacientes que recibieron QT perioperatoria, presentaron un aumento de la incidencia de complicaciones postoperatorias del 25% frente a un 16% del grupo que no recibió QT. La mortalidad fue similar en los dos grupos (1%). Y en segundo lugar, que más de la mitad de los pacientes que recibieron QT preoperatoria no completaron los 6 ciclos de QT postoperatoria que estaban previstos. Posiblemente, estos aspectos hayan influido en los resultados publicados por este mismo grupo en 2013¹²², donde se evalúa la SG a largo plazo de estos pacientes, sin haberse demostrado diferencias estadísticamente significativas en cuanto a mejoría de la SG en el grupo de pacientes que había recibido QT perioperatoria frente a los que se habían sometido a cirugía (mediana de SG: 61,3 meses vs 54,3 meses, $p = 0,34$).

Pese a estos últimos resultados no tan optimistas, el estudio EORTC 40983 sentó la indicación de administrar QT perioperatoria con FOLFOX4 para el tratamiento de las MHCCR, como el gold estándar de tratamiento en los pacientes potencialmente resecables.

Por otra parte, es también durante la década del 2000 cuando aparecieron las primeras series mostrando los resultados de la infusión a través de la arteria hepática o *Hepatic Arterial Infusion (HAI)*, como alternativa para rescatar a pacientes inicialmente irresecables^{123,124} y/o con fracasos ante diferentes líneas de QT sistémica. Demostraban que la resección hepática era posible en 7 de 44 pacientes tras *HAI* bimensual con

FOLFOX según la experiencia de V. Boige et al¹²⁵ e incluso en pacientes sometidos a poliquimioterapia la aplicación de *HAI* cronomodulada permitía la resección en 4 de cada 29 pacientes como demostraba la serie de M. Bouchahda¹²⁶ con una mediana de SLE y SG de 4,5 y 18 meses respectivamente. La ventaja fundamental de la *HAI* frente a la QT sistémica es el aporte de altas concentraciones del agente quimioterápico selectivamente a las metástasis hepáticas ya que el aporte vascular de las mismas viene dado por la arteria hepática, mientras que el aporte vascular del parénquima hepático normal depende de la circulación portal¹²⁷. En cuanto a la *HAI* cronomodulada cabe destacar que se fundamenta en que las células normales poseen un “reloj molecular” que regula el ciclo celular, la reparación del ADN o la apoptosis de las mismas, mientras que las células tumorales han perdido estos mecanismos de regulación circadianos. De forma que la *HAI* cronomodulada se basa en aprovechar esta diferencia entre las células normales y las células tumorales, para liberar altas dosis de quimioterápicos en el momento en que las células sanas se encuentran en una fase de baja proliferación o de baja actividad metabólica, sin embargo las células tumorales mantienen una elevada actividad metabólica y proliferativa¹²⁸⁻¹³⁴.

A finales de la década pasada aparecieron en escena los anticuerpos monoclonales, que podemos dividir en 2 grupos: los dirigidos contra el receptor de factor de crecimiento epidérmico como cetuximab y panitumumab (anti-EGFR), para los cuales el estado del gen K-ras constituye un biomarcador predictivo de respuesta al tratamiento. Por otra parte, aquellos anticuerpos monoclonales como el bevacizumab que actúa

contra el factor de crecimiento endotelial vascular (anti-VEGF), inhibiendo la angiogénesis.

Diversos estudios entre 2009 y 2011 demostraban que la adición de cetuximab en primera línea de tratamiento con dobletes de FOLFOX o FOLFIRI mejoraba significativamente las tasas de respuesta a la QT en pacientes con K-ras nativo o *wild-type* (61% vs 37%) y esto se traducía en mayores tasas de resección R0 sin aumentar la morbilidad postoperatoria¹³⁵⁻¹³⁷.

El estudio CELIM¹³⁸ en 2010, analizaba la utilización de cetuximab con QT de inducción en pacientes con MHCCR irresecables y se objetivó que la tasa de respuesta era mayor para aquellos pacientes con K-ras nativo en los que se empleaba cetuximab combinado con FOLFOX o FOLFIRI y la tasa de reseabilidad en este grupo se incrementaba de 32% a un 60%; sin embargo, la tasa de resecciones R0 era similar para pacientes con K-ras nativo y mutado (34% vs 33%).

El estudio POCHER¹³⁹ del mismo año, demostraba que la combinación de cetuximab y FOLFOXIRI en QT de inducción en 41 pacientes conseguía unas tasas de respuesta al tratamiento del 79%, de forma que la resección hepática se podía llevar a cabo en el 60% de los enfermos.

Otros trabajos no obstante como el NORDIC VII¹⁴⁰ que también evaluaba la utilización de cetuximab en primera línea de tratamiento, no evidenció resultados tan espectaculares ni siquiera en paciente con K-ras nativo. Lo mismo ocurría con diferentes estudios con panitumumab en primera y segunda línea de tratamiento, que mostraban un discreta mejoría

en la tasa de respuesta que la QT sola pero la tasa de resecciones R0 no experimentaba una mejoría significativa¹⁴¹⁻¹⁴³.

En cuanto a los trabajos disponibles sobre la eficacia de bevacizumab, hay que resaltar la experiencia de A. Okines et al¹⁴⁴, en cuyo estudio, 949 pacientes recibieron tratamiento con oxaliplatino y bevacizumab y el 16,1% fueron sometidos a resección hepática con intención curativa; mientras que 662 pacientes recibieron irinotecán y bevacizumab y el 9,7% de los mismos fueron intervenidos quirúrgicamente; de forma que se consiguió una resección R0 en un 8% y un 5,1% de los casos respectivamente.

El grupo de R. Wong¹⁴⁵ en 2011, publicó los resultados de su estudio multicéntrico en el que se administraba bevacizumab con capecitabina y oxaliplatino a pacientes con MHCCR irresecables o dudosamente resecables, y demostraron que el 40% de los pacientes se convertían en resecables.

Paralelamente se demostró con la experiencia de G. Masi¹⁴⁶ que la utilización en primera línea de tratamiento de bevacizumab con triplete de QT con FOLFOXIRI, conseguía unos resultados significativos en cuanto a SLE a 10 meses del 74% sin objetivarse más efectos adversos ni mortalidad. Asimismo, la asociación de FOLFOX y bevacizumab en neoadyuvancia ha evidenciado una mayor tasa de respuesta patológica completa y respuesta patológica mayor en los pacientes sometidos a resección quirúrgica, aunque también se objetiva en este último trabajo que los pacientes con 9 o más ciclos de QT preoperatoria tienen más riesgo de sufrir insuficiencia hepática en el postoperatorio¹⁴⁷.

Por todo ello la recomendación del grupo de expertos liderada por R. Adam en 2012⁵⁷ para la QT de inducción o conversión, establece que:

1. El tratamiento debe ser lo más corto posible y con el esquema de QT más óptimo disponible, que permita conseguir la mayor respuesta posible al tratamiento. El empleo de dobletes o tripletes de QT combinado con fármacos biológicos son los que producen una mayor respuesta.
2. Debe ir dirigido a conseguir la reseccabilidad del paciente (con una resección R0), más que a lograr una respuesta completa.
3. La evaluación de esta respuesta a la QT debe realizarse de forma bimensual comparando cuidadosamente con las pruebas pretratamiento de las que disponemos, es decir, mediante tomografía computerizada (TC) y resonancia magnética (RM). Se recomienda el empleo de criterios RECIST para la evaluación de la respuesta a la QT convencional, mientras que los criterios morfológicos son los que mejor se correlacionan con los cambios inducidos por los fármacos biológicos.

En 2013, RE. Schwatz¹⁴⁸ lidera otro consenso de expertos para establecer las recomendaciones de la QT y la administración de fármacos biológicos en los pacientes con MHCCR y concluye:

1. En pacientes reseccables la quimioterapia perioperatoria con regímenes basados en oxaliplatino y la resección quirúrgica ofrece resultados favorables en cuanto a SLE frente a la cirugía exclusivamente. En aquellos pacientes que no han recibido QT preoperatoria se puede administrar QT postoperatoria con FOLFOX o 5-FU-LV (el irinotecán no se aconseja). Se pueden administrar

terapias diana en combinación con la QT neoadyuvante en casos seleccionados.

2. En pacientes inicialmente irresecables los regímenes basados en oxaliplatino e irinotecán ofrecen resultados similares en cuanto a tasa de respuesta. También el triplete de FOLFOXIRI puede ser una opción aceptable. En pacientes definitivamente irresecables, la QT paliativa puede contener FOLFOX o FOLFIRI como regímenes estándar o también se puede administrar capecitabina en combinación con oxaliplatino. La monoterapia es una opción para los pacientes en los que se requiere regímenes menos agresivos.
3. Los anticuerpos monoclonales han demostrado su eficacia añadidos a la QT convencional tanto en primera como segunda y tercera línea de tratamiento. Bevacizumab es un agente que se puede añadir a cualquier régimen de QT en primera y segunda línea de tratamiento. Mientras que cetuximab y panitumumab se pueden añadir a primera, segunda o tercera línea o en monoterapia en tercera línea pero siempre en pacientes con K-ras nativo o *wild-type*.

Las actuales recomendaciones y las recientes líneas de investigación centran sus esfuerzos en la evaluación de los resultados de las terapias biológicas en función del estudio genético de los pacientes con MHCCR, que debe ser realizado, siempre que sea posible. Sin olvidar la necesidad, como resalta Padmanabhan et al¹⁴⁹, de realizar estudios prospectivos que evalúen el verdadero papel de la QT adyuvante con los actuales esquemas de QT y anticuerpos monoclonales, frente a la QT perioperatoria en los

pacientes resecables con MHCCR, a la luz de los resultados de los últimos trabajos¹²².

En la Figura 5 se resume de forma esquemática el incremento conseguido en resecabilidad de las MHCCR gracias a los avances de las distintas técnicas y estrategias de tratamiento de los últimos años.

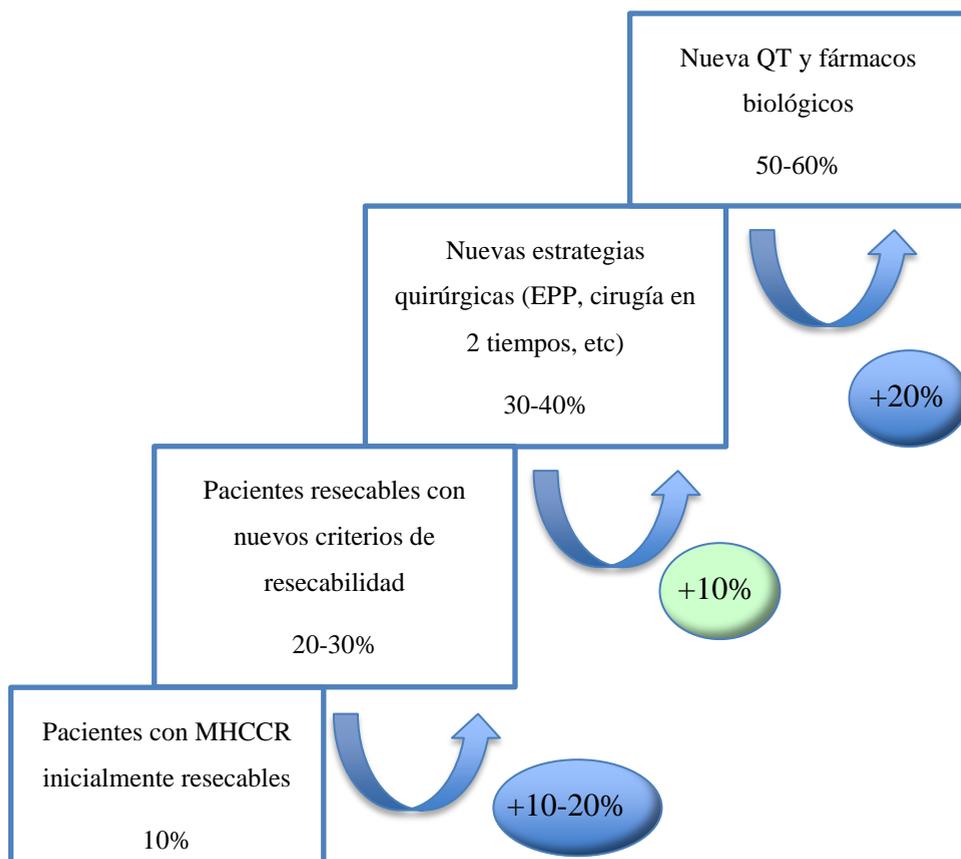


Figura 5. Evolución del porcentaje de los pacientes con MHCCR resecables gracias a los diferentes hitos acontecidos en los últimos 20 años.

1.4. Problemática actual y nuevos retos: respuesta radiológica y patológica a la quimioterapia.

La respuesta patológica a la QT ha demostrado ser un factor pronóstico en pacientes con MHCCR en diferentes series, con resultados de SG a 5 años del 75% en pacientes con respuesta patológica completa (RPC) y se han propuesto en los últimos años diferentes clasificaciones para evaluar tanto la regresión tumoral como el grado de respuesta patológica¹⁵⁰⁻¹⁵⁸. En el caso de aquellos que se basan en la regresión tumoral, se evalúa la razón entre células tumorales viables (CTV) y la fibrosis presente en el tumor. Tienen la ventaja de que se basan en la misma clasificación empleada en los tumores CCR de la *American Joint Committee on Cancer (AJCC)* y permiten comparar fácilmente la respuesta en el tumor y en las metástasis¹⁵⁰⁻¹⁵². En el caso de las clasificaciones que evalúan el grado de respuesta patológica, se basan en el porcentaje de CTV¹⁵³⁻¹⁵⁸.

	Grades of pathological response						
	Mandard 1994	Rubbia-Brandt 2007	Klinger 2010	Blazer 2008		Chan 2010	
Absence of tumour cells replaced by fibrosis	TRG1	TRG1	MjHR	Complete response	Absence of tumour cells	Strong response (in all lesions)	
Few tumour cells spread in abundant fibrosis	TRG2	TRG2		Major response	1-49 % tumour cells	PRG 3 = absence of viable cells	
Visible tumour cells even with predominant fibrosis	TRG3	TRG3	PHR			PRG 2 ≤ 10 % viable cells	
Abundant tumour cells predominant over fibrosis	TRG4	TRG4	NHR	Minor response	≥50 % tumour cells	Weak response (in at least 1 lesion)	
Abundant tumour cells without fibrosis	TRG5	TRG5				PRG 1 ≥ 10 % viable cells	

TRG tumour regression grade, *MjHR* major histological tumour response, *PHR* partial histological tumour response, *NHR* no histological tumour response, *PRG* pathological response grade

Tabla 4. Comparativa y equivalencia de las diferentes clasificaciones de respuesta patológica en diferentes series. Imagen extraída de *Clinical Translational Oncology* 2013, Gómez-Dorronsoro et al¹⁵⁸.

Estos estudios anatomopatológicos revelan además las lesiones causadas en el parénquima hepático sano secundarias a la QT, que se traducen en un aumento de la morbimortalidad postoperatoria¹⁵⁹.

Los regímenes basados en oxaliplatino se han relacionado con lesión en las células endoteliales causando el conocido síndrome de obstrucción sinusoidal (SOS) o enfermedad venoclusiva, caracterizado por una disrupción en la pared de los sinusoides, que se puede complicar con fibrosis o hiperplasia nodular regenerativa (HNR) y derivar en un mayor sangrado durante la intervención quirúrgica y una pobre reserva funcional hepática^{160,161}. La combinación de bevacizumab en los regímenes basados en oxaliplatino ha demostrado ser un factor protector contra el SOS y la HNR¹⁶².

Del mismo modo, los regímenes basados en irinotecán se asocian al desarrollo de esteatohepatitis, un subtipo de hígado graso no alcohólico^{163,164} y concretamente el FOLFIRI se asocia a una mayor incidencia de esteatosis^{165,166} fundamentalmente en pacientes con un Índice de Masa Corporal (IMC) > 25 kg/m².

Debido a que muchos de los pacientes son candidatos a cirugía de las MHCCR tras muchos ciclos y diferentes líneas de QT, es muy importante aunar esfuerzos entre Cirujanos y Oncólogos en el manejo terapéutico adecuado de estos enfermos y tener en cuenta toda la toxicidad hepática que pueden tener acumulada de cara a la resección quirúrgica de los mismos¹⁶⁷.

Por otra parte, las MHCCR con respuesta patológica completa (RPC) o *disappearing liver metastases, missing metastases o ghost metastases* como las ha designado la literatura anglosajona, constituyen un problema

candente en los foros de expertos, tanto para determinar su adecuada evaluación imagenológica como para su óptimo manejo terapéutico.

El desarrollo de un hígado esteatósico secundario a la QT, contribuye a que las lesiones no sean visibles en el TC postquimioterapia, por lo que la RM con secuencias de difusión en estos casos es fundamental para la evaluación de las metástasis¹⁶⁸. Estas metástasis con respuesta radiológica completa pueden contener CTV¹⁶⁹. Por lo que el dilema consiste en discernir si es mejor reseca todas las zonas donde estaban las antiguas metástasis o reseca únicamente aquellas lesiones que permanecen visibles¹⁶⁷. En este sentido, la recomendación actual parece decantarse por la resección de todas las zonas donde estaban las lesiones basándonos en las pruebas de imagen pretratamiento. Sin embargo, en aquellas MHCCR con RPC situadas en profundidad del parénquima hepático e indetectables incluso intraoperatoriamente, se puede optar por la estrategia de esperar y vigilar cada 2 meses al paciente con nuevos controles de imagen y si las metástasis se vuelven detectables, proceder a su resección⁵⁷.

Pese a esta recomendación, series como la de D. Elias et al¹⁷⁰ han evidenciado que el 70% de los pacientes con MHCCR con RPC no presentan recidiva de la enfermedad en las localizaciones donde estaban presentes las lesiones pretratamiento. Al igual que otros estudios han demostrado que en pacientes tratados con *HAI* no se produce recidiva en dos tercios de los casos que presentan metástasis con RPC¹⁷¹. Otras series añaden que la *HAI* en adyuvancia es la mejor opción en los pacientes que han presentado MHCCR con RPC¹⁷².

Estos datos chocan completamente con los de las series de K. Tanaka¹⁷³ o S. Benoist¹⁶⁹ que objetivan tasas de recidiva entre el 40-73% en

los casos de pacientes con MHCCR con RPC no resecaados. De hecho, el trabajo de S. Benoist¹⁶⁹ evidencia que hasta el 83% de los pacientes con respuesta radiológica completa en el TC tras QT presentan enfermedad macro o microscópica residual en el estudio AP o recidivas precoces. Probablemente estas discrepancias como apunta el grupo español de JM. Ramia¹⁷⁴ se deban a las distintas modalidades de QT empleada en las diferentes series entre otros factores.

De hecho, un reciente estudio publicado en 2015 por el grupo de TM. Pawlik¹⁷⁵ realiza un análisis de coste-utilidad en los pacientes con metástasis con respuestas radiológicas completas tras QT y concluye que, es mucho más coste-efectivo realizar seguimiento en aquellos pacientes mayores de 60 años con múltiples factores predictivos de tener una verdadera RPC como la normalización del CEA, administración de *HAI*, $IMC \leq 30 \text{ kg/m}^2$ y que el diagnóstico de respuesta radiológica completa se haya realizado con RM.

Por lo tanto, aunque el debate sigue abierto, parece recomendable que la decisión de resecaar o esperar sea tomada teniendo en cuenta también cada caso particular, en función además de la carga tumoral hepática inicial del paciente y del resto de hallazgos anatomopatológicos (margen de resección, estudio del hígado no tumoral, evaluación del grado de respuesta patológica en las otras lesiones, etc)⁵⁷.

En cuanto al tiempo adecuado que debe transcurrir entre la administración de la QT preoperatoria y la cirugía de las metástasis (para evitar tanto la progresión tumoral como el daño hepático con las consiguientes complicaciones perioperatorias para los pacientes, así como

minimizar los casos de metástasis con respuestas radiológicas completas), se acepta según el trabajo de B. Nordlinger et al¹⁷⁶ que:

1. En pacientes con MHCCR resecables, la cirugía se realice tras 4-6 ciclos de QT como máximo.
2. En pacientes irresecables, la cirugía de las MHCCR se debe realizar en cuanto se consigue la mayor respuesta posible y técnicamente sean resecables.
3. La cirugía se puede realizar con seguridad a las 4 semanas del último ciclo de QT con o sin cetuximab, y entre 5-8 semanas tras el último ciclo de QT con bevacizumab.

1.5. Margen de resección de las metástasis hepáticas de carcinoma colorrectal.

El margen de resección quirúrgico es un factor pronóstico adicional que ha sido evaluado en múltiples trabajos por su influencia en la SG, SLE y la recidiva hepática y extrahepática tras resección de MHCCR, pero su verdadero papel y su valor de corte en términos de significación estadística, continúa siendo un tema controvertido tras décadas de debate y resultados contradictorios. De hecho, es el único factor de todos los analizados en las distintas series que no depende de la biología tumoral, sino que está directamente relacionado con el cirujano y parece por tanto, el único factor sobre el que se puede actuar para mejorar el pronóstico de nuestros pacientes¹⁷⁷.

Tal y como se ha señalado anteriormente, desde finales de los años 80 y durante la década de los 90, diferentes estudios^{31,32,34,178} establecieron una serie de factores pronósticos que determinaban la definición clásica de resecabilidad, entre los que se encontraba el margen de resección quirúrgico > 1 cm; de forma que no poder conseguir al menos este margen de resección, era una contraindicación para la cirugía en los pacientes afectados de MHCCR.

De hecho, en este periodo los trabajos más discordantes en cuanto al dogma de “1 cm margen de resección” fueron los de J. Scheele et al²³ y J. Yamamoto et al¹⁷⁹, ambos en 1995 y el de D. Elias et al¹⁸⁰ en 1998. El primero, analizó los factores de mal pronóstico en su serie de pacientes diagnosticados de MHCCR desde el año 1960 hasta 1992 y resulta llamativo que en el análisis multivariante el margen de resección no figuraba entre los

factores que empeoran SG y SLE y, además, describió una mediana de supervivencia para los 46 pacientes con margen < 1 cm de 56 meses²³.

J. Yamamoto et al¹⁷⁹ analizó 89 resecciones de MHCCR llevadas a cabo en 40 pacientes y concluyó que todas las lesiones están muy bien delimitadas y sólo evidenció satelitosis en un paciente; cuestionando así, la necesidad de un margen tan amplio y apoyando la seguridad de realizar resecciones no-anatómicas.

D. Elias et al¹⁸⁰, por su parte, evidenció que no existían diferencias en cuanto a SG en los pacientes con márgenes menores de 1 cm y por tanto consideraba este subgrupo de pacientes de peor pronóstico, comparado con aquellos en los que se conseguían márgenes de resección > 9 mm y resaltó la importancia de la realización de este tipo de cirugía en centros especializados.

Sin embargo, B. Cady et al¹⁸¹ en 1998, nuevamente corroboraba que un margen de resección menor de 1 cm se asociaba a una disminución de la SLE, por lo que a la luz de estos resultados la mayoría de centros adoptaron el margen de 1 cm como el gold estándar para la resección de MHCCR, minimizando así la recidiva hepática y mejorando la supervivencia tras esta cirugía^{40,182}. De hecho, el margen de 1 cm se propuso como el mínimo margen aceptable incluso para técnicas ablativas¹⁸³.

No obstante, a lo largo de la década del 2000, diferentes trabajos han cuestionado seriamente la regla de “1 cm de margen” demostrando que la amplitud del margen de resección no influye en la supervivencia, siempre y cuando, el borde quirúrgico esté libre. En este sentido, A. Altendorf-Hofmann et al³⁸ en 2003, demostró que pacientes con márgenes de

resección microscópicamente afectos (< 1 mm) tenían peor pronóstico en comparación con aquellos pacientes con bordes libres (≥ 1 mm), pero la supervivencia no guardaba relación con la diferente amplitud de los márgenes de resección negativos, es decir, no afectos.

En esta década, como ya se ha reseñado con anterioridad, tiene lugar la conferencia de Consenso de San Francisco en 2006³⁷, en la que se estableció que, pese a que se debía intentar conseguir márgenes de resección lo más amplios posibles, ya que las resecciones R1 se asociaban a una peor SG y mayores tasas de recaída local; el hecho de que preoperatoriamente no se pudiera conseguir un margen de resección de al menos de 1cm, no debía ser un criterio de exclusión para la cirugía en los pacientes afectos de MHCCR.

El trabajo de C. Are et al en 2007¹⁸⁴, corroboraba igualmente esta tendencia de no descartar a pacientes con márgenes de resección, *a priori* subcentimétricos, para la resección quirúrgica.

Todos estos estudios, sin embargo, evaluaban únicamente la relación del margen de resección sobre la supervivencia, pero no sobre la recidiva local. TM. Pawlik et al¹⁸⁵ en 2005 analizó la relación entre el margen de resección quirúrgico para las MHCCR sobre la supervivencia y la recidiva en el propio borde de resección. Su conclusión fue que de todas las variables examinadas, únicamente los márgenes quirúrgicos afectos o positivos se asociaban con mayor tasa de recidiva local ($p = 0.003$). Asimismo concluía que la amplitud de los márgenes de resección, siempre que fueran R0, no afectaban a la supervivencia, al riesgo de recidiva o a la localización de dicha recidiva ($p > 0.05$); por lo que un margen de resección de menos de 1 cm no podía emplearse como criterio de exclusión de estos pacientes para

ser candidatos a resección quirúrgica, demostrando una tasa de supervivencia a 5 años del 58%.

N. Kokudo et al¹⁸⁶ concluyó que la mayoría de las micrometástasis existentes en torno a las MHCCR se encontraban en la vecindad del borde tumoral y estableció como límite 2 mm de margen quirúrgico, como el mínimo margen aceptable, con un riesgo de recidiva en el borde de resección de aproximadamente el 6% y menos de un 3% de recidiva global. Posteriormente, G. Nuzzo et al¹⁸⁷ proponía el margen 5 mm como el punto de corte en el que los resultados de SG, SLE y recidiva local eran comparables a los de los pacientes con márgenes de resección ≥ 1 cm de margen de resección.

En 2009, D. Vandeweyer et al,¹⁸⁸ sobre una cohorte de 261 pacientes, demostraba que un margen de resección > 1 mm se asociaba a una importante mejoría de la SG a 5 años comparado con pacientes con márgenes afectos o ≤ 1 mm, del 43% al 25% respectivamente ($p < 0.04$). Todos estos datos venían a corroborar los de estudios previos¹⁸⁹⁻¹⁹¹, que cifraban el límite del margen de resección para obtener resultados estadísticamente significativos en cuanto a supervivencia a 5 años, en más de 1 mm. Todos estos trabajos sugerían que es la propia biología del tumor, más que los milímetros del margen de resección, lo que determinaba los resultados tras la resección de las MHCCR.

Las publicaciones que arrojaron resultados a contracorriente de los evidenciados durante este periodo fueron las series de T. Kato et al¹⁹² en 2003, CJ. Wray et al¹⁹³ en 2005 y T. Wakai et al¹⁹⁴ en 2008.

Los dos primeros estudios, establecían el margen de resección < 1cm como factor de mal pronóstico tras la resección de MHCCR que se asociaba a una peor SG y SLE según sus resultados^{192,193}.

T. Wakai et al¹⁹⁴ objetivó, tras analizar las piezas de resección, que el 95% de las micrometástasis se encontraban a menos de 1cm alrededor del tumor y respaldaba la teoría inicial de mantener “1cm de margen” como el gold estándar.

No obstante estos trabajos han recibido críticas por sus limitaciones en cuanto a ser muestras muy reducidas, la ausencia de análisis multivariantes e incluso la inadecuada inclusión de pacientes con márgenes afectos en la categoría de margen subcentimétrico¹⁷⁷.

El estudio publicado por RJ. de Haas et al¹⁹⁵ en 2008 ponía de manifiesto unos datos aún más controvertidos si cabe, evidenciando resultados comparables a largo plazo entre pacientes R1 vs R0. En este trabajo se analizaban 436 pacientes que se sometieron a QT preoperatoria con los nuevos agentes terapéuticos y resección hepática, de forma que los únicos factores predictivos de mal pronóstico fueron los niveles de CEA > 10 ng/ml y la realización de una hepatectomía mayor, pero no el presentar el margen de resección afecto (R1). Las tasas de SG a 5 años eran también similares entre ambos grupos (61% vs 57% respectivamente). No obstante, llama la atención y ha sido criticada en este trabajo la elevada incidencia de resecciones R1, de hasta el 46%, frente a porcentajes de entre el 5-8% de otros estudios contemporáneos^{185,187}.

Los resultados del grupo de RJ. de Haas¹⁹⁵, no hacían sino coincidir con lo que ya apuntaba el grupo de Adam et al¹¹⁴ en 2004, que analizó 138 pacientes inicialmente irresecables, que tras ser sometidos a QT de Relación del margen de resección con la supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad de los pacientes afectos de metástasis hepáticas de carcinoma colorrectal

inducción (con una media de 10 ciclos de QT) y posterior cirugía, de entre los cuales el 67% tenía menos de 1 mm de margen de resección quirúrgico; objetivó una tasa de SG a 5 años del 33%.

Posteriormente la serie de N. Ayez et al¹⁹⁶ también concluye que en los pacientes que han recibido QT preoperatoria, incluso al evidenciarse el margen afecto en el estudio AP no influye en la SG ni en la SLE de los pacientes intervenidos por MHCCR.

Comienza, por tanto, a reforzarse la hipótesis al final de esta década de que es posible que el margen de resección afecto no sea el principal factor predictivo en la supervivencia de los enfermos con MHCCR; y que los nuevos agentes quimioterápicos proporcionen a estos pacientes, con una biología tumoral mucho más agresiva y en los que es más complejo conseguir unos márgenes de resección negativos, mejores resultados en lo que a SG se refiere.

También durante este periodo, diferentes trabajos analizaron los factores técnicos que, intraoperatoriamente, podían contribuir a obtener márgenes de resección afectos. En este sentido, existen publicaciones que relacionan la realización de resecciones no anatómicas con un mayor riesgo de que se produzcan resecciones R1^{193,197} mientras que otros trabajos contradicen estos resultados¹⁹⁸.

Así, RP. DeMatteo et al¹⁹⁷ objetivaba en su serie que las resecciones anatómicas tenían menor tasa de márgenes positivos que las hepatectomías no anatómicas (2% vs 16% respectivamente).

Sin embargo la serie de D. Zorzi¹⁹⁸ concluía que tanto las resecciones anatómicas como las no anatómicas, se traducían en resultados similares de tasas de R1 vs R0, localización de la recidiva y supervivencia.

Por otra parte, muchos científicos sostienen que los márgenes de resección de la pieza tras la cirugía son siempre menores que los que muestran los estudios de imagen preoperatorios.

D. Elias et al¹⁹⁹ investigó la cantidad de tejido hepático perdido durante las hepatectomías, empleando la transección con clamp, y objetivó que dicha pérdida oscila entre 5 y 8 mm en comparación con las medidas preoperatorias de los estudios de imagen.

El grupo de T. Takayama²⁰⁰ realizó un estudio prospectivo en 132 pacientes sometidos a hepatectomías, tanto por tumores hepáticos primarios como por metástasis hepáticas, y comparó la transección parenquimatosa llevada a cabo mediante Kellyclasia clásica con la utilización de un disector ultrasónico, sin hallar diferencias significativas en la incidencia de recidiva hepática en el margen entre las dos técnicas. Aunque sí que evidenció una mayor tasa de exposición del tumor durante la transección y mayor morbilidad postoperatoria al utilizar el disector ultrasónico.

Otros trabajos que comparaban la utilización del electrocauterio con irrigación salina asociada frente al disector ultrasónico, no evidenciaron diferencias en la disminución de las resecciones R1 con ninguno de los dos instrumentos²⁰¹.

Actualmente no podemos saber cuál es la pérdida de parénquima hepático con la utilización de tecnología *Cavitron Ultrasonic Surgical Aspirator* (CUSA®, Valleylab, Boulder, CO), que es la empleada por la

mayoría de centros. No obstante, debido a que este instrumento destruye el tejido hepático en la línea de transección se cree que puede conllevar una sobreestimación de los casos con márgenes subcentimétricos o verdaderamente afectos¹⁷⁷. En este sentido es más que interesante el trabajo publicado por el grupo español del Hospital del Mar, en Barcelona, donde se profundizaba en el estudio del material aspirado por el CUSA® durante la transección hepática²⁰². Este grupo puntualizaba que, en su opinión, el verdadero margen de resección se correspondía con el tejido aspirado por el CUSA® y por tanto, para definir correctamente dicho margen de resección, en el estudio AP se debía incluir el análisis de este material. Añadían además que, en tan sólo 2 casos de sus últimas resecciones hepáticas por MHCCR, el estudio microscópico definitivo de la pieza quirúrgica reveló márgenes afectos, mientras que el análisis del material de aspiración no evidenció este hallazgo; encontrándose ambos pacientes libres de enfermedad hasta la fecha²⁰².

Otro problema técnico en cuanto al margen de resección es, cuando durante la cirugía de resección de las MHCCR el cirujano sospecha que puede haber dejado enfermedad microscópica en la línea de transección. En estos casos, una confirmación AP intraoperatoria es fundamental, tras el marcaje de la pieza, para poder tratar la zona afectada en ese mismo momento.

El estudio de 2005 de TM. Pawlik¹⁸⁵ aportaba una serie de estrategias para re-tratar dicha zona microscópicamente afectada, de forma que en los casos en los que la re-resección no era posible técnicamente, por la proximidad de estructuras vasculares por ejemplo, asociaban una ablación con RF o cauterizaban la zona.

El grupo de GA. Poultsides¹⁷⁷ prefería la re-resección siempre que fuera posible, y de no ser así, empleaba el electrocauterio asociado a irrigación salina en la zona del margen positivo.

Para sumar complejidad al estudio del margen de resección, pero a su vez, de innegable trascendencia en la evaluación del tema, ya que actualmente el empleo de la QT preoperatoria se encuentra ampliamente extendido tanto en pacientes con MHCCR reseccables como en aquellos dudosamente reseccables, se debe analizar también los estudios emergentes sobre los hallazgos en las piezas de resección tras tratamiento.

La administración de QT preoperatoria permite la mayor realización de técnicas de resección hepática ahorradoras de parénquima, sin embargo, no existe evidencia definitiva en que esto se traduzca en una mayor tasa de resecciones R0¹⁷⁷. De hecho, un trabajo publicado en *Cancer* en 2008²⁰³ que estudiaba el patrón de contracción predominantemente centrípeta del tumor en respuesta al tratamiento QT, teorizaba que las diferencias regionales en cuanto a quimiosensibilidad dentro de la propia metástasis podían provocar la muerte al azar de las células tumorales en dicha metástasis y la persistencia de islotes tumorales fuera del límite del tumor. Este hecho explicaría porqué son comparables las tasas de resecciones R1 en pacientes que han llevado QT preoperatoria y los que no.

Otras series ampliamente aceptadas defendían que la mayoría de las células tumorales se encontraban en la periferia del tumor tras la administración de QT preoperatoria, concretamente en la interfase entre el tejido tumoral y el parénquima hepático sano¹⁵¹. El estudio de DM. Maru et al²⁰⁴ evaluaba precisamente el espesor de dicha interfase tumor-parénquima sano y establecía en el análisis multivariante que, a menor espesor

empeoraba la SLE y, además, este factor tenía buena correlación con la respuesta patológica de Blazer¹⁵⁴. Estableciéndose como punto de corte un espesor de 3 mm para diferenciar la respuesta patológica menor, de la respuesta patológica mayor y completa. Por lo tanto, el espesor de la interfase tumor-parénquima sano pasa a ser considerado como un nuevo factor predictivo de respuesta patológica a la QT y de SLE en los pacientes resecaados por MHCCR²⁰⁴.

Un reciente estudio del grupo de G. Mentha²⁰⁵ sobre 22 pacientes con enfermedad avanzada y MHCCR bilaterales evidencia que más de la mitad de los pacientes experimenta un nuevo crecimiento en la periferia del tumor al suspender la QT, independientemente de la respuesta que se haya obtenido tras el tratamiento. Y se denomina “*dangerous halo*” precisamente a esta zona de la periferia de la metástasis donde se encuentran estas células tumorales proliferativas que infiltran el parénquima adyacente al tumor. Pese a estos hallazgos, actualmente las armas de que disponemos para establecer el margen de resección son las pruebas de imagen preoperatorias, la ecografía y la palpación intraoperatorias; y ninguna de ellas puede advertir al cirujano del límite de este “*dangerous halo*”, incrementándose así el riesgo teórico de recidiva local de la enfermedad. Por ello, el grupo de G. Mentha defiende que la estrategia de la hepatectomía en dos tiempos, ayuda a reducir este riesgo debido al tiempo que transcurre entre las dos resecciones hepáticas y a disponer del estudio AP de la pieza.

Se debe destacar también el trabajo de M. Holdhoff et al²⁰⁶ en 2011, que detecta el *DNA (deoxyribonucleic acid)* tumoral en el margen de resección sobre 88 especímenes, analizando con el método de ampliación por *PCR (Reacción en Cadena de la Polimerasa)* las mutaciones existentes

en KRAS, PIK3CA, APC o TP53. Los autores concluyen que puede detectarse *DNA* tumoral en torno a 4 mm alrededor del margen del tumor en las piezas de resección, pero nunca más allá de este límite tanto para los pacientes con respuestas radiológicas mayores a la QT, como para aquellos que tenían mayor número de metástasis previas al tratamiento.

La serie del *MSKCC* en 2012²⁰⁷ analiza la relación de los principales hallazgos en las metástasis de las piezas de resección (fibrosis, necrosis y mucina acelular) y su relación con la respuesta patológica al tratamiento y la supervivencia de los pacientes. Se concluye que la fibrosis es el factor principal que traduce la asociación de la respuesta al tratamiento con la supervivencia de los pacientes intervenidos por MHCCR.

A partir de 2010 y hasta el presente año, aparecen para engrosar la literatura 1 ó 2 publicaciones anuales²⁰⁸⁻²¹⁴ abordando el tema del margen de resección en la cirugía de las MHCCR. Todos estos trabajos tienen en común que son series amplias de pacientes, aunque retrospectivas, que evalúan SG, SLE o ambas y patrones de localización de la recidiva; y vienen a confirmar las conclusiones de los trabajos publicados en la década previa. En primer lugar, la SG y la SLE mejoran si los márgenes de resección son ≥ 1 mm. En segundo lugar, aumenta la tasa de recidiva hepática a nivel del propio margen de resección si los márgenes son < 1 cm en el caso de la serie de A. Muratore et al²⁰⁸ y < 5 mm según la experiencia de JH. Angelsen et al²¹². En tercer lugar, la presencia de enfermedad extrahepática, aunque sea resecable, empeora la SLE según el grupo de ZZ. Hamady et al²¹¹.

Una mención especial merece la revisión sistemática llevada a cabo en 2012 por el grupo italiano de A. Cucchetti²⁰⁹, en la que se concluye que

el margen de resección subcentimétrico, siempre que esté libre (≥ 1 mm) no afecta a la SG. Sus resultados de SG a 5 años son del 40% y relacionan esta mejoría a una mejor selección de los pacientes, al desarrollo de las técnicas radiológicas preoperatorias actuales, a una mejoría de las técnicas quirúrgicas y al manejo intraoperatorio de la enfermedad y, por supuesto, a los avances del tratamiento quimioterápico. Sin embargo, sí encuentran diferencias estadísticamente significativas en los pacientes con márgenes subcentimétricos (< 1 cm) en cuanto a disminución de la SLE, y atribuyen este hallazgo a la presencia de mayor número de factores de mal pronóstico en los pacientes sometidos a resección quirúrgica, tales como el mayor número de metástasis y la presencia de las metástasis sincrónicas con el tumor primario.

El estudio de A. Andreou et al²¹⁰ en 2013 relaciona los hallazgos AP secundarios a la QT preoperatoria en función de la respuesta patológica (empleando la clasificación de Blazer¹⁵⁴), con el margen de resección y la SG. De forma que la SG empeora significativamente en el grupo de pacientes con margen < 1 mm. En el análisis multivariante los 2 factores asociados a un peor pronóstico son la resección R1 y la existencia de una respuesta patológica menor a la QT. Por último, defiende mayores beneficios en términos de SG de que el margen sea negativo, para aquellos pacientes con respuestas patológicas subóptimas a la QT en comparación con los que obtienen respuestas patológicas mayores.

Sin embargo, el estudio de JH. Angelsen et al²¹² en 2014, no encuentra diferencias significativas en que la QT preoperatoria influya en el margen de resección R0 vs R1, objetivando peor SG en pacientes con margen de resección < 1 mm.

La serie de RS. Pinheiro et al²¹⁵ en 2014, analiza el papel del patrón de crecimiento tumoral (infiltrativo vs expansivo) y su relación con la SLE de los pacientes sometidos a resección quirúrgica por MHCCR. En el análisis multivariante el patrón de crecimiento infiltrativo resulta estadísticamente significativo ($p = 0,05$) y la SLE a 5 años de los pacientes con este tipo de patrón de crecimiento tumoral es también menor con respecto al patrón expansivo (20,2% vs 40,5%, $p = 0,05$). Por lo que estos autores concluyen que el patrón de crecimiento infiltrativo es un factor a tener en cuenta en la selección de los pacientes para tratamiento adyuvante.

Este trabajo coincide con los datos ya publicados por el grupo de Leeds²¹⁶ 7 años antes, en el que se evidenciaba que el patrón de crecimiento expansivo del tumor primario se relacionaba con metástasis de crecimiento bien delimitado, formando una pseudocápsula, y ello conllevaba mejores resultados de SLE.

Un paso más allá va el recientemente publicado trabajo del grupo del *MSKCC*²¹³, evaluando la influencia del margen de resección submilimétrico (0,1 a 0,9 mm) en la SG. Redefinen R0 en 3 categorías: 0,1-0,9 mm, 1-9 mm y ≥ 10 mm, mientras que margen afecto o R1 es aquel igual a 0 mm. Su conclusión es que cualquier margen, incluso submilimétrico, mejora la SG en comparación con las resecciones R1 y atribuyen estos hallazgos a la biología tumoral como factor predictivo de supervivencia, más que a la amplitud de los márgenes de resección.

Finalmente, el último trabajo publicado también en 2015 por el *St James's University Hospital* de Reino Unido²¹⁴, en relación al margen de resección y la QT neoadyuvante arroja unas interesantes conclusiones, ya que en su serie el tratamiento sistémico no influye en la recidiva ni en la SG

de los pacientes con MHCCR que presentan el margen de resección afecto y de hecho, los pacientes con margen R1 que reciben QT presentan peores resultados de SLE (12 meses) frente a aquellos que no reciben QT (30 meses). Por lo que el margen de resección R0 continua siendo un factor fundamental en el pronóstico de estos pacientes según su experiencia.

Por lo tanto, la tendencia actual considera que los márgenes de resección, siempre que estén libres, no son un factor determinante a la hora de contraindicar la resección hepática en pacientes con MHCCR, por su controvertida influencia sobre la SG y SLE. De hecho, cuando entran en juego los nuevos agentes quimioterápicos el papel pronóstico del margen de resección pasa a ser un factor más cuestionable aún si cabe. Paralelamente, van adquiriendo cada vez mayor relevancia los factores biológicos que indican la agresividad implícita de la propia enfermedad, y por ello creemos justificado analizar nuestra experiencia y comparar de forma crítica los resultados de nuestra serie con la evidencia científica existente hasta la fecha.

Dogma “1 cm de margen”	Márgenes subcentimétricos
Ekberg et al ³¹ . (1986) Furhman et al ¹⁸² . (1995) Nordlinger et al ³⁴ . (1996) Shirabe et al ¹⁷⁸ . (1997) Rees et al ³² . (1997) Cady et al ¹⁸¹ . (1998)	Scheele et al ²³ . (1995) Yamamoto et al ¹⁷⁹ . (1995) Elias et al ¹⁸⁰ . (1998)
Kato et al ¹⁹² . (2003) Wray et al ¹⁹³ . (2005)	Kokudo et al ¹⁸⁶ (2002) Altendorf-Hofmann et al ³⁸ . (2003) Adam et al¹¹⁴. (2004) Pawlik et al ¹⁸⁵ . (2005)
Wakai et al ¹⁹⁴ . (2008)	<i>Conferencia de San Francisco</i> ³⁷ Hamady et al ¹⁹⁰ . Figueras et al ¹⁸⁹ . (2007) Bodingbauer et al ¹⁹¹ . (2007) Are et al ¹⁸⁴ . (2007) Nuzzo et al ¹⁸⁷ . (2008) De Hass et al¹⁹⁵. (2008) Vandeweyer et al ¹⁸⁸ . (2009)
Muratore et al ²⁰⁸ . (2010)	Ayez et al¹⁹⁶. (2012) Andreou et al ²¹⁰ . (2013) Hamady et al ²¹¹ . (2014) Angelsen et al ²¹² . (2014) Sadot et al²¹³. (2015) Pandanaboyana et al ²¹⁴ . (2015)

Figura 6. Cronología de los estudios que defienden márgenes de resección mayores de 1 cm vs márgenes subcentimétricos. En negrita se destacan los estudios que concluyen que incluso márgenes afectados (RI) no influyen el SG ni en la SLE.

Estudio	Año	N	MR	SG	SLE	Recidiva IH ó EH	QT	AP
Scheele et al ²³	1995	350	1 mm	No influye	No influye	---	---	---
Yamamoto et al ¹⁷⁹	1995	40	1 mm	No influye	No influye	---	---	---
Elias et al ¹⁸⁰	1998	196	1 mm	No influye	---	---	---	---
Kokudo et al ¹⁸⁶	2002	58	2 mm	No influye	No influye	No influye	---	---
Altendorf-Hofmann et al ³⁸	2003	>600	1 mm	No influye	---	---	---	---
Adam et al ¹¹⁴	2004	1.439	0 mm	No influye	No influye	---	Influye	---
Pawlik et al ¹⁸⁵	2005	557	1 mm	No influye	---	↑□recidiva local si R1	---	---
Hamady et al ¹⁹⁰	2006	293	1 mm	No influye	No influye	No influye	---	---
Figueras et al ¹⁸⁹	2007	523	1 mm	---	---	No influye en recidiva IH	---	---
Bodingbauer et al ¹⁹¹	2007	176	1 mm	---	---	□□□□□□□□□□	---	---
Are et al ¹⁸⁴	2007	1.019	1 mm	No influye	---	---	---	---
Nuzzo et al ¹⁸⁷	2008	185	5 mm	No influye	No influye	↑□recidiva local si < 5 mm	---	---
De Haas et al ¹⁹⁵	2008	436	0 mm	No influye	No influye	↑□recidiva IH si R1	Influye	---
Vandeweyer et al ¹⁸⁸	2009	261	1 mm	No influye	No influye	---	---	---
Ayez et al ¹⁹⁶	2012	264	1 mm	No influye	No influye	---	Influye	---
Andreou et al ²¹⁰	2013	378	1 mm	No influye	---	---	Influye	Influye
Hamady et al ²¹¹	2014	2.715	1 mm	---	No influye	---	---	---
Angelsen et al ²¹²	2014	253	1 mm	No influye	No influye	↑□recidiva local si < 5 mm	No influye	---
Sadot et al ²¹³	2015	2.368	0,1 mm	No influye	---	---	---	---
Pandanaboyana et al ²¹⁴	2015	1.255	1 mm	No influye	No influye	↑□recidiva IH si R1	No influye	---

Tabla 5. Comparativa entre los estudios a favor de márgenes subcentimétricos y su influencia en la supervivencia global (SG), supervivencia libre de enfermedad (SLE) y recidiva intrahepática (IH) o extrahepática (EH). Influencia de la quimioterapia (QT) preoperatoria y los hallazgos de la anatomía patológica (AP) en la SG y SLE.

2. Hipótesis y objetivos

2.1. Hipótesis

La amplitud del margen de resección quirúrgico de las metástasis hepáticas de carcinoma colorrectal, siempre que sea ≥ 1 mm (resección R0), no influye en la supervivencia global ni en la supervivencia libre de enfermedad.

2.2. Objetivo principal

Determinar la relación del margen de resección en la supervivencia global y la supervivencia libre de enfermedad en pacientes con metástasis hepáticas de carcinoma colorrectal sometidos a resección quirúrgica.

2.3. Objetivos secundarios

1. Determinar la relación del margen de resección con la supervivencia global y la supervivencia libre de enfermedad en función de haber recibido quimioterapia preoperatoria.
2. Determinar la relación del margen de resección con la supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad en función de haber recibido anticuerpos monoclonales preoperatoriamente.
3. Determinar la relación del margen de resección con la supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad en función de los hallazgos anatomopatológicos en las piezas de resección.

4. Determinar la relación de la presencia de enfermedad extrahepática con la supervivencia global y la supervivencia libre de enfermedad de los pacientes afectados de metástasis hepáticas de carcinoma colorrectal.
5. Determinar la supervivencia global y la supervivencia libre de enfermedad de los pacientes sometidos a segundas y terceras resecciones hepáticas por recidiva resecable de las metástasis hepáticas de carcinoma colorrectal.
6. Identificar un subgrupo de pacientes con margen afecto (< 1 mm) y de mejor pronóstico, en términos de supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad.

3. Material y Método

3.1. Tipo y período de estudio

Esta tesis doctoral realiza un análisis retrospectivo de todos los pacientes diagnosticados de MHCCR y sometidos a resección quirúrgica, por los miembros de la Unidad de Cirugía Hepatobiliopancreática y Trasplante del Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo del Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia, entre el 1 de Enero del 2000 y el 30 de Junio de 2014.

Todas las variables han sido introducidas en una base de datos del programa Access® versión 97, mantenida de forma prospectiva hasta la actualidad. El seguimiento mínimo de los pacientes ha sido de 12 meses y la última fecha de revisión consta a 30 de Junio de 2015.

3.2. Criterios de inclusión

1. Pacientes sometidos a resección de MHCCR con intención curativa.

3.3. Criterios de exclusión

1. Pacientes diagnosticados de metástasis hepáticas de cualquier otro origen distinto a carcinoma colorrectal.
2. Pacientes con enfermedad extrahepática irreseccable diagnosticada intraoperatoriamente en el momento de la resección hepática.
3. Pacientes con enfermedad extrahepática reseccable al diagnóstico que no se llegan a reseccar por progresión de la enfermedad.

4. Pacientes candidatos a cirugía hepática en 2 tiempos, en los que no se consigue llevar a cabo el segundo tiempo de la resección.

3.4. Población a estudio

Del total de 765 resecciones hepáticas realizadas por metástasis hepáticas entre el 1 de Enero del 2000 y el 30 de Junio de 2014, se excluyeron: 81 episodios por ser metástasis hepáticas no colorrectales; 111 resecciones, ante el hallazgo intraoperatorio de enfermedad extrahepática irresecable, 19 episodios por presentar enfermedad extrahepática resecable al diagnóstico, que finalmente no se reseca por progresión de la enfermedad y 1 episodio por no haber podido completarse el segundo tiempo de la cirugía hepática. Por tanto, la muestra consta de 553 resecciones hepáticas, llevadas a cabo en 493 pacientes.

De los 493 pacientes incluidos en esta tesis, 55 han sido sometidos a varias intervenciones quirúrgicas en la Unidad de Cirugía HBP del Hospital Universitario y Politécnico La Fe por recidiva hepática resecable. De estos 55 pacientes, 50 se han intervenido en dos ocasiones por MHCCR y 5 pacientes, se han operado 3 veces.

En la Figura 7 se puede ver una representación esquemática de la población a estudio tras aplicarse los criterios de exclusión sobre la muestra.

DIAGRAMA DE FLUJO

1 de Enero 2000 – 30 de Junio 2014

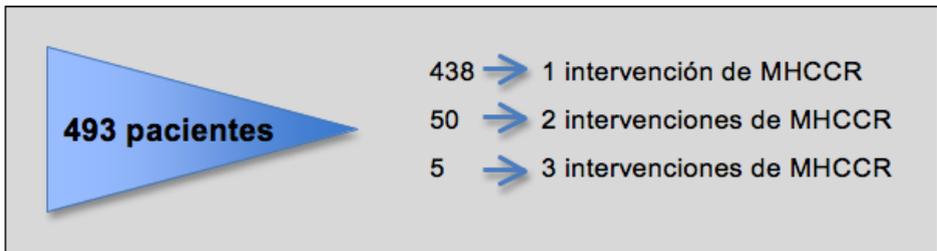
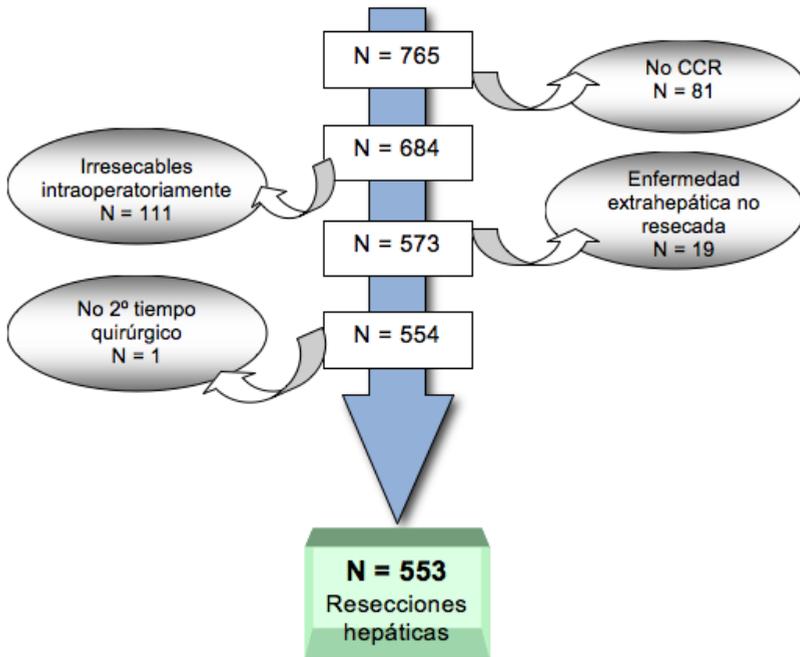


Figura 7. Diagrama de flujo que ilustra el tamaño muestral de resecciones realizadas tras aplicarse los criterios de exclusión y número total de pacientes intervenidos y sometidos a 1, 2 y 3 intervenciones de resección hepática por recidiva de MHCCR reseccables.

3.5. Variables analizadas

Los datos recogidos de cada paciente en la base de Access®, se detallan en el Anexo 1.

Finalmente hemos analizado 99 variables en cada paciente, siendo éstas las que se enumeran a continuación:

1. Epidemiológicas y de filiación del paciente.

Nombre (unidad de medida)	Tipo de variable	Categorías
Edad (en el momento de la resección hepática)	Cuantitativa discreta	
Sexo	Cualitativa nominal binomial	Masculino / Femenino
Estudio genético	Cualitativa nominal binomial	K-ras nativo / K-ras mutado
Número de intervención de metástasis hepáticas	Cuantitativa discreta	
Fecha de intervención de las metástasis	Cuantitativa discreta	
Estado del paciente	Cualitativa nominal	Vivo libre de enfermedad / Vivo con enfermedad / Muerto por enfermedad / Muerto no relacionado / Perdido
Fecha del estado del paciente	Cuantitativa discreta	
Fecha de supervivencia libre de enfermedad	Cuantitativa discreta	

2. Datos sobre el tumor primario.

Nombre (unidad de medida)	Tipo de variable	Categorías
Localización del tumor primario	Cualitativa nominal	Colon ascendente / Colon transverso / Colon descendente-sigma / Recto / Colon sincrónicos / Recto + colon sincrónicos / Recto + colon metacrónicos
Quimioterapia neoadyuvante del tumor primario	Cualitativa nominal binomial	Sí / No
Quimio-radioterapia neoadyuvante del tumor primario	Cualitativa nominal binomial	Sí / No
Fecha intervención del tumor primario	Cuantitativa discreta	
Anatomía Patológica del tumor primario	Cualitativa nominal	Adenocarcinoma / ADC bien diferenciado / ADC moderadamente diferenciado / ADC pobremente diferenciado / Mucinoso / Desconocido
Estadio T (según la 7ª edición de la <i>AJCC Cancer Staging</i>)	Cualitativa ordinal	T0 / T1 / T2 / T3 / T4
Estadio N (según la 7ª edición de la <i>AJCC Cancer Staging</i>)	Cualitativa ordinal	N0 / N1 / N2
Estadio M (según la 7ª edición de la <i>AJCC Cancer Staging</i>)	Cualitativa ordinal	M0 / M1
Estadio tumoral final (según la 7ª edición de la <i>AJCC Cancer Staging</i>)	Cualitativa ordinal	Estadio I / Estadio II / Estadio III / Estadio IV
Intervalo de diagnóstico tumor primario-metástasis	Cualitativa nominal	No, sincrónicas / Sí, metacrónicas <12 meses / Sí, metacrónicas >12 meses
Quimioterapia adyuvante del tumor primario	Cualitativa nominal binomial	Sí / No
Quimio-radioterapia adyuvante del tumor primario	Cualitativa nominal binomial	Sí / No

3. Diagnóstico y estudio de extensión de las metástasis hepáticas.

Nombre (unidad de medida)	Tipo de variable	Categorías
Fecha del diagnóstico de las metástasis	Cuantitativa discreta	
CEA prequimioterapia (ng/ml)	Cuantitativa continua	
CEA preintervención (ng/ml)	Cuantitativa continua	
Localización por TC	Cualitativa nominal	No hecha / Unilateral / Bilateral / Normal
Número de nódulos en TC	Cuantitativa discreta	
Tamaño del nódulo mayor por TC (cm)	Cuantitativa continua	
Localización por RM	Cualitativa nominal	No hecha / Unilateral / Bilateral / Normal
Número de nódulos en RM	Cuantitativa discreta	
Tamaño del nódulo mayor en RM (cm)	Cuantitativa continua	
Biopsia	Cualitativa nominal	No hecha / Benigno / Maligno / Normal/ Desconocido
Enfermedad extrahepática al diagnóstico	Cualitativa nominal binomial	Sí/No
Momento del tratamiento de las otras metástasis	Cualitativa nominal	No tratado/ Tratado antes de la cirugía / Tratado durante la cirugía / Tratado después de la cirugía / Desconocido

4. Determinación de la reseccabilidad quirúrgica.

Nombre (unidad de medida)	Tipo de variable	Categorías
Causa de irresecabilidad preoperatoria	Cualitativa nominal	Ninguna / Número / Tamaño / Localización / Enfermedad extrahepática / Tamaño + número / Tamaño + localización / Tamaño + enfermedad extrahepática / Número + localización / Número + enfermedad extrahepática / Cirrosis hepática / Localización + enfermedad extrahepática / Ausencia de metástasis / Número + localización + enfermedad extrahepática / Toxicidad por quimioterapia / Escaso remanente hepático / Desconocido
Embolización portal preoperatoria	Cualitativa nominal binomial	Sí / No
Cirugía prevista en dos tiempos	Cualitativa nominal binomial	Sí / No

5. Datos sobre la quimioterapia neoadyuvante de las metástasis.

Nombre (unidad de medida)	Tipo de variable	Categorías
Quimioterapia neoadyuvante de las metástasis	Cualitativa nominal	Ninguna/ 1 línea / 2 líneas / > 2 líneas / Desconocido
Quimioterápicos administrados en primera línea	Cualitativa nominal	FOLFOX / FOLFIRI / XELOX / XELIRI / Otras combinaciones / Desconocido
Número de ciclos en primera línea	Cuantitativa discreta	
Quimioterápicos administrados en segunda línea	Cualitativa nominal	FOLFOX / FOLFIRI / XELOX / XELIRI / Otras combinaciones / Desconocido
Número de ciclos en segunda línea	Cuantitativa discreta	
Anticuerpos monoclonales	Cualitativa nominal	Ninguno / Cetuximab / Bevacizumab / Panitumumab / Desconocido
Tipo de respuesta	Cualitativa nominal	No respuesta / Parcial / Completa / Estable / Desconocido

6. Datos sobre la intervención quirúrgica de la resección hepática.

Nombre (unidad de medida)	Tipo de variable	Categorías
Intervenido simultáneo con el primario	Cualitativa nominal binomial	Sí / No
Resección laparoscópica	Cualitativa nominal binomial	Sí / No
Número de metástasis objetivadas en ecografía intraoperatoria	Cuantitativa discreta	
Tamaño de la metástasis mayor (cm)	Cuantitativa discreta	
Localización global de las lesiones por ecografía intraoperatoria	Cualitativa nominal	No hecha / Unilateral / Bilateral / Normal
Ligadura portal	Cualitativa nominal binomial	Sí / No
Segmentos hepáticos resecaados, en los casos de realización de segmentectomías hepáticas	Cualitativa nominal binomial	Segmento 1 - 8 (sí / no)
Número de nódulos resecaados, en los casos de realización de resecciones limitadas	Cuantitativa discreta	
Tipo de resección	Cualitativa nominal	Anatómica / Limitada / Anatómica + limitada
Radiofrecuencia intraoperatoria	Cualitativa nominal binomial	Sí / No
Linfadenectomía	Cualitativa nominal binomial	Sí / No
Tipo de resección oncológica	Cualitativa ordinal	R0 / R1 / R2 / Ninguna
Oclusión vascular	Cualitativa nominal	Sin clampaje / Selectiva / Pedículo completo / Exclusión vascular / Desconocido
Tiempo total de isquemia (minutos)	Cuantitativa discreta	
Transfusión peroperatoria	Cualitativa nominal binomial	Sí / No

7. Estudio anatomopatológico.

Nombre (unidad de medida)	Tipo de variable	Categorías
Número de metástasis	Cuantitativa discreta	
Tamaño de la metástasis mayor (cm)	Cuantitativa continua	
Margen de resección mínimo (mm)	Cuantitativa continua	
Satelitosis	Cualitativa nominal binomial	Sí / No
Porcentaje de celularidad viable (%)	Cualitativa ordinal	0 / 1-10 / 11-50 / >50
Necrosis en la metástasis tras quimioterapia preoperatoria (%)	Cuantitativa discreta	
Fibrosis en la metástasis tras quimioterapia preoperatoria	Cualitativa nominal	No / Leve / Moderada / Extensa
Dilatación sinusoidal	Cualitativa nominal binomial	Sí / No
Esteatosis (%)	Cualitativa ordinal	0 / <33 / 33-66 / >66
Hepatitis	Cualitativa ordinal	No / Grado 1/4 / Grado 2/4 / Grado 3/4 / Grado 4/4
Síndrome de obstrucción sinusoidal	Cualitativa nominal binomial	Sí / No
Respuesta patológica completa tras quimioterapia preoperatoria	Cualitativa nominal binomial	Sí/No

8. Postoperatorio.

Nombre (unidad de medida)	Tipo de variable	Categorías
Estancia postoperatoria (días)	Cuantitativa discreta	
Morbilidad	Cualitativa nominal binomial	Sí / No
Mortalidad	Cualitativa nominal binomial	Sí / No
Transfusión postoperatoria	Cualitativa nominal binomial	Sí / No
Complicación hepática	Cualitativa nominal	
Complicación de la laparotomía	Cualitativa nominal	
Complicaciones generales	Cualitativa nominal	
Tratamiento de la complicación hepática	Cualitativa nominal	Ninguno / Médico / Quirúrgico / Intervencionismo / Desconocido
Tratamiento de las complicaciones de la laparotomía	Cualitativa nominal	Ninguno / Médico / Quirúrgico / Intervencionismo / Desconocido
Tratamiento de las complicaciones generales	Cualitativa nominal	Ninguno / Médico / Quirúrgico / Intervencionismo / Desconocido
Tratamiento de otras metástasis	Cualitativa nominal	No hecho / Curativo / Paliativo / Desconocido

9. Datos sobre el tratamiento adyuvante de las metástasis.

Nombre (unidad de medida)	Tipo de variable	Categorías
Esquema de quimioterapia adyuvante administrada en primera línea	Cualitativa nominal	FOLFOX / FOLFIRI / XELOX / XELIRI / Capecitabina / Anticuerpo monoclonal en monoterapia / Otras combinaciones / Desconocido
Número de ciclos de primera línea de adyuvancia	Cuantitativa discreta	
Esquema de quimioterapia adyuvante administrada en segunda línea	Cualitativa nominal	FOLFOX / FOLFIRI / XELOX / XELIRI / Capecitabina / Anticuerpo monoclonal en monoterapia / Otras combinaciones / Desconocido
Número de ciclos de segunda línea de adyuvancia	Cuantitativa discreta	
Anticuerpos monoclonales adyuvantes	Cualitativa nominal	Ninguno / Cetuximab / Bevacizumab / Panitumumab / Desconocido

10. Evolución y seguimiento.

Nombre (unidad de medida)	Tipo de variable	Categorías
Primera recidiva	Cualitativa nominal	No / Hepática + extrahepática / Hepática/ Extrahepática / Desconocido
Fecha de la primera recidiva hepática	Cuantitativa discreta	
Tratamiento de la primera recidiva hepática	Cualitativa nominal	Ninguno / Quimioterapia / Cirugía/ Radiofrecuencia / Quimioembolización transarterial / Desconocido
Fecha de intervención posterior de la recidiva hepática	Cuantitativa discreta	
Fecha de la primera recidiva extrahepática	Cuantitativa discreta	
Localización de la primera recidiva extrahepática	Cualitativa nominal	
Tratamiento de la primera recidiva extrahepática	Cualitativa nominal	Ninguno / Quimioterapia / Cirugía / Radioterapia / Radiofrecuencia / Desconocido
Fecha libre de enfermedad tras la primera recidiva	Cuantitativa discreta	
Fecha de la segunda recidiva	Cuantitativa discreta	
Localización de la segunda recidiva	Cualitativa nominal	No / Hepática + extrahepática / Hepática/ Extrahepática / Desconocido
Tratamiento de la segunda recidiva	Cualitativa nominal	Ninguno / Quimioterapia / Cirugía / Radioterapia / Radiofrecuencia / Desconocido
Fecha libre de enfermedad tras la segunda recidiva	Cuantitativa discreta	
Fecha de la tercera recidiva	Cuantitativa discreta	
Localización de la tercera recidiva	Cualitativa nominal	No / Hepática + extrahepática / Hepática/ Extrahepática / Desconocido
Tratamiento de la tercera recidiva	Cualitativa nominal	Ninguno / Quimioterapia / Cirugía / Radioterapia / Radiofrecuencia / Desconocido

3.6. Definiciones empleadas

- **Enfermedad resecable:** Basándonos en los criterios expandidos de resecabilidad desarrollados a partir de la Conferencia de Consenso de San Francisco de 2006³⁷, se considera un paciente resecable aquel en el que tanto las metástasis como la enfermedad extrahepática pueden ser completamente extirpadas, se preserva una correcta función hepática (determinada por un adecuado flujo de entrada y de salida arterio-portal y biliar) y el remanente hepático es de, al menos, 30% del volumen inicial.
- **Enfermedad dudosamente resecable:** situación en la que no se cumple alguna de las condiciones previas y por tanto el paciente no es candidato a resección quirúrgica de entrada, pero tras el empleo de técnicas que aumenten la resecabilidad, administración de tratamiento sistémico y reevaluación de la respuesta mediante pruebas de imagen puede ser candidato a cirugía de rescate.
- **Enfermedad irresecable:** situación en la que no se cumple alguna de las condiciones previas y por tanto el paciente no es candidato a resección quirúrgica.
- **Metástasis hepáticas sincrónicas:** son aquellas diagnosticadas simultáneamente en el momento del diagnóstico del tumor primario.
- **Metástasis hepáticas metacrónicas:** aquellas metástasis diagnosticadas en cualquier momento evolutivo después del diagnóstico del tumor primario. En este estudio se ha categorizado las metástasis hepáticas metacrónicas con el punto de corte en 12 meses tras el diagnóstico del tumor primario.

- **Resección R0 quirúrgica:** aquella resección hepática en la que el cirujano tiene la impresión de no haber dejado enfermedad macroscópica ni microscópica en el borde de transección.
- **Resección R1 quirúrgica:** aquella resección hepática en la que el cirujano tiene dudas, debido a la proximidad de la metástasis, de que haya enfermedad microscópica en el borde de transección.
- **Resección R2 quirúrgica:** aquella resección en la que se evidencia enfermedad macroscópica residual al finalizar la exéresis.
- **Libre de enfermedad:** situación en la que el paciente, tras recibir el tratamiento oncoquirúrgico adecuado a su caso, queda sin signos de enfermedad tanto a nivel bioquímico como imagenológico.
- **Recidiva hepática:** recaída de la enfermedad exclusivamente en el hígado, en un paciente que previamente se encuentra libre de enfermedad.
- **Recidiva extrahepática:** recaída de la enfermedad en cualquier otra localización distinta al hígado, en un paciente que previamente se encuentra libre de enfermedad.
- **Borde de resección o margen de resección:** es la distancia más corta desde el límite del tumor hasta la línea de transección hepática en milímetros, objetivada en el estudio anatomopatológico.
- **Margen afecto o positivo:** presencia de células tumorales a < 1 mm del margen libre, objetivado en el estudio histológico microscópico.
- **Margen libre o negativo:** presencia de células tumorales a ≥ 1 mm del margen libre, objetivado en el estudio histológico microscópico.

- **Localización unilateral de las metástasis:** según la clasificación de Brisbane de primer orden, corresponde a la presencia de metástasis en el hemihígado derecho o izquierdo.
- **Localización bilateral de las metástasis:** según la clasificación de Brisbane de primer orden, corresponde a la presencia de metástasis tanto en el hemihígado derecho como en el hemihígado izquierdo.
- **Resección hepática menor:** resección de 1 ó 2 segmentos hepáticos.
- **Resección hepática mayor:** resección de 3 ó más segmentos hepáticos.
- **Abordaje hepático inverso:** consiste en realizar primero la cirugía de las metástasis hepáticas y en un segundo acto quirúrgico intervenir el tumor primario.
- **Resección anatómica:** resección de una parte del parénquima hepático que sigue una o varias cisuras anatómicas del hígado.
- **Resección limitada:** resección de una parte del parénquima hepático, en la que el plano de sección no pasa por una cisura anatómica del hígado.
- **Resección hepática compleja:** aquella que implica todas las resecciones hepáticas mayores y las cirugías en dos tiempos, tanto con EPP como con ligadura portal intraoperatoria.
- **Resección hepática simple:** todas aquellas resecciones hepáticas que no cumplen las condiciones previamente descritas, así como las resecciones hepáticas menores.
- **Quimioterapia neoadyuvante:** quimioterapia que se administra antes de la cirugía en pacientes resecables.

- **Quimioterapia de inducción o de conversión:** quimioterapia que se administra cuando el tumor es irresecable o dudosamente resecable por las pruebas de imagen.
- **Quimioterapia adyuvante:** aquella que se administra después de la cirugía.
- **Quimioterapia perioperatoria:** aquella que se administra repartida previa a la resección quirúrgica y se reanuda tras realizarse la cirugía.
- **Estancia hospitalaria:** duración del ingreso del paciente, expresado en días, a partir del primer día tras la intervención hasta el alta hospitalaria. En aquellos casos de reingresos, la estancia hospitalaria es la suma de los días del postoperatorio y los de la estancia del reingreso.
- **Mortalidad operatoria:** proporción de *exitus letalis* acontecidos tras la intervención quirúrgica y hasta los 90 días del postoperatorio.
- **Morbilidad:** cualquier complicación postquirúrgica ocurrida tras la intervención y hasta los 90 días del postoperatorio.
- **Complicaciones menores:** cualquier complicación que se catalogue como I o II de la clasificación de Clavien-Dindo.
- **Complicaciones mayores:** cualquier complicación grado III o mayor de la clasificación de Clavien-Dindo.
- **Curación:** Desde el Consenso de expertos internacionales liderado por R. Adam en 2012⁵⁷, se adopta como curación un periodo de 10 años de supervivencia tras tratamiento curativo y sin evidencia de enfermedad.

- Para el **cálculo de las supervivencias** se han empleado las siguientes fechas:
 - Fecha de intervención de las MHCCR.
 - Fecha de última revisión en consultas externas (o de la que se tiene noticia del paciente).
 - Fecha de primera recidiva.
 - Fecha de tratamiento de la recidiva.

3.7. Protocolo de estudio preoperatorio

En todos los pacientes se realizó un estudio de imagen preoperatorio completo para un correcto estudio de extensión y evaluación de la presencia o ausencia de enfermedad extrahepática, que consta de ecografía abdominal, tomografía computerizada tóraco-abdomino-pélvica (TC TAP) y/o resonancia magnética hepática (RM). Cabe destacar que en esta última década, sobre todo a partir del año 2011 en nuestra serie, la RM se lleva a cabo con contrastes hepatoespecíficos como el Primovist® o el Gadolinio y se ha añadido el estudio de las secuencias de difusión.

Se realizó tomografía por emisión de positrones (PET-TC) siempre en los casos de recidivas hepáticas y en pacientes seleccionados ante la sospecha en las pruebas de imagen de la existencia de metástasis extrahepáticas sincrónicas con el tumor primario y la enfermedad hepática.

La localización de las lesiones se realizó siguiendo la nomenclatura de la segmentación hepática descrita por Couinaud en 1957.

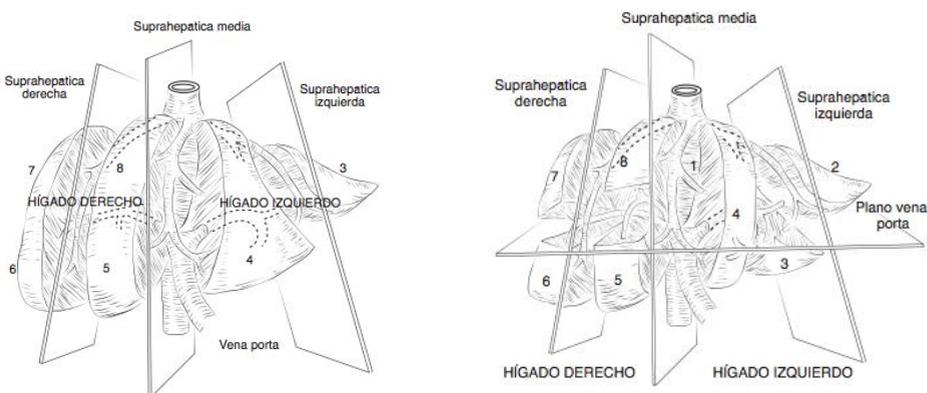


Figura 8. Figura que ilustra la segmentación hepática descrita por Couinaud (1957). Imagen extraída de Guía Clínica de la Asociación Española de Cirugía: Cirugía Hepática. Casanova D et al. Madrid. Ediciones Arán. 2004.

En aquellos pacientes que recibieron quimioterapia preoperatoria, ya sea con intención neoadyuvante o de inducción, el estudio de imagen post-tratamiento se realizó mediante RM hepática, comparando con el estudio previo para así evaluar el grado de respuesta a la quimioterapia preoperatoria. Se emplean los criterios morfológicos combinados con criterios *RECIST* (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*) para evaluar a aquellos pacientes que han recibido anticuerpos monoclonales junto con el esquema de quimioterapia y para el resto de pacientes se siguen los criterios *RECIST*.

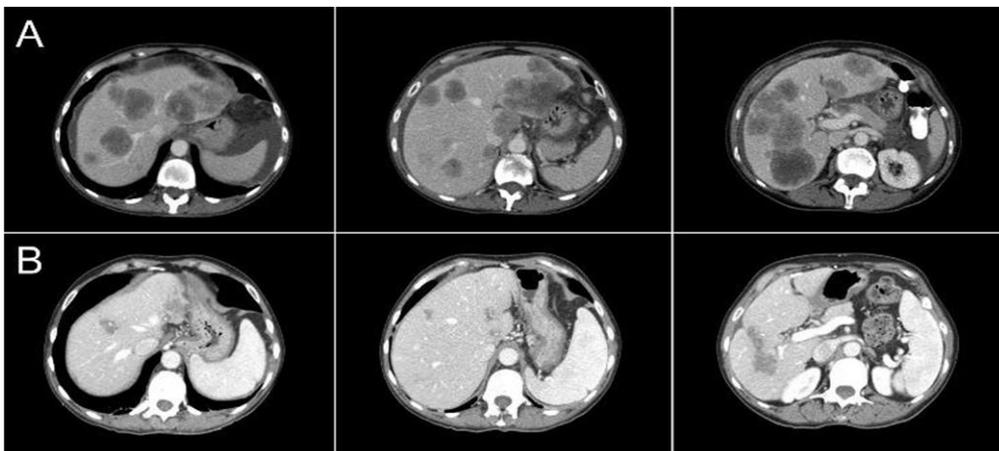


Figura 9. Imagen de evaluación de la respuesta radiológica a la quimioterapia preoperatoria. A) Secuencias de TC hepática previa a tratamiento. B) Secuencias de TC hepática postratamiento.

Todos los pacientes candidatos a cirugía de resección de las MHCCR son sometidos a un estudio preoperatorio ordinario compuesto por una analítica completa (hemograma, bioquímica y hemostasia), radiografía simple de tórax y electrocardiograma, con su posterior valoración anestésica para establecer el riesgo quirúrgico según la clasificación de la *American Society of Anesthesiologist (ASA)* (Anexo 2) y por tanto su operabilidad.

Asimismo, todos los pacientes firman al menos 24 horas antes de la intervención el consentimiento informado sobre la intervención quirúrgica que se les va a realizar, con sus posibles riesgos y complicaciones.

Cada uno de los pacientes afectos de MHCCR se presenta en el Comité Multidisciplinar que se reúne semanalmente y está formado por Cirujanos especialistas HPB, Radiólogos Diagnósticos, Radiólogos Intervencionistas, Oncólogos y Especialistas en Medicina Digestiva. La Unidad de Cirugía Hepatobiliopancreática y Trasplante del Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia constituye una unidad de referencia en un hospital de tercer nivel para todos aquellos centros de la Comunidad Valenciana que soliciten remitir pacientes afectos de MHCCR, así como de cualquier patología relacionada con el área HPB y de Trasplante. Por lo tanto, todos los pacientes remitidos desde otros hospitales son igualmente presentados en el Comité Multidisciplinar para decidir la estrategia oncoquirúrgica a seguir. En ocasiones estos pacientes remitidos desde otros centros son presentados en el Comité Multidisciplinar cuando ya han recibido tratamiento quimioterápico para sus metástasis hepáticas por los Oncólogos.

Del mismo modo que los Comités Multidisciplinares se han ido formando durante el crecimiento y desarrollo de la propia serie, debido a la necesidad de seguir los estándares de calidad en el manejo y sistematización del tratamiento de los enfermos con MHCCR, de acuerdo a las Guías Internacionales de Práctica Clínica y las distintas Sociedades Científicas; los protocolos terapéuticos en los que se basan las decisiones actuales que se adoptan con dichos pacientes, han ido surgiendo conforme se ha ido desarrollando la técnica quirúrgica y los tratamientos quimioterápicos a lo

largo de los años. Actualmente la Unidad de Cirugía HPB dispone de unos protocolos propios de actuación, basados tanto en las Guías del *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)* como en los Consensos Europeos de Expertos más recientes como el publicado en *The Oncologist* en 2012⁵⁷.

La indicación de la técnica quirúrgica a realizar es exclusivamente competencia del cirujano, basándose en la terminología establecida en el Consenso de Brisbane en el año 2000. Figuras 10A-10E .

División de primer orden

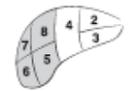
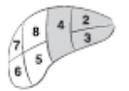
Término anatómico	Segmentos de Couinaud	Término quirúrgico	Esquema
<i>Hígado derecho o Hemihígado derecho</i>	5-8 (± segmento 1)	<i>Hepatectomía derecha o Hemihepatectomía derecha</i> (indicar ± segmento 1)	
<i>Hígado izquierdo o Hemihígado izquierdo</i>	2-4 (± segmento 1)	<i>Hepatectomía izquierda o Hemihepatectomía izquierda</i> (indicar ± segmento 1)	

Figura 10A. División de Brisbane de primer orden.

División de segundo orden

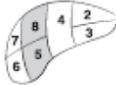
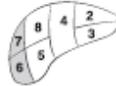
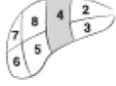
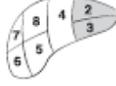
Término anatómico	Segmentos de Couinaud	Término quirúrgico	Esquema
<i>Sección anterior derecha</i>	5,8	<i>Seccionectomía anterior derecha</i>	
<i>Sección posterior derecha</i>	6,7	<i>Seccionectomía posterior derecha</i>	
<i>Sección medial izquierda</i>	4	<i>Seccionectomía medial izquierda o Resección segmento 4 o Segmentectomía 4</i>	
<i>Sección lateral izquierda</i>	2,3	<i>Seccionectomía lateral izquierda o Bisegmentectomía 2,3</i>	

Figura 10B. División de Brisbane de segundo orden.

Otras resecciones hepáticas “seccionales”

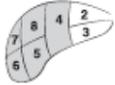
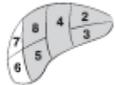
Término anatómico	Segmentos de Couinaud	Término quirúrgico	Esquema
	4-8 (± segmento 1)	<i>Triseccionectomía derecha o Hepatectomía derecha extendida o Hemibepatectomía derecha extendida</i> (indicar ± segmento 1)	
	2,3,4,5,8 (± segmento 1)	<i>Triseccionectomía izquierda o Hepatectomía izquierda extendida o Hemibepatectomía izquierda extendida</i> (indicar ± segmento 1)	

Figura 10C. División de Brisbane de otras resecciones hepáticas “seccionales”.

División alternativa de segundo orden

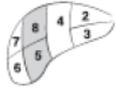
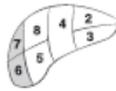
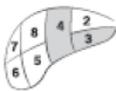
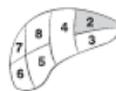
Término anatómico	Segmentos de Couinaud	Término quirúrgico	Esquema
<i>Sector anterior derecho o Sector paramediano derecho</i>	5,8	<i>Sectorectomía anterior derecha o Sectorectomía paramediana derecha</i>	
<i>Sector posterior derecho o Sector lateral derecho</i>	6,7	<i>Sectorectomía posterior derecha o Sectorectomía lateral derecha</i>	
<i>Sector medial izquierdo o Sector paramediano izquierdo</i>	3,4	<i>Sectorectomía medial izquierda o Sectorectomía paramediana izquierda o Bisectorectomía 3,4</i>	
<i>Sector lateral izquierdo o Sector posterior izquierdo</i>	3,4	<i>Sectorectomía lateral izquierda o Sectorectomía posterior izquierda o Segmentectomía 2</i>	

Figura 10D. División alternativa de Brisbane de segundo orden.

División de tercer orden

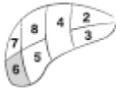
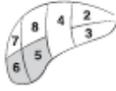
Término anatómico	Segmentos de Couinaud	Término quirúrgico	Esquema
<i>Segmentos 1-9</i>	Cualquiera de 1 a 9	<i>Segmentectomía</i> (p.ej. segmentectomía 6)	
<i>2 segmentos contiguos</i>	2 Cualesquiera en continuidad	<i>Bisegmentectomía</i> (p. ej. bisegmentectomía 5, 6)	

Figura 10E. División de Brisbane de tercer orden.

Imágenes extraídas de la *Guía Clínica de la Asociación Española de Cirugía: Cirugía Hepática*. Casanova D et al. Madrid. Ediciones Arán. 2004.

3.8. Técnica quirúrgica

Los pacientes se disponen en decúbito supino con el brazo derecho en abducción con respecto al tórax, tras realizarse una anestesia general combinada. Se procede a la monitorización de la presión venosa central (PVC), la diuresis horaria y constantes vitales básicas (tensión arterial, frecuencia cardiaca, saturación de oxígeno, función cardiaca con registro electrocardiográfico). Es fundamental que el Anestesta mantenga la PVC por debajo de 5mmHg durante la intervención, sobre todo desde que el cirujano comienza con la disección vascular y al menos hasta finalizar la transección parenquimatosa.

La incisión habitual es la laparotomía subcostal derecha, con ampliación o no a laparotomía subcostal izquierda si es necesaria por la localización de las metástasis en el lóbulo hepático izquierdo.

El primer paso tras la laparotomía consiste en explorar la cavidad peritoneal para identificar enfermedad extrahepática que haya pasado inadvertida en las pruebas de imagen preoperatorias y evaluar su resecabilidad o no.

En todos los pacientes se realiza una exploración intraoperatoria mediante ecografía con sonda en “T” de alta frecuencia (5-7,5 MHz), que es llevada a cabo por el cirujano.

Tras la identificación y localización de las lesiones hepáticas, se procede a la liberación y movilización hepática. La disección y referencia del pedículo hepático se realiza de forma sistemática en todos los pacientes, sin embargo la *maniobra de Pringle* sólo se realiza en aquellos casos en los que se requiere, a criterio del cirujano, minimizar el sangrado durante la

transección hepática. Generalmente se procede a la oclusión del pedículo completo de forma intermitente durante quince minutos con pausas de cinco minutos, aunque cada vez, como ya se ha dicho, su uso es más infrecuente. La maniobra de suspensión del hígado o *hanging maneuver* actualmente se realiza también de forma sistemática en todas las resecciones hepáticas mayores. La transección parenquimatosa se comienza, generalmente, tras haber realizado la ligadura de los pedículos portal, arterial y biliar; y se lleva a cabo en la mayoría de los casos, mediante combinación de electrobisturí, CUSA®, Ligasure® o Ultracision® y ligaduras de seda. Para la sección de las venas suprahepáticas, la placa hiliar y las ramas portales, aunque en éstas últimas no de forma sistemática, se emplean endograpadoras lineales con carga vascular. En los inicios de la serie se empleaba ocasionalmente el bisturí de Argón, el Tissuelink® y los clips hemostáticos durante la transección hepática; no obstante esta última tecnología, no es la representativa de la amplia mayoría de las resecciones.

Al finalizar la resección hepática se comprueba la hemostasia y generalmente se aplica un producto hemostático como el Tachosil®.

El uso de drenajes se realiza en la práctica totalidad de las resecciones hepáticas. Alguna excepción la constituyen los casos de resecciones limitadas de pequeño tamaño y/o de un único segmento hepático. Se emplean drenajes de succión cerrados de tipo *Jackson-Pratt*.

El cierre de la incisión se realiza siempre por planos musculares y fasciales y se coloca un elastómero subaponeurótico para la administración de anestésico local en infusión continua durante las primeras 48 horas, para mejor control del dolor postoperatorio de la herida quirúrgica.

En los casos de cirugía simultánea de las metástasis hepáticas y del tumor primario, lo más frecuente es que sean dos equipos de especialistas diferentes (los cirujanos HPB en coordinación con los cirujanos especialistas en Coloproctología) los que realicen cada uno de los abordajes quirúrgicos.



Figura 11. Detalle del instrumental empleado en la transección parenquimatosa hepática.*

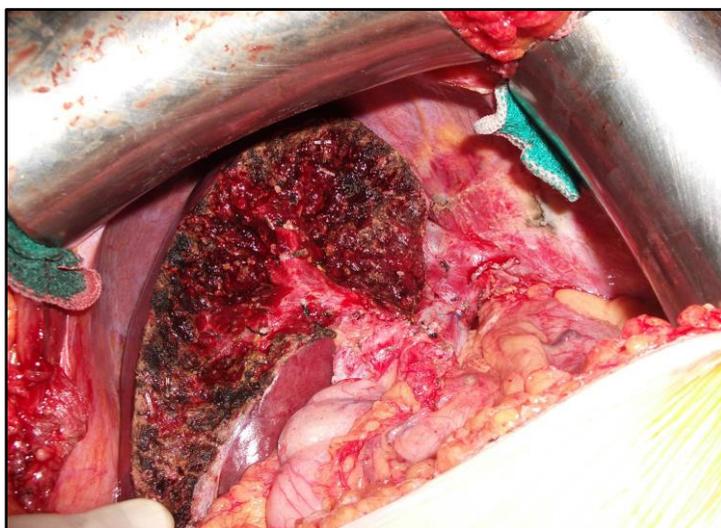


Figura 12. Lecho de transección quirúrgica tras finalizar una hepatectomía izquierda.*

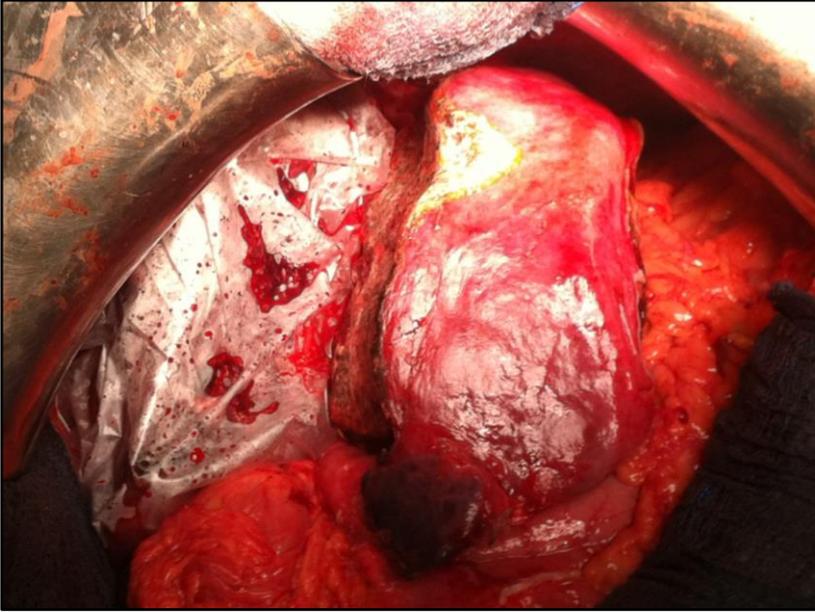


Figura 13. Finalización del primer tiempo quirúrgico de un ALPPS.*

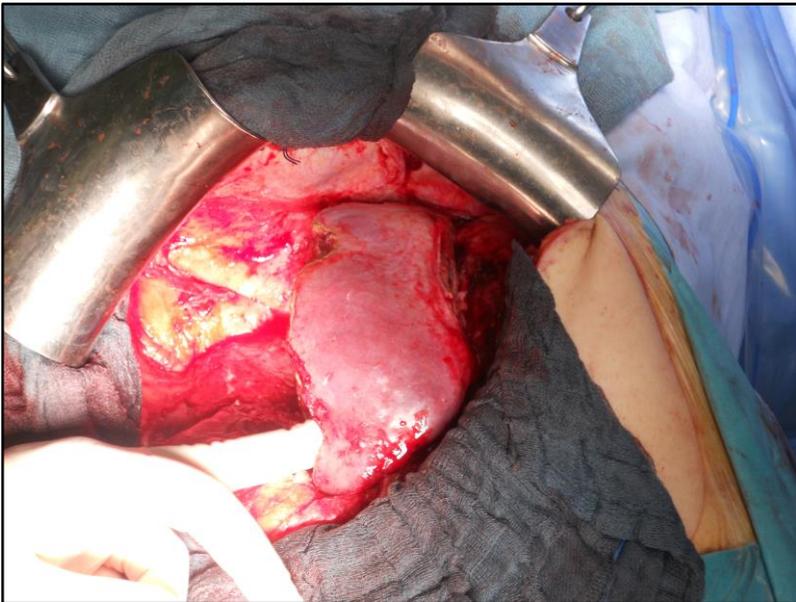


Figura 14. Finalización del segundo tiempo quirúrgico de un ALPPS.*

3.9. Estudio anatomopatológico

La sistematización del estudio AP también se ha desarrollado con el paso de los años desde que se inició la serie y actualmente se fundamenta en el Documento de Consenso publicado en 2013 por ML. Gómez Dorronsoro et al¹⁵⁸.

El patólogo recibe la pieza en fresco, la pesa y la mide, tiñe el borde quirúrgico con tinta china y procede al corte y fijación de la misma. Una vez fijada, se deben esperar 24 horas para realizar los cortes, que son de unos 5mm de espesor y deben de seguir el eje perpendicular al margen quirúrgico. La tinción estándar empleada para las muestras es la hematoxilina-eosina y en el parénquima no tumoral se utiliza la reticulina y el tricrómico de Masson. Para el estudio con tricrómico de Masson los cortes de las piezas se realizan con microtomo y son de 4 micras de espesor para poder estudiar adecuadamente el componente de fibrosis. En el análisis microscópico se observan las muestras de menor a mayor detalle, desde los 4 a los 60 campos de aumento.

En el informe macroscópico se recogen los siguientes datos:

- Aspecto macroscópico del hígado no tumoral.
- Descripción de lesiones benignas, si existen.
- Número de nódulos tumorales.
- La existencia o no de nódulos satélites, que son aquellos que se encuentran localizados a menos de 1cm del nódulo principal.
- Tamaño de los nódulos (al menos el de su eje mayor, aunque se recomienda su medición en tres dimensiones).

- Margen de resección, entendiéndose éste como la menor distancia entre el tumor y el borde teñido con tinta china, medido en milímetros.

El informe microscópico debe reunir los siguientes puntos:

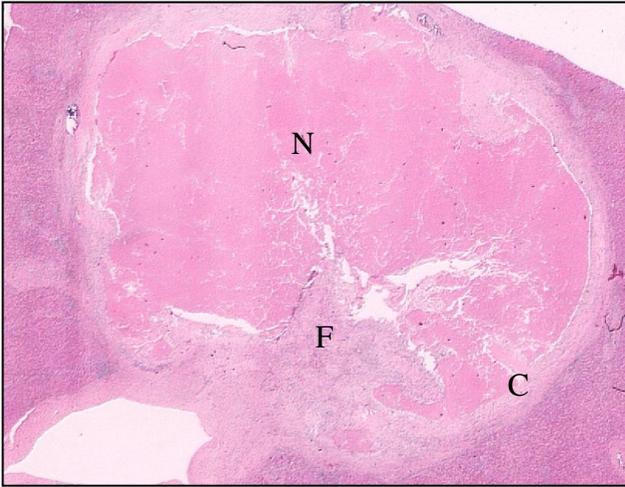
- Grado de regresión tumoral (GRT) o respuesta patológica, en función de la proporción de células tumorales viables en los nódulos estudiados. Se recomienda aportar el GRT en cada uno de los nódulos.
 - 0% = ausencia de células tumorales viables = Respuesta Patológica Completa (RPC), según la clasificación de Blazer 2008¹⁵⁴.
 - 1-10% = células tumorales aisladas o pequeños grupos de células tumorales viables.
 - 11-50% = importante reducción de células tumorales viables, que representan menos de la mitad del volumen tumoral inicial.
 - > 50% = extenso tumor residual y por tanto, mínima respuesta al tratamiento.
- Fibrosis
- Necrosis: normal o tipo infarto.
- Mucina.
- Pseudocápsula.
- Patrón de crecimiento tumoral: expansivo o infiltrante.
- Invasión vascular, perineural, sinusoidal o de ductos biliares.
- Daño en el parénquima hepático tras quimioterapia:
 - Esteatosis:

- 0 = Ausente.
- 1 = Leve (0-33%).
- 2 = Moderada (33-66%).
- 3 = Severa (>66%).
- Esteatohepatitis (clasificación de EM. Brunt²¹⁷):
 - Grado 1/4.
 - Grado 2/4.
 - Grado 3/4.
 - Grado 4/4.
- Lesiones relacionadas con el Síndrome de Obstrucción Sinusoidal (SOS):
 - Dilatación sinusoidal.
 - Fibrosis central o perisinusoidal.
 - Hiperplasia nodular regenerativa.

En este estudio, se ha considerado en los pacientes con múltiples nódulos el grado de respuesta patológica mayoritario para establecer la tasa de respuesta definitiva en dicho caso.



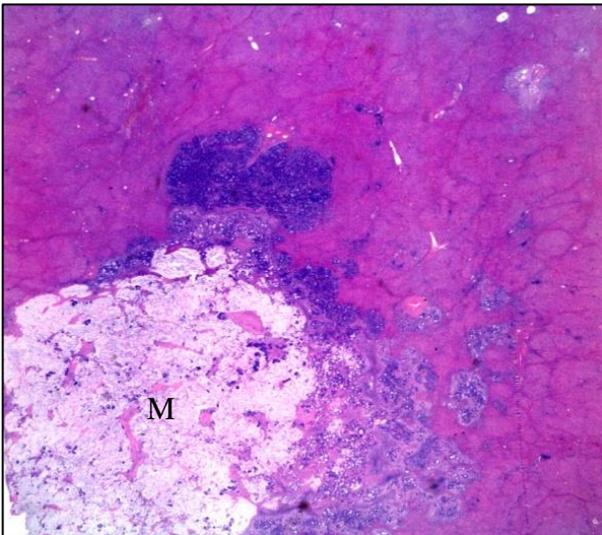
Figura 15**. Imagen macroscópica con la sección completa de la metástasis.



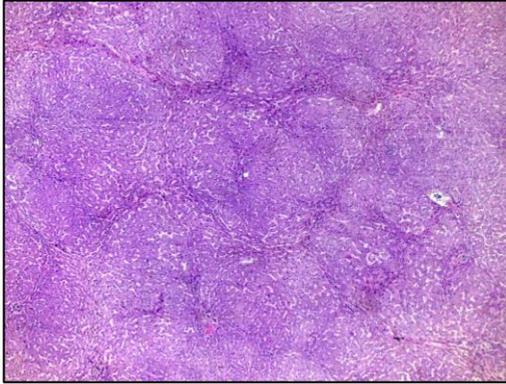
*Figura 16**. Imagen microscópica con tinción de hematoxilina-eosina de una metástasis. C: cápsula. F: fibrosis. N: necrosis.*



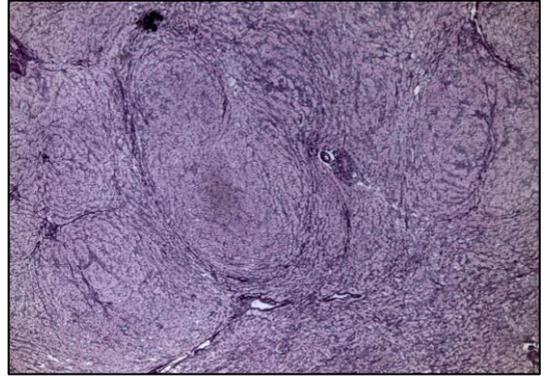
*Figura 17**. Imagen microscópica con tinción de hematoxilina-eosina. C: cápsula. N: necrosis. M: metástasis.*



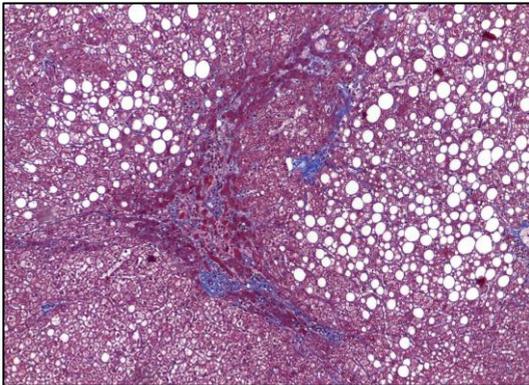
*Figura 18**. Detalle microscópico de mucina (M) con tinción de hematoxilina-eosina.*



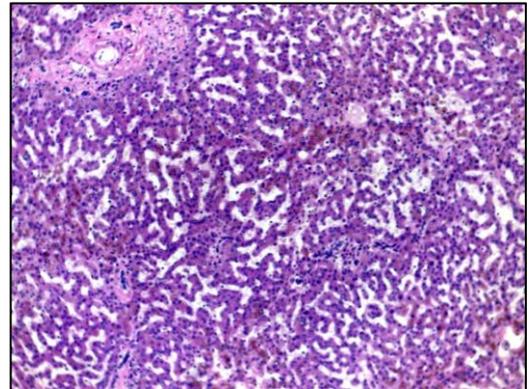
*Figura 19**.* Imagen de hiperplasia nodular regenerativa con tinción de hematoxilina-eosina.



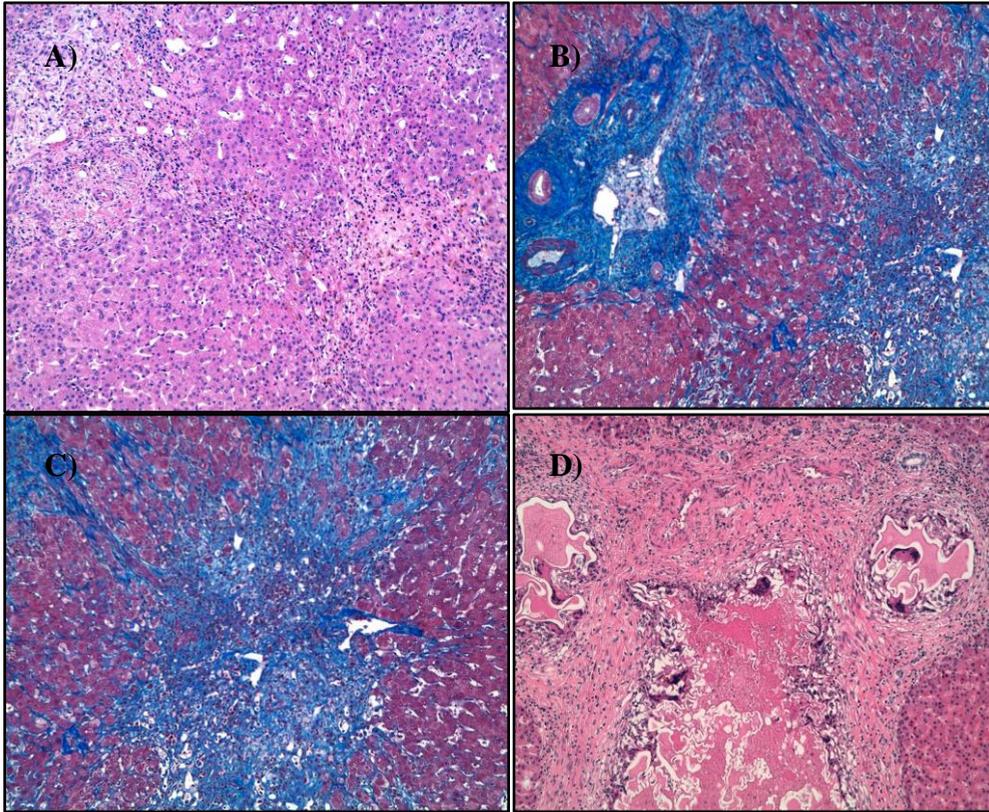
*Figura 20**.* Imagen de hiperplasia nodular regenerativa con tinción de las fibras de reticulina.



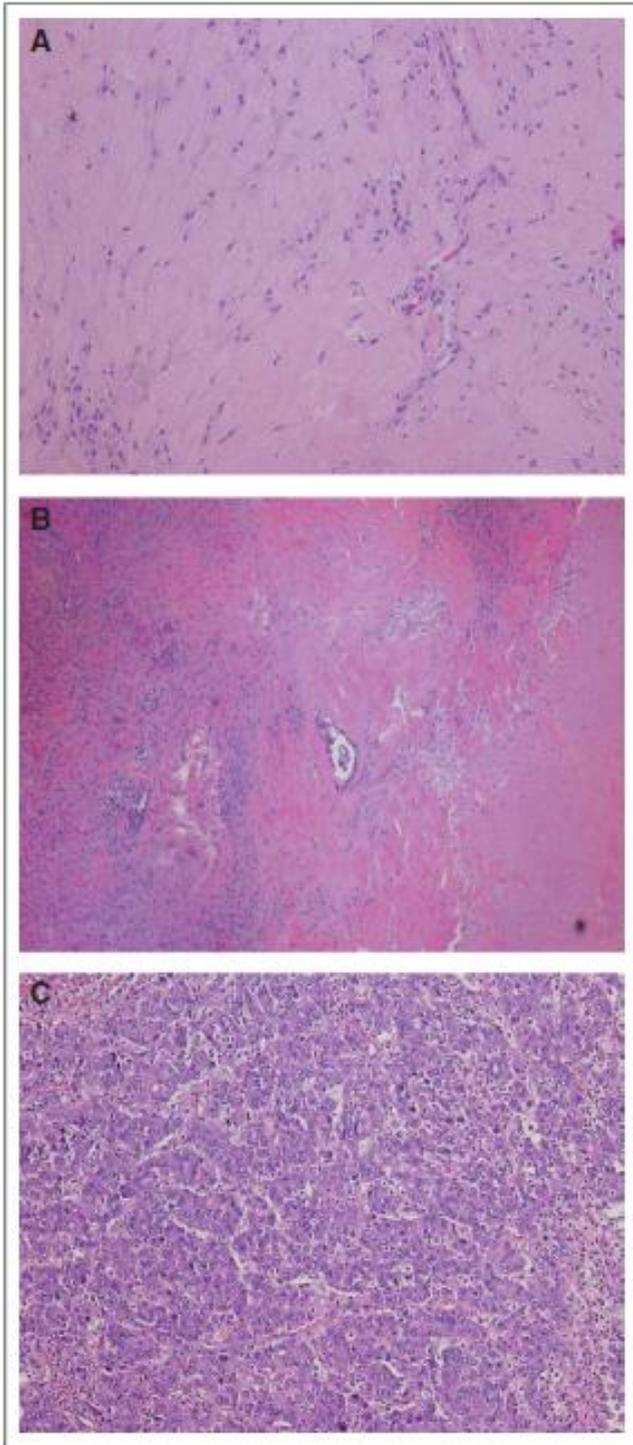
*Figura 21**.* Imagen microscópica de esteatohepatitis y síndrome de obstrucción sinusoidal con tricrómico de Masson.



*Figura 22**.* Imagen microscópica de dilatación sinusoidal con tinción de hematoxilina-eosina.



*Figura 23**. A) Síndrome de obstrucción sinusoidal con tinción de hematoxilina-eosina. B) Síndrome de obstrucción sinusoidal con tricómico de Masson. C) Fibrosis central sinusoidal con tricómico de Masson. D) Detalle de oclusión de ramas portales por material de embolización.*



*Figura 24***. Imagen microscópica con tinción de hematoxilina-eosina de los diferentes grados de respuesta al tratamiento con quimioterapia preoperatoria según la clasificación de Blazer¹⁵⁴.*

A) 0% de células tumorales viables (Respuesta Patológica Completa).

B) 1-49% de células tumorales viables (Respuesta Patológica Mayor).

C) ≥ 50% de células tumorales viables (Respuesta Patológica menor).

** Imágenes cedidas por la Dra. Montalvá. Unidad de Cirugía HBP y Trasplante del Servicio de Cirugía General del Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia.*

***Imágenes cedidas por la Dra. Pérez. Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia.*

**** Imágenes cedidas por la Dra. Guettier. Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Paul Brousse de Villejuif, París.*

3.10. Manejo postoperatorio

En las primeras 24 horas postoperatorias se procede a la sedestación y deambulación precoz del paciente, así como a la reintroducción de la alimentación oral de forma progresiva comenzando por agua y líquidos azucarados manteniendo la fluidoterapia de soporte. Si la tolerancia es correcta en los siguientes días se realiza una progresión dietética.

La sonda vesical se retira habitualmente a las 24 horas tras la intervención.

En todos los pacientes se aplica un protocolo para el dolor con bomba de analgesia controlada por el paciente (PCA), además del elastómero subaponeurótico, así como los protocolos de profilaxis antibiótica y antitrombótica, que se mantienen en el periodo postoperatorio inmediato. Todo ello acompañado además de una adecuada fisioterapia respiratoria.

- Bomba de PCA (se mantiene durante 48 horas):
 - Morfina 100 mg + droperidol 5 mg, en 100 ml de suero fisiológico.
 - A las 24 horas del postoperatorio se añade un parche de fentanilo 25 mg.
 - Si se precisa analgesia de rescate, se administra paracetamol 1g iv en 100 ml de suero fisiológico cada 8 horas.
- Elastómero subaponeurótico: suministra una perfusión continua de levobupivacaína 375 mg (1,25 mg/ml) en 48 horas.

- Profilaxis antibiótica:
 - Amoxicilina-clavulánico 1g, 1 dosis preoperatoria y cada 8 horas durante las primeras 24 horas tras la intervención.
 - En el caso de pacientes alérgicos a penicilina, se administra levofloxacino 500mg, 1 dosis preoperatoria y cada 12 horas durante las primeras 24 horas tras la intervención.
- Profilaxis antitrombótica:
 - Heparina de bajo peso molecular ajustada por peso del paciente (en la mayoría de los casos Clexane® 40mg o Hibor® 3.500 UI), 1 inyección subcutánea el día previo a la intervención y hasta 30 días postcirugía.

Los drenajes se cuantifican diariamente y se retiran siempre que se ha excluido la presencia de una fístula biliar, y por tanto el aspecto del líquido obtenido es seroso o serohemático y no biliar, independientemente de su débito.

Es fundamental la monitorización de la función hepática del paciente, sobre todo en los casos de hepatectomías mayores, mediante analíticas sanguíneas seriadas compuestas de hemograma, bioquímica y hemostasia, para detectar precozmente cualquier caso de insuficiencia hepática e iniciar su adecuado tratamiento; anemización, signos de infección o sepsis.

Para categorizar la insuficiencia hepática empleamos desde el 2011 la clasificación del *International Study Group Liver Surgery (ISGLS)*²¹⁸ (Anexo 3) y para clasificar las complicaciones postoperatorias la clasificación de Clavien-Dindo²¹⁹ (Anexo 4).

En el caso de complicaciones relativamente frecuentes como las colecciones intrabdominales, éstas se categorizan mediante pruebas de imagen como el TC y en caso de ser sintomáticas y afectar al estado general del paciente, se procede a su drenaje percutáneo por el Servicio de Radiología Intervencionista.

Es fundamental la colaboración estrecha y coordinada del equipo de cirugía, con los Radiólogos Intervencionistas y los Anestesiólogos en cualquier complicación que implique un grado III o mayor en la escala de Clavien.

La primera visita en Consultas Externas suele llevarse a cabo en el primer mes postoperatorio, se revisa el abdomen y la herida del paciente y se objetiva, en caso de ser necesario, la función hepática con un nuevo control analítico. Si la evolución es favorable, el paciente se remite a Oncología para completar su tratamiento con quimioterapia adyuvante. Una vez finalizado el mismo, se procede a realizar un control mediante prueba de imagen (TC TAP generalmente) y marcadores tumorales (CEA). Y se establece la pauta de seguimiento:

- Trimestralmente durante los dos primeros años: con control de CEA y TC TAP cada 3-6 meses.
- Semestralmente hasta los cinco años: con control de CEA cada 6 meses y de TC TAP cada 6-12 meses.

- Posteriormente de forma anual hasta completar 10 años de evolución, en los que si no ha presentado recaída de la enfermedad, el paciente es dado de alta por curación.

En el caso de los pacientes remitidos desde otros hospitales en los que el seguimiento se está llevando a cabo por los Oncólogos de dichos centros, los pacientes aportan en las revisiones un informe completo detallando el estado de su enfermedad y los resultados de los estudios analíticos y de imagen pertinentes según corresponda a sus controles trimestrales, semestrales, anuales, etc.

3.11. Estudio estadístico

El análisis estadístico ha sido realizado con el programa informático SPSS® versión 21.0 para Windows.

3.11.1. Estadística descriptiva.

Las variables continuas han sido representadas como media \pm desviación estándar (D.E.) o como mediana y rango con un intervalo de confianza del 95%.

Las variables categóricas se han representado como porcentajes.

Los análisis de supervivencia se han realizado mediante tablas de supervivencia de Kaplan-Meier.

El estudio de correlación entre pruebas se realizó mediante el cálculo del índice *kappa*.

3.11.2. Estadística inferencial por objetivos.

Para el desarrollo de los objetivos planteados se utilizaron los datos de los 493 pacientes sometidos a cirugía por MHCCR que componen la serie.

Para analizar la relación del margen de resección en la SG y la SLE (objetivo principal) se han empleado tests univariantes de supervivencia (X^2 , log rank). Concretamente, se han calculado tablas de supervivencia y estadísticos de contraste mediante el método de Kaplan-Meier. Para el desarrollo de estos análisis, se ha tenido en cuenta como variable “tiempo”, el tiempo de SG y SLE medido en meses. Además, en todos los casos, se ha

tomado la variable “estado del paciente” definiendo el evento de interés como muerto (para SG) y muerto + vivo con enfermedad (para SLE).

Para identificar el punto de corte del margen de resección, la variable “margen de resección” se ha agrupado en las siguientes categorías:

- Margen afecto (< 1 mm) vs margen libre (≥ 1 mm).
- Margen de resección < 10 mm vs ≥ 10 mm.
- Margen de resección < 1 mm, 1-9 mm y ≥ 10 mm.

Para objetivar cómo afectan los factores clásicos de mal pronóstico al margen de resección, se ha calculado el margen de resección obtenido en los casos de mal pronóstico y se ha comparado con los de buen pronóstico, para estudiar posibles diferencias entre ambos.

Finalmente, para estudiar la relación del tipo de resección hepática sobre el margen de resección, se ha realizado una prueba de Mann-Whitney tomando el “margen de resección” como variable dependiente y el “tipo de resección” como variable independiente. Posteriormente, ésta misma prueba ha sido utilizada para estudiar las diferencias entre los porcentajes de R1 y R0 dentro de cada grupo.

En cuanto a los objetivos secundarios:

Para llevar a cabo el estudio de la relación de la QT preoperatoria y los anticuerpos monoclonales en neoadyuvancia sobre el margen de resección, se ha analizado la relación entre dichos factores y el margen de resección mediante una Prueba U de Mann-Withney.

Posteriormente, se ha calculado la relación de ambas variables (QT preoperatoria y anticuerpos monoclonales) sobre la SG y SLE mediante tablas de Kaplan-Meier, categorizando los pacientes en cuatro grupos:

- Pacientes sin QT o anticuerpos monoclonales, operados con margen de resección afecto (R1).
- Pacientes sin QT o anticuerpos monoclonales, operados con margen de resección libre (R0).
- Pacientes con QT o anticuerpos monoclonales, operados con margen de resección afecto (R1).
- Pacientes con QT o anticuerpos monoclonales, operados con margen de resección libre (R0).

En el caso, de los pacientes los pacientes sometidos a QT preoperatoria, se ha analizado la SG y SLE diferenciando entre pacientes resecables de entrada y aquellos dudosamente resecables.

Por otra parte, para determinar la relación de los hallazgos anatopatológicos en la SG y SLE, se ha empleado de nuevo el método de Kaplan-Meier utilizando las variables a estudio categorizadas como binomiales. En los factores objetivados como significativos sobre la supervivencia de los pacientes, se ha obtenido la mediana de la misma y el margen de resección conseguido.

Del mismo modo, para analizar la relación de la enfermedad extrahepática (presencia o no de la misma y momento en el que se realiza su tratamiento con respecto a la cirugía de las MHCCR) y del número de

intervenciones de los pacientes con la supervivencia, se ha llevado a cabo el método de Kaplan-Meier.

Tras esto, se ha calculado la supervivencia libre de enfermedad actual y sus valores han sido comparados estadísticamente con los valores de supervivencia libre de enfermedad mediante un test t de muestras relacionadas.

Por último, para identificar un subgrupo de pacientes con margen afecto (< 1 mm) de mejor pronóstico respecto a SG y SLE se ha realizado un análisis multivariante mediante la regresión de Cox. Así, se consideraron dos grupos, el primero relacionado con factores dependientes de la biología tumoral (edad, enfermedad extrahepática, tumor rectal, porcentaje de CTV, enfermedad bilateral y estudio genético) y otro dependiente del tratamiento oncoquirúrgico que recibe el paciente (QT neoadyuvante, anticuerpos monoclonales, QT adyuvante y número de intervención), sobre los que se estudió la supervivencia global y la libre de enfermedad.

4. Resultados

4.1. Análisis descriptivo

4.1.1. Estudio epidemiológico de los pacientes de la serie.

De los 493 pacientes con MHCCR que componen la población a estudio, 305 (61,9%) son hombres y 188 (38,1%), mujeres.

La edad media de los pacientes, en el momento de la resección hepática, fue de $62,3 \pm 9,6$ años ($63,2 \pm 9,5$ años en el grupo de los hombres y $60,9 \pm 9,7$ años, en el de las mujeres). Existe un pico de incidencia de la enfermedad, tanto para hombres como para mujeres, en el rango de edad entre 61 y 70 años (Figura 25).

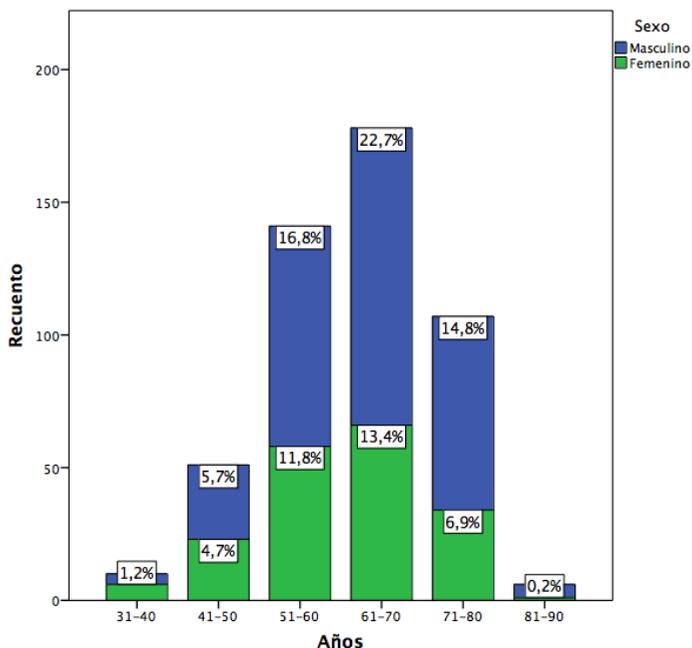


Figura 25. Porcentaje de hombres y mujeres distribuidos por rangos de edad.

Entre los antecedentes personales de los enfermos, cabe destacar que 13 pacientes (2,6%) tenían alguna hepatopatía de base (infección o coinfección por virus hepatitis B o C, cirrosis, etc).

La localización del tumor primario fue el colon ascendente en 88 casos (17,8%), el colon transverso en 32 casos (6,5%), el colon descendente/sigma en 216 casos (43,8%), el recto en 147 casos (29,8%) y 10 pacientes (2%) presentaron neoplasias simultáneas de colon o colorrectales (Figura 26).

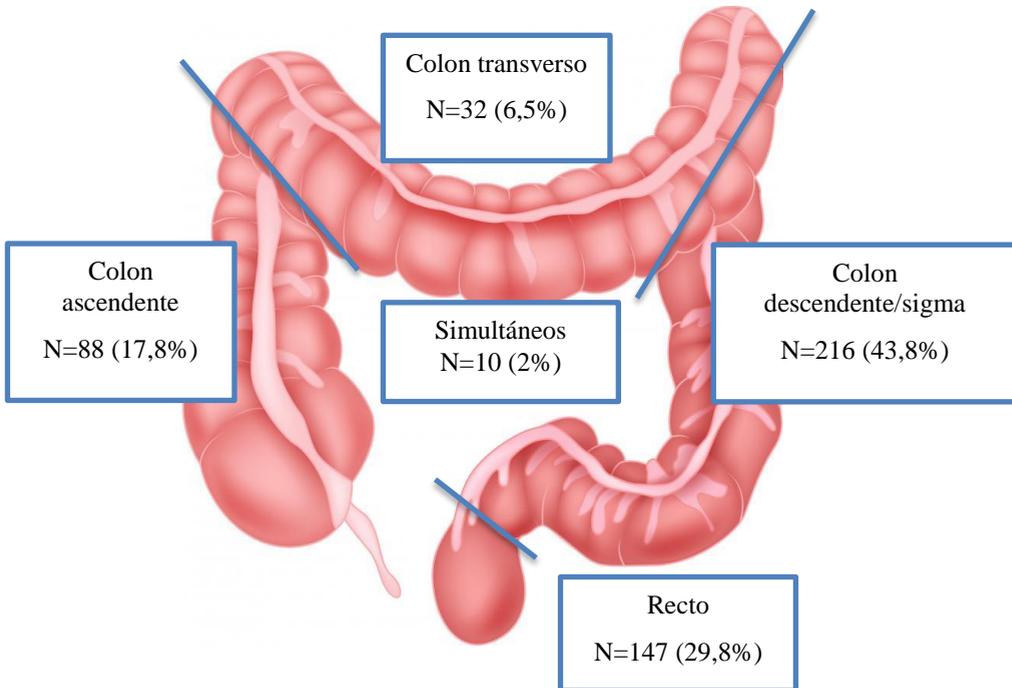


Figura 26. Distribución de la localización del tumor primario.

En la Tabla 6 se resumen las características de los tumores primarios (estadio tumoral, estudio anatómo-patológico e intervalo de aparición de las metástasis con respecto al tumor primario), evidenciándose que el estadio tumoral más frecuente de presentación es el estadio IV de la 7ª edición de la *AJCC Cancer Staging* y el subtipo histológico predominante es el adenocarcinoma, en cualquiera de sus grados de diferenciación.

Estadio tumoral		AP del tumor primario			Intervalo primario-metástasis			
	N	%		N	%		N	%
I	17	3,4	ADC	127	25,8	No	282	57,2
II	87	17,6	ADC bien diferenciado	135	27,4	Metacrónica < 12 meses	59	12,0
III	84	17,0	ADC moderadamente diferenciado	182	36,9	Metacrónica > 12 meses	152	30,8
IV	293	59,4	ADC pobremente diferenciado	32	6,5			
			Mucinoso	3	0,6			

Tabla 6. Características del tumor primario de los pacientes de la serie.
ADC: adenocarcinoma.

En la Tabla 7 se muestra los pacientes que han recibido QT neoadyuvante y radioterapia (RT) neoadyuvante del tumor primario; mientras que la Tabla 8, recoge los datos referentes a la QT adyuvante y RT adyuvante del tumor primario.

	QT Neoadyuvante		RT Neoadyuvante	
	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje
No	425	86,2	445	90,3
Sí	66	13,4	43	8,7
Perdidos	2	0,4	5	1,0
Total	493	100	493	100

Tabla 7. Frecuencia y porcentaje de pacientes que han recibido QT y RT neoadyuvante del tumor primario. QT: quimioterapia. RT: radioterapia.

	QT Adyuvante		RT Adyuvante	
	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje
No	330	66,9	445	90,3
Sí	153	31,0	33	6,7
Perdidos	10	2,0	15	3,0
Total	493	100	493	100

Tabla 8. Frecuencia y porcentaje de pacientes que han recibido QT y RT adyuvante del tumor primario. QT: quimioterapia. RT: radioterapia.

En las Figuras 27 y 28 se representa el número de intervenciones y reintervenciones realizadas en la Unidad de Cirugía HBP del Hospital Universitario y Politécnico La Fe distribuidas por años, así como la relación de las intervenciones mayores y menores.

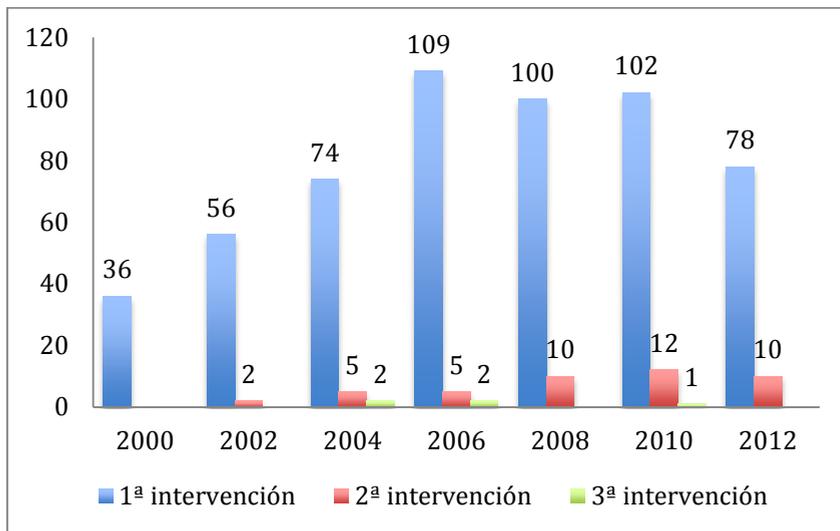


Figura 27. Gráfica del número de intervenciones por año.

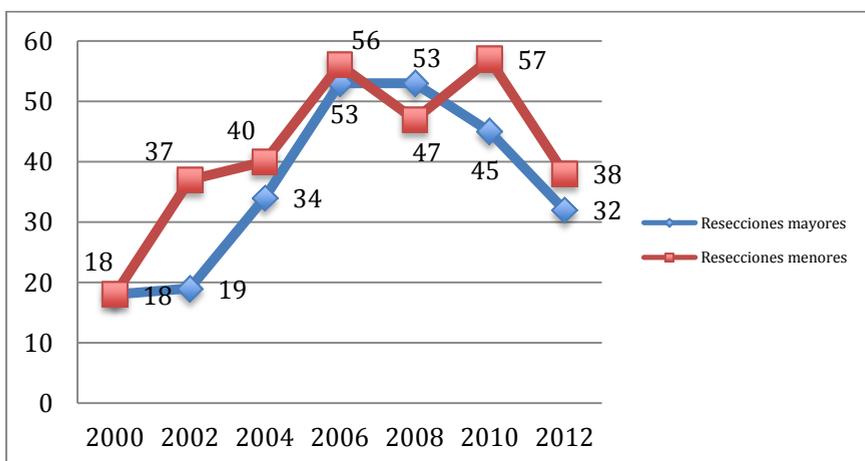


Figura 28. Gráfica del número de resecciones mayores y menores por año.

4.1.2. Análisis descriptivo de las variables preoperatorias.

De los 33 pacientes en los que disponemos de resultado de estudio genético, en 17 casos (51,5%) el estado del *K-ras* ha sido nativo y en 16 casos (48,5%), mutado.

Los niveles medios de CEA al diagnóstico han sido de $53,2 \pm 204,8$ ng/ml, disminuyendo en los casos que han recibido quimioterapia neoadyuvante a valores medios de $31,2 \pm 87,6$ ng/ml tras el tratamiento.

En la Tabla 9 se muestran los datos de la localización hepática de las lesiones según las pruebas de imagen preoperatorias (TC y RM).

	Localización en TC		Localización en RM	
	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje
Unilateral	305	61,9	178	36,1
Bilateral	116	23,5	66	13,4
Lesión no detectada	17	3,4	10	2,0
No hecha	52	10,5	178	36,1
Perdidos	3	0,6	3	0,6
Total	493	100	493	100

Tabla 9. Localización hepática de las lesiones según las exploraciones preoperatorias. TC: tomografía computerizada. RM: resonancia magnética.

El número medio de nódulos que fueron identificados en el estudio preoperatorio por TC ha resultado de $2 \pm 1,6$ y por RM, de $2,1 \pm 1,5$.

El tamaño medio del nódulo mayor que se identificó en el TC ha sido de $3,4 \pm 2,8$ cm. El tamaño medio del nódulo mayor que fue identificado por RM ha resultado de $3,2 \pm 2$ cm.

En 83 casos se ha realizado biopsia de alguna de las lesiones hepáticas (16,8%) para confirmación histopatológica de la lesión. En 72 casos (14,6%) se confirmó la naturaleza metastásica de la lesión, en 5 casos (1%)

el resultado fue de benignidad y en 6 casos (1,2%) no se pudo catalogar por escaso material de la muestra. Tanto los pacientes con diagnóstico de benignidad como los no diagnosticados en la biopsia se sometieron a intervención quirúrgica por la elevada sospecha clínico-radiológica de malignidad de las lesiones y en todos ellos, se confirmó en el estudio AP definitivo la presencia de MHCCR.

De los 493 pacientes de la serie, 40 (8,1%) presentaban enfermedad extrahepática reseccable en el momento del diagnóstico de las metástasis hepáticas. En 9 casos (22,5%) la enfermedad extrahepática se reseccó antes de la cirugía de las metástasis hepáticas; en 8 casos (20%), simultáneamente a la resección hepática y en 23 casos (57,5%), después de la cirugía hepática (Figura 29).

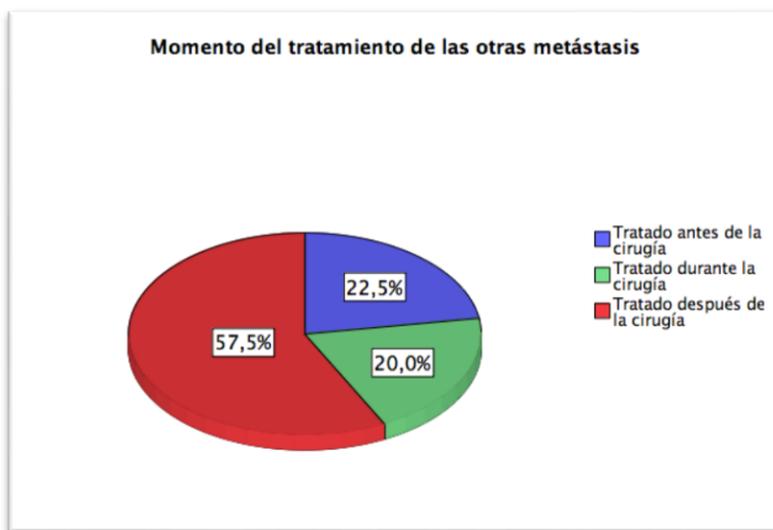


Figura 29. Distribución de pacientes según el momento del tratamiento de la enfermedad extrahepática con respecto a la resección hepática.

En 419 pacientes (85%) se consideró que las metástasis hepáticas eran resecables tras su evaluación en el Comité Multidisciplinar; mientras que en 74 (15%), se identificó alguna causa por la que se consideraron dudosamente resecables (Figura 30) y ello obligó a modificar o prolongar la pauta de quimioterapia preoperatoria y/o planificar estrategias quirúrgicas más complejas como cirugía en dos tiempos o embolización portal preoperatoria.

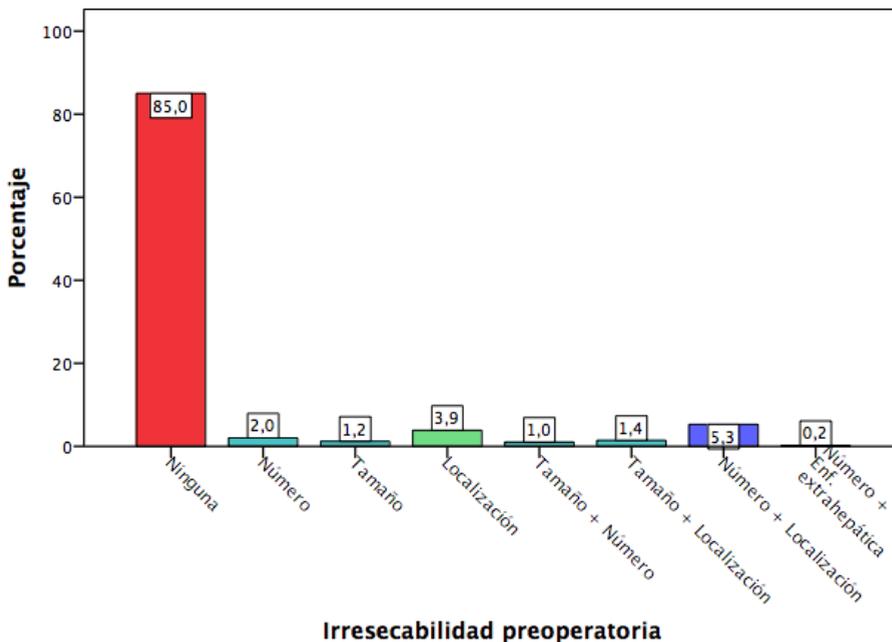


Figura 30. Distribución de las causas de dudosa resecabilidad preoperatoria.

En cuanto a la QT neoadyuvante de las metástasis hepáticas, 310 pacientes (62,9%) la recibieron frente a 183 que no (37,1%). De los pacientes que recibieron tratamiento neoadyuvante, 128 (41,3%) recibieron anticuerpos monoclonales.

De los pacientes tratados con QT neoadyuvante, 243 (78,4%) presentaban metástasis hepáticas sincrónicas frente a 67 pacientes (21,6%) en los que el desarrollo de las metástasis fue metacrónico respecto al tumor primario.

En las Figuras 31 y 32 se muestra los quimioterápicos más empleados en la serie tanto en primera como segunda línea de tratamiento neoadyuvante.

En primera línea los esquemas más empleados fueron aquellos basados en oxaliplatino (FOLFOX y XELOX); mientras que en segunda línea, el esquema más frecuentemente utilizado estuvo basado en irinotecán.

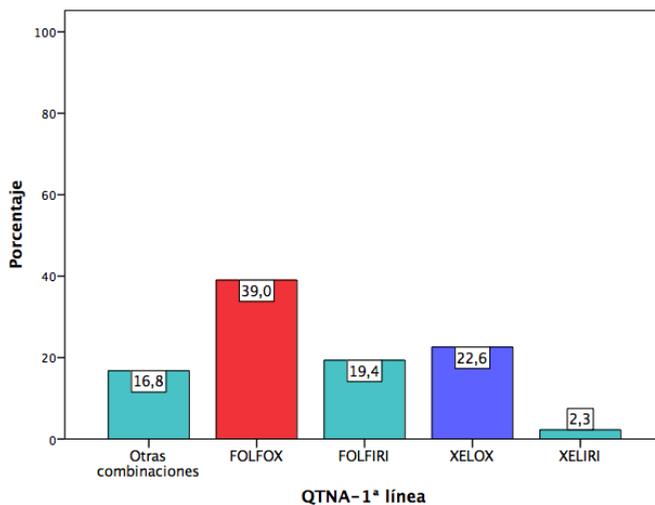


Figura 31. Frecuencia de administración de quimioterápicos en 1ª línea de neoadyuvancia.

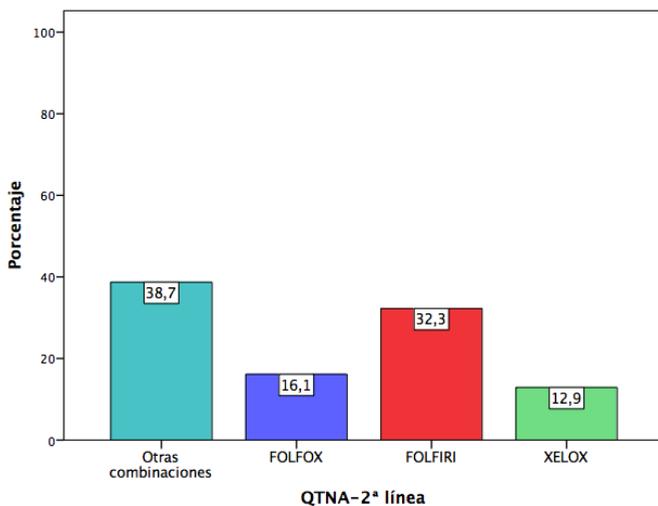


Figura 32. Frecuencia de administración de quimioterápicos en 2ª línea de neoadyuvancia.

En la Figura 33 se detallan los anticuerpos monoclonales utilizados en neoadyuvancia, siendo el más frecuente el bevacizumab.

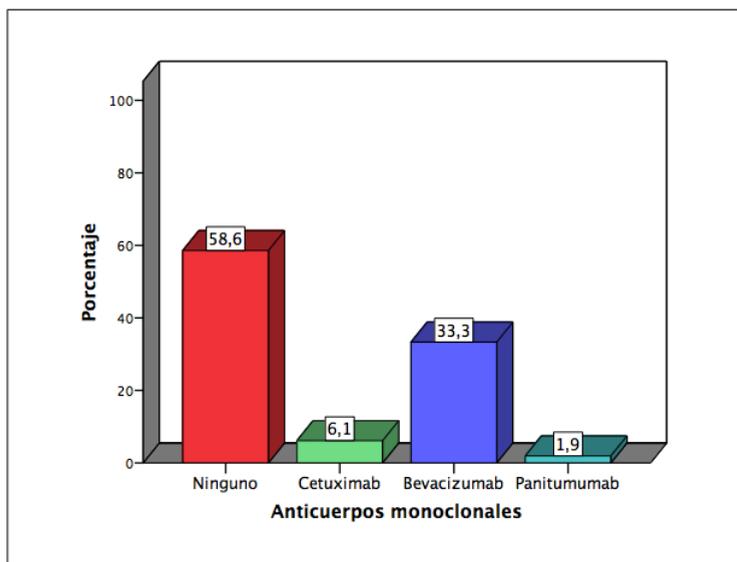


Figura 33. Frecuencia de administración de anticuerpos monoclonales en neoadyuvancia.

De los 296 casos en los que se ha evaluado radiológicamente la respuesta a la quimioterapia neoadyuvante (lo que supone el 95,5% de los pacientes que recibieron QT preoperatoria en nuestra serie), 224 (75,7%) presentaban una respuesta parcial, en 8 (2,7%) se evidenció una respuesta completa, en 48 casos (16,2%) la enfermedad permaneció estable tras la quimioterapia y en 16 casos (5,4%) se consideró que hubo progresión de la enfermedad durante el tratamiento (Figura 34).

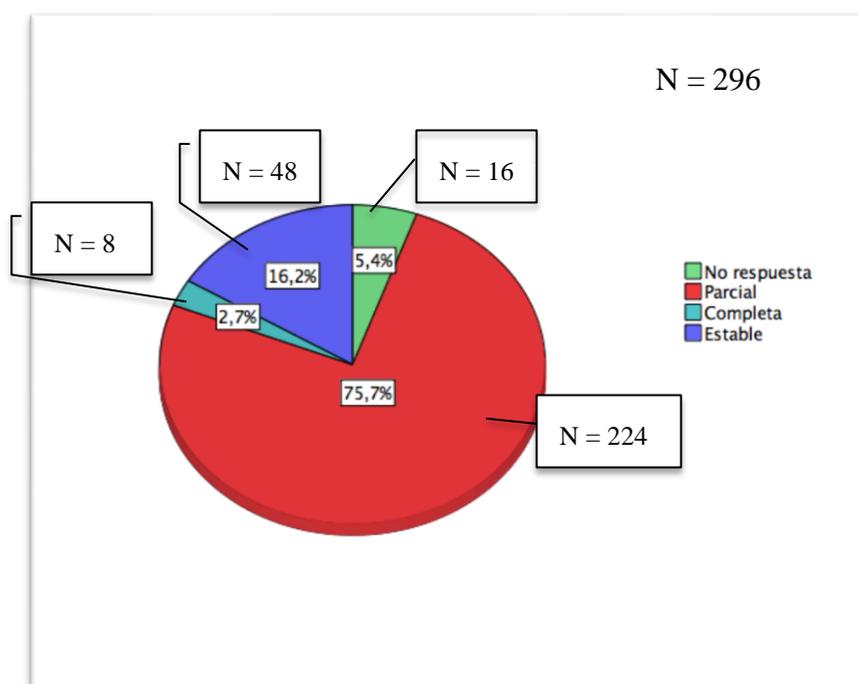


Figura 34. Evaluación radiológica de la respuesta a la quimioterapia neoadyuvante.

4.1.3. Análisis descriptivo de las variables intraoperatorias.

En el 100% de los pacientes se realizó ecografía intraoperatoria.

El número medio de nódulos que fueron identificados por ecografía intraoperatoria fue de $2,4 \pm 2,1$. El índice de correlación *Kappa* entre estos valores y el número medio de nódulos identificados por TC ($2 \pm 1,6$) y RM ($2,1 \pm 1,5$) ha resultado de 0,561, es decir que existe un grado de acuerdo moderado entre las tres exploraciones y las diferencias han sido estadísticamente significativas ($p = 0,046$).

El tamaño medio del nódulo mayor hallado en la ecografía intraoperatoria es de $3,7 \pm 2,4$ cm.

En cuanto al tipo de resección hepática realizada, 253 pacientes (51,3%) han sido sometidos a resecciones hepáticas menores y 240 (48,7%), a resecciones hepáticas mayores. En 236 casos (47,9%), se ha realizado una resección anatómica; en 152 casos (30,8%), una resección limitada y en los 105 casos restantes (21,3%) una combinación de resección anatómica y limitada.

En la serie se recogen 34 embolizaciones portales preoperatorias (6,9%), realizadas por el Servicio de Radiología Intervencionista y 18 casos de cirugía en dos tiempos (3,7%). En 15 casos (3%) la resección hepática se ha llevado a cabo de forma simultánea con el tumor primario. En 7 casos (1,4%) se ha realizado cirugía inversa, es decir, se ha intervenido primero el hígado y posteriormente el tumor primario.

En 18 casos (3,7%) se realizó la resección hepática por vía laparoscópica. Existen 2 casos (0,4%) de conversión de laparoscopia a

cirugía abierta en la serie, debido a discrepancias entre los hallazgos intraoperatorios y el diagnóstico preoperatorio.

En 19 casos (3,9%) se realizó linfadenectomía del hilio hepático por sospecha de infiltración de las adenopatías hiliares en las pruebas de imagen preoperatorias o por hallazgo intraoperatorio.

En 19 casos (3,9%) se realizó radiofrecuencia intraoperatoria asociada a la resección hepática.

La transección parenquimatosa se realizó con el aspirador ultrasónico CUSA (cavitron ultrasonic surgical aspirator).

En 419 casos (85%) no se realizó ninguna maniobra de oclusión vascular. En 4 casos (0,8%) se llevó a cabo la oclusión vascular de forma selectiva en el lado derecho o izquierdo, y en 70 casos (14,2%) fue necesaria una *maniobra de Pringle* sobre el pedículo hepático completo. El tiempo total de isquemia en los 74 casos en los que se llevó a cabo alguna maniobra de oclusión del pedículo hepático fue de $19,4 \pm 19,2$ minutos.

En 445 pacientes (90,3%) el cirujano estimó una resección quirúrgica R0, mientras que en 48 pacientes (9,7%) se describió una resección quirúrgica R1.

376 pacientes (76,2%) no precisaron transfusión intraoperatoria frente a 117 casos (23,8%) en los que sí se requirió. Se transfundieron una media de $2,1 \pm 1,1$ unidades de concentrados de hematíes (UCH) y $1,3 \pm 1,1$ bolsas de plasma fresco congelado (PFC).

4.1.4. Análisis de las variables del estudio anatomopatológico.

En el estudio AP se evidenció un número medio de metástasis en las piezas de resección de $2,4 \pm 2,5$. El tamaño medio de la metástasis mayor fue de $3,6 \pm 3$ cm.

La mediana del margen de resección mínimo de los pacientes de la serie fue de 8,1 mm (0 - 100).

El margen de resección fue inferior a 1mm en 71 casos (14,4%); mientras que en los 422 casos restantes (85,6%) fue ≥ 1 mm. El índice de correlación *Kappa* entre el R1 quirúrgico (a criterio del cirujano) y el R1 definitivo en el estudio AP ha resultado de - 0,040, lo que indica que existe poco grado de correlación entre una y otra variable, aunque estas diferencias no son significativas ($p = 0,356$).

Se han identificado 21 casos de satelitosis (4,4%).

En cuanto al análisis de los hallazgos en el tumor tras la QT preoperatoria, cabe resaltar que la estandarización del informe de AP con el estudio de todas las variables correspondientes, se implementó en el grupo de trabajo en el último periodo de la serie (a finales del año 2013) y por ello disponemos de datos limitados y heterogéneos.

El porcentaje medio de necrosis en la metástasis tras tratamiento fue de $33,7 \pm 34,9\%$. Los hallazgos en relación con la fibrosis y la celularidad tumoral viable (CTV) se detallan en las Tablas 10 y 11.

Fibrosis			
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
No	13	2,6	39,4
Leve	10	2,0	30,3
Moderada	6	1,2	18,2
Extensa	4	0,8	12,1
No descrito	460	93,3	
Total	493	100	

Tabla 10. Frecuencia y porcentaje de los distintos grados de fibrosis en el estudio anatomopatológico.

En 18 pacientes de los 310 pacientes que han recibido QT preoperatoria, se ha evidenciado ausencia de CTV en el estudio AP de la pieza de resección, por lo que la tasa de respuesta patológica completa (RPC) en la serie es del 5,8%.

Celularidad tumoral viable			
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
0%	18	3,7	34,0
1-10%	7	1,4	13,2
11-50%	8	1,6	15,1
>50%	20	4,1	37,7
No descrito	440	89,2	
Total	493	100	

Tabla 11. Frecuencia y porcentaje de los distintos grados de celularidad tumoral viable según la clasificación propuesta por ML. Gómez Dorronsoro et al¹⁵⁸.

La descripción de los daños en el parénquima hepático no tumoral secundarios a los quimioterápicos no está disponible en la mayoría de informes. La esteatosis aparece descrita en 33 informes, presentando algún grado de la misma en 31 casos (93,9%) (Tabla 12).

Esteatosis			
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
Ausente	2	0,4	6,1
<33%	18	3,7	54,5
33-66%	9	1,8	27,3
>66%	4	0,8	12,1
No descrita	460	93,3	
Total	493	100	

Tabla 12. Frecuencia y porcentaje de los distintos grados de esteatosis en el estudio anatomopatológico.

En 27 casos se hizo alguna referencia a la dilatación sinusoidal, estando este hallazgo presente en 25 pacientes (92,6%) (Tabla 13).

Dilatación sinusoidal			
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
Ausente	2	0,4	7,4
Presente	25	5,1	92,6
No descrita	466	94,5	
Total	493	100	

Tabla 13. Frecuencia y porcentaje de la presencia o ausencia de dilatación sinusoidal en el estudio anatomopatológico.

En 8 de los 10 casos en los que se hace referencia explícita a la hepatitis, se ha objetivado algún grado de la misma (80%) (Tabla 14).

Hepatitis			
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
Ausente	2	0,4	20,0
Grado 1/4	3	0,6	30,0
Grado 2/4	2	0,4	20,0
Grado 3/4	3	0,6	30,0
No descrita	483	98,0	
Total	493	100	

Tabla 14. Frecuencia y porcentaje de los distintos grados de hepatitis en el estudio anatomopatológico.

Por último, en 2 casos de los 15 (13,3%) en los que se informa sobre la presencia o ausencia de síndrome de obstrucción sinusoidal (SOS), se ha detectado este hallazgo (Tabla 15).

Síndrome de obstrucción sinusoidal			
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
Ausente	13	2,6	86,7
Presente	2	0,4	13,3
No descrito	478	97,0	
Total	493	100	

Tabla 15. Frecuencia y porcentaje de la presencia o ausencia de síndrome de obstrucción sinusoidal en el estudio anatomopatológico.

4.1.5. Análisis de las variables postoperatorias.

La estancia postoperatoria media fue de $6,8 \pm 5$ días.

110 pacientes requirieron transfusión postoperatoria (22,3%). Se transfundieron una media de $1,4 \pm 2$ UCH y $3,1 \pm 3,1$ bolsas de PFC.

122 pacientes (24,7%) presentaron alguna o varias de las siguientes complicaciones postoperatorias:

- 77 casos (16,3%) con complicación hepática, siendo la más frecuente la insuficiencia hepática (N = 47; 9,7%), seguida de la fístula biliar (N = 24; 4,9%).
- 58 casos (12,3%) con complicaciones derivadas de la laparotomía, siendo la complicación más frecuente el absceso intrabdominal (N = 18; 3,8%), seguida de la infección de la herida quirúrgica (N = 11; 2,3%).
- 42 casos (8,9%) con complicaciones generales, siendo el derrame pleural la complicación más frecuente (N = 8; 1,7%).

En la Tabla 16 se detallan las diferentes complicaciones acontecidas y su manejo, según la clasificación de Clavien-Dindo.

	Clasificación de Clavien-Dindo	Frecuencia	Porcentaje
Menores	I	15	8,5
	II	106	59,9
Mayores	IIIa	22	12,4
	IIIb	17	9,6
	IVa	9	5,1
	IVb	1	0,6
	V	7	3,9
Total		177	100,0

Tabla 16. Distribución de las complicaciones según la Clasificación de Clavien-Dindo.

La mortalidad en la serie ha sido de 7 pacientes (1,4%). Las causas de mortalidad fueron: 6 casos por insuficiencia hepática y 1 caso de insuficiencia renal, que desencadenó el fracaso multiorgánico en el paciente.

De los 493 pacientes analizados, 396 han recibido quimioterapia adyuvante (80,3%). En las Figuras 35 y 36 se muestran los quimioterápicos más empleados en la serie tanto en primera como segunda línea de tratamiento adyuvante, observándose que en primera línea, al igual que ocurre en neoadyuvancia, los esquemas más empleados son aquellos basados en oxaliplatino; mientras que en segunda línea hay más heterogeneidad en el empleo de uno u otro esquema. En la Figura 13 se detallan los anticuerpos monoclonales utilizados en adyuvancia, volviendo a ser el bevacizumab el más frecuentemente empleado.

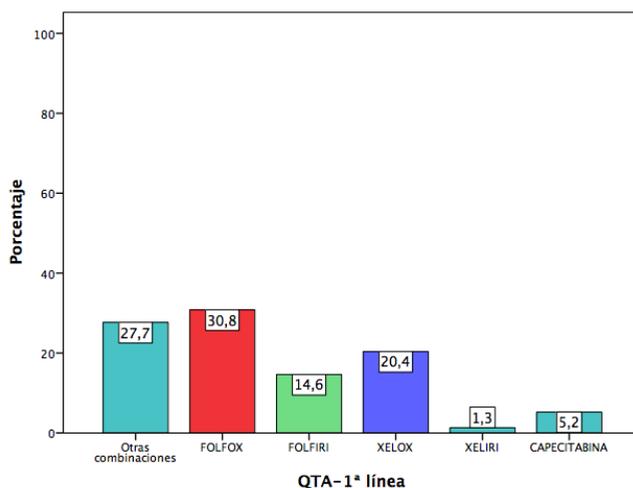


Figura 35. Frecuencia de administración de quimioterápicos en 1ª línea de adyuvancia.

4.1.6. Análisis de las variables de seguimiento y supervivencia.

4.1.6.1. Recidiva hepática y extrahepática de la serie.

La mediana de seguimiento de la serie es de 52,7 meses (12-59,8).

En la fecha de cierre del estudio, el estado de los pacientes era el siguiente: 159 casos (32,3%) se encontraban libres de enfermedad, 38 (7,7%) permanecían vivos con enfermedad, 235 (47,7%) habían fallecido por enfermedad, 26 (5,3%) habían muerto por otras causas y 35 (7,1%) se consideraban perdidos en el seguimiento a largo plazo (Figura 38).

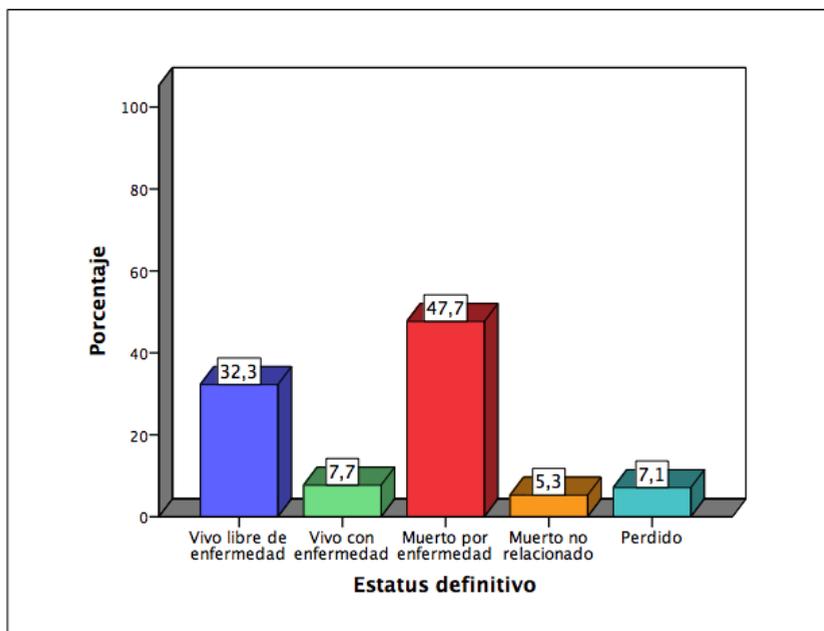


Figura 38. Estado de los pacientes a fecha de su última revisión en Consultas Externas.

168 pacientes (34,1%) no habían presentado recidiva en el seguimiento, frente a 91 casos (18,5%) con recidiva hepática y extrahepática, 87 casos (17,6%) con recidiva exclusivamente hepática, 127 casos (25,8%) con recidiva únicamente extrahepática y 20 casos (4,1%) con recidiva, pero en los que se desconoce con exactitud la localización de la misma, por tratarse de pacientes seguidos en otros centros y de los que se dispone de información incompleta.

La localización más frecuente de la recidiva extrahepática fue en pulmón en más de la mitad de los casos, representando el 67,4% del total de recidivas extrahepáticas (N = 218 pacientes, teniendo en cuenta recidivas extrahepáticas y hepáticas + extrahepáticas) (Tabla 17).

Localización de la recidiva extrahepática		
	Frecuencia	Porcentaje
Pulmón	147	67,4
Peritoneo	11	5,1
Hueso	4	1,8
Cerebro	5	2,3
Colorrectal	6	2,8
Ganglionar	28	12,8
Locorregional	7	3,2
Otras	10	4,6
Total	218	100

Tabla 17. Localización de la recidiva extrahepática.

El tratamiento más frecuente de la recidiva hepática global (N = 178, teniendo en cuenta recidivas hepáticas y hepáticas + extrahepáticas) ha sido la administración de QT en 82 casos (46,1%), seguido de resección quirúrgica en 60 pacientes (33,7%).

El tratamiento más comúnmente empleado en los casos de recidiva extrahepática ha sido la QT (118 pacientes, 54,1%).

En cuanto a la localización de segundas y terceras recidivas, éstas son mucho más heterogéneas aunque predomina la localización extrahepática (22 casos de localización extrahepática y 10 casos de recidiva hepática). El tratamiento realizado fue la QT paliativa en el 65% de los casos con segundas recidivas y en el 100% de los casos con terceras recidivas (tanto hepáticas como extrahepáticas).

Al analizar la localización de la recidiva (hepática, extrahepática y ambas) en los pacientes con margen de resección libre o ≥ 1 mm, se objetiva que 108 pacientes (25,6%) presentaron recidiva extrahepática, 69 pacientes presentaron recidiva hepática (16,4%) y 76 pacientes (18%), recidiva hepática y extrahepática. Al analizar la localización de la recidiva en los pacientes con margen afecto o < 1 mm, se ha evidenciado que la localización más frecuente de la misma es igualmente extrahepática, 19 pacientes (26,8%); seguida de la recidiva hepática, 18 pacientes (25,4%) y la recidiva combinada hepática y extrahepática, 15 pacientes (21,1%). (Tabla 18).

	Margen R0		Margen R1	
	Frecuencia	Porcentaje (%)	Frecuencia	Porcentaje (%)
No recidiva	149	35,3	19	26,8
Recidiva hepática + extrahepática	76	18,0	15	21,1
Recidiva hepática	69	16,4	18	25,4
Recidiva extrahepática	108	25,6	19	26,8
Desconocido	20	4,7	0	0
Total	422	100	71	100

Tabla 18. Localización de la recidiva en función del margen de resección.

4.1.6.2. Supervivencia global y libre de enfermedad de la serie.

La mediana de SG en la serie es de 60,7 meses (52,4 - 68,9).

La mediana de SLE (hasta la primera recidiva) es de 29,6 meses (20,6 - 38,5).

En los pacientes que reciben tratamiento de la recidiva y vuelven a quedar libres de enfermedad durante un periodo de tiempo, la mediana de SLE “actual” (SLEA) es de 34,4 meses (25 - 43,7).

En la Tabla 19 se detallan los datos por años de supervivencia global, supervivencia libre de enfermedad y supervivencia libre de enfermedad tras recidiva tras tratamiento de la recidiva.

Tiempo (años)	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Supervivencia global (%)	93	83	67	58	51	43	36	35	30	28
Supervivencia libre de enfermedad (%)	69	55	46	43	41	37	34	34	32	30
Supervivencia libre de enfermedad tras tratamiento de recidiva (%)	71	58	49	45	42	39	34	34	31	29

Tabla 19. Datos anuales de supervivencia global, libre de enfermedad y libre de enfermedad tras tratamiento de la recidiva.

En las Figuras 39, 40 y 41 se muestran las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier.

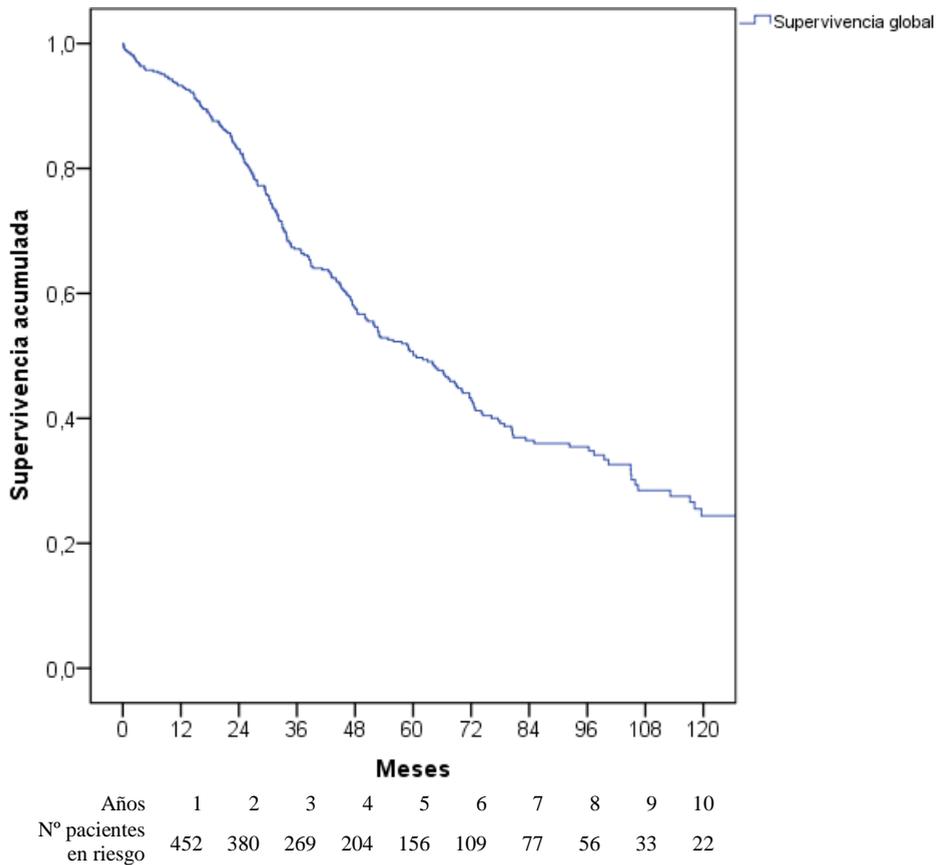
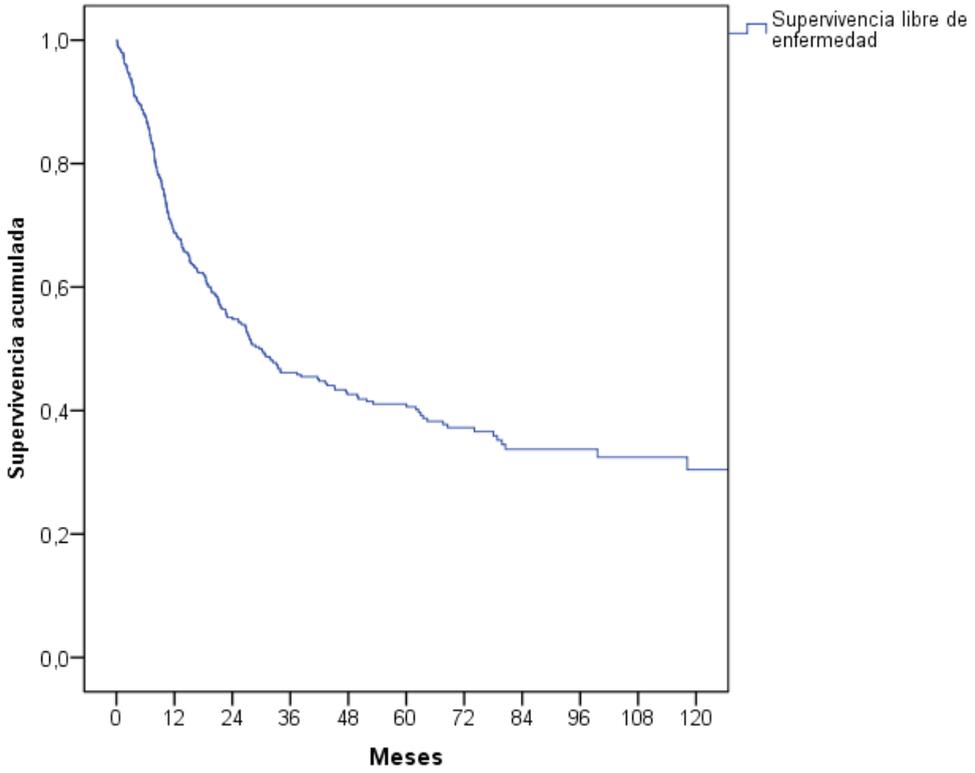


Figura 39. Curva de supervivencia global de la serie.



Años	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Nº pacientes en riesgo	301	199	139	113	97	65	42	30	20	14

Figura 40. Curva de supervivencia libre de enfermedad de la serie.

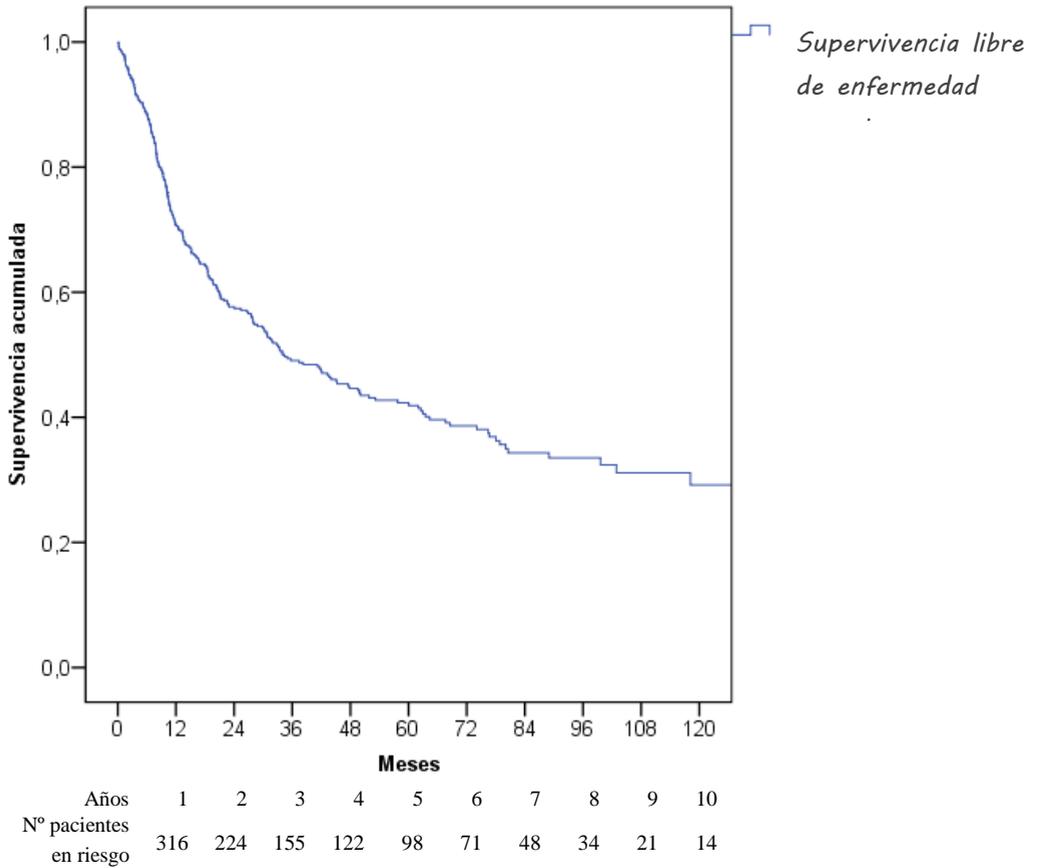


Figura 41. Curva de supervivencia libre de enfermedad actual de la serie.

4.2. Análisis de supervivencia

4.2.1. Relación del margen de resección con la SG y SLE de los pacientes con MHCCR.

A) Categorización de los pacientes según el margen de resección (con punto de corte en 1 mm).

La mediana de SG en los pacientes con MHCCR sometidos a resección quirúrgica con margen afecto (< 1 mm) fue de 52,8 meses (32,6 - 72,9); mientras que la SG en los pacientes intervenidos con margen libre (≥ 1 mm) fue de 63 meses (53,5 - 72,4). Estos valores no han resultado estadísticamente significativos ($X^2 = 1,374$; gl = 1; p = 0,241). Figura 42.

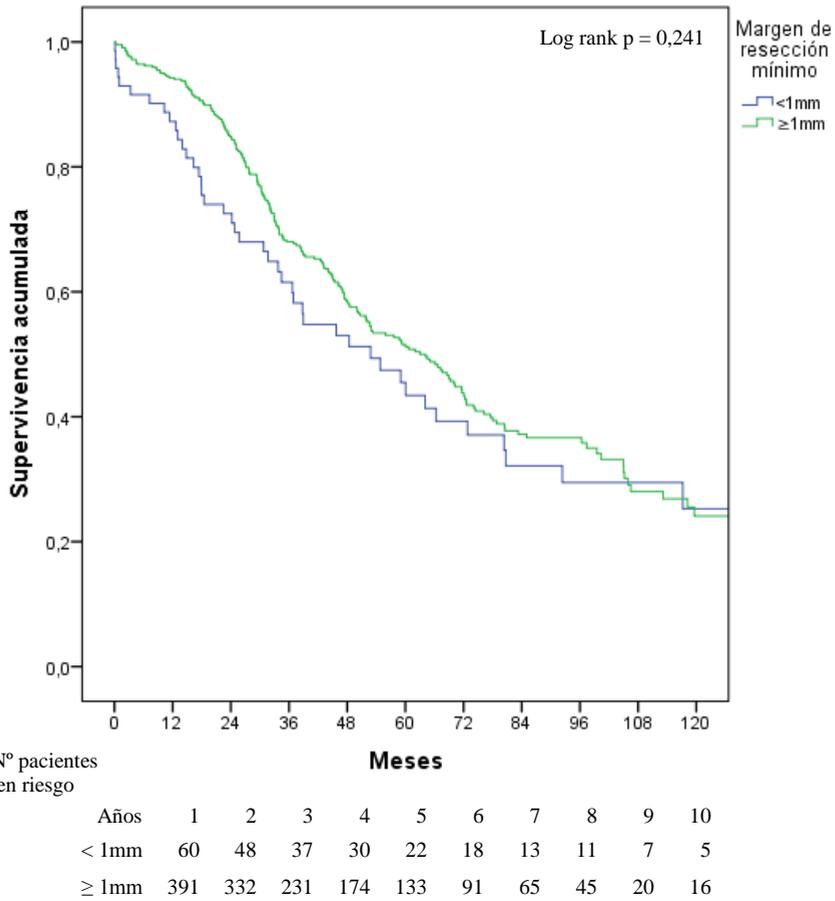


Figura 42. Curva de supervivencia global en función del margen de resección (con punto de corte: 1 mm).

Sin embargo, la SLE sí ha resultado significativamente menor entre los pacientes con márgenes afectos, con una mediana de 18,9 meses (12,6 - 25,2), frente a la de 33,3 meses (22,6 - 43,9) de los pacientes con márgenes libres ($\chi^2 = 6,075$; gl = 1; p = 0,014). Figura 43.

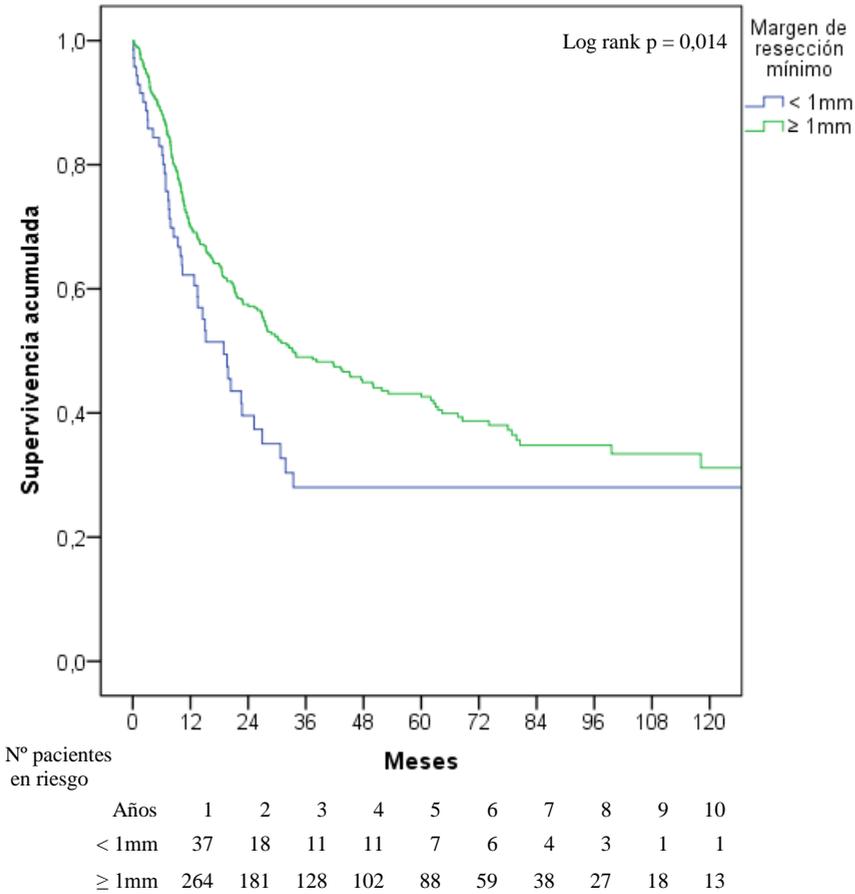


Figura 43. Curva de supervivencia libre de enfermedad en función del margen de resección (con punto de corte: 1 mm).

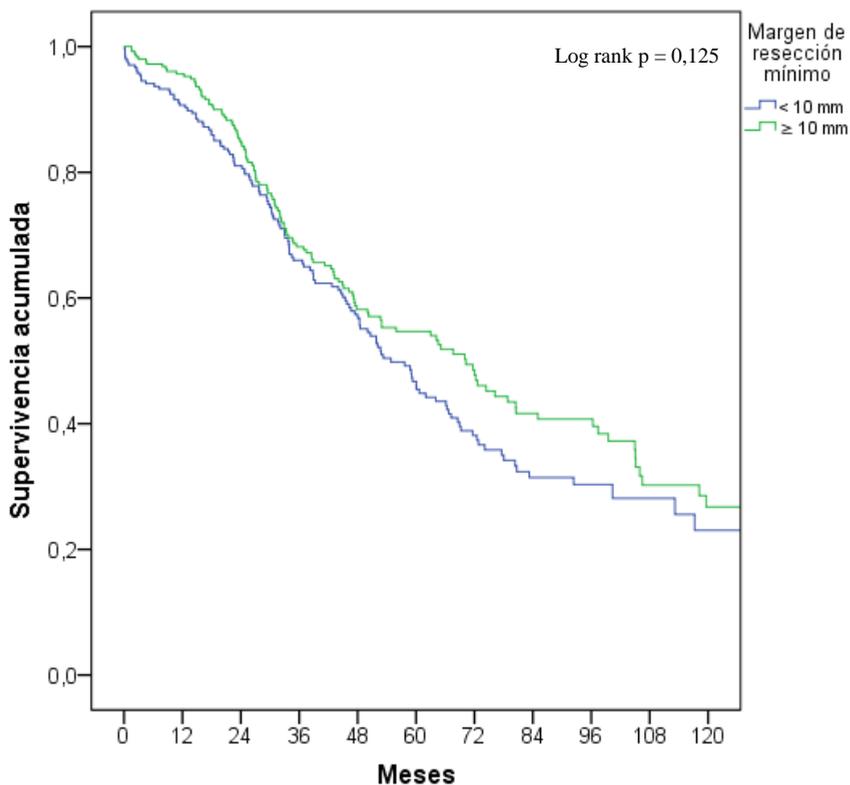
En la Tabla 20 se muestra la tasa anual y la mediana de SG y SLE de los pacientes de la serie, en función del tamaño del margen de resección, con punto de corte en 1 mm.

Tiempo (años)		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Mediana y Rango (meses)
		SG (%)	< 1 mm	87	73	62	51	45	43	25	25	
	≥ 1 mm	94	85	68	59	51	44	37	37	27	24	63 (53,5 - 72,4)
SLE (%)	< 1 mm	62	40	28	28	28	28	28	28	28	28	18,9 (12,6 - 25,2)
	≥ 1 mm	70	58	49	45	43	39	35	35	33	31	33,3 (22,6 - 43,9)

Tabla 20. Supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad en función del margen de resección (con punto de corte: 1 mm).

B) Categorización de los pacientes según el margen de resección (con punto de corte en 10 mm).

Los resultados de SG, comparando los dos grupos de pacientes con margen de resección < 10 mm y ≥ 10 mm, no han presentado diferencias estadísticamente significativas ($\chi^2 = 2,352$; gl = 1; p = 0,125). Figura 44.

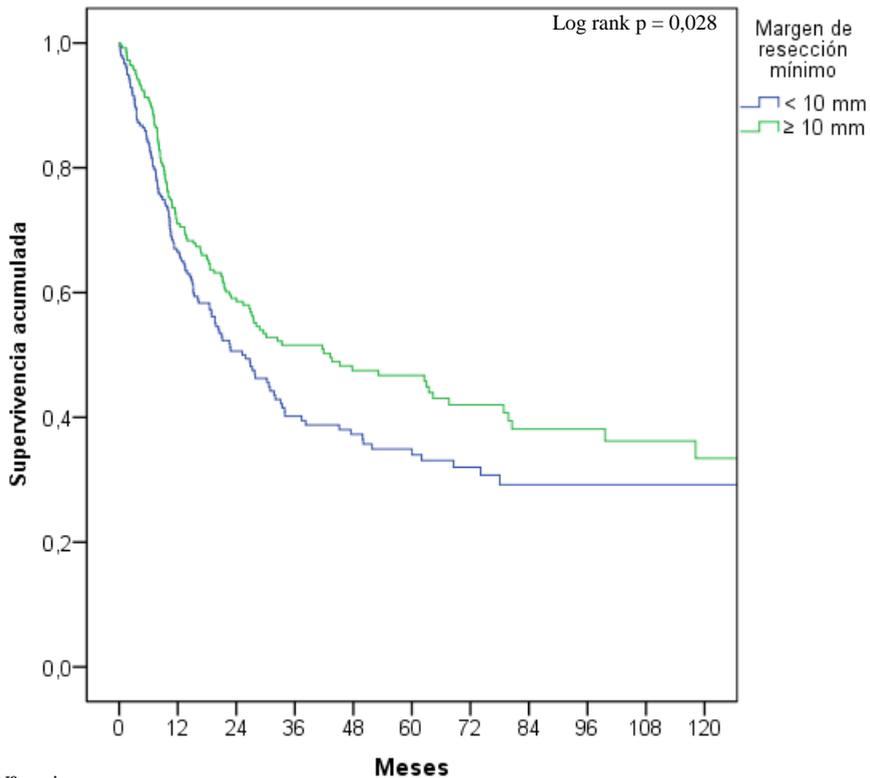


Nº pacientes en riesgo

Años	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
< 10mm	212	179	128	101	74	51	33	21	12	12
≥ 10 mm	240	201	141	103	82	58	46	35	35	14

Figura 44. Curvas de supervivencia global en función del margen de resección (con punto de corte: 10 mm).

Sin embargo, los resultados para la SLE si han demostrado diferencias estadísticamente significativas, siendo la mediana de SLE para los pacientes con margen ≥ 10 mm de 43,2 meses (19,5 - 66,9) frente a los 25,9 meses (18,4 - 33,4) de los pacientes con margen < 10 mm ($\chi^2 = 4,855$; gl = 1; p = 0,028). Figura 45.



Nº pacientes en riesgo

Años	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
< 10mm	138	86	57	49	38	28	13	8	4	3
≥ 10 mm	163	114	82	64	54	37	29	21	15	12

Figura 45. Curvas de supervivencia libre de enfermedad en función del margen de resección (con punto de corte: 10 mm).

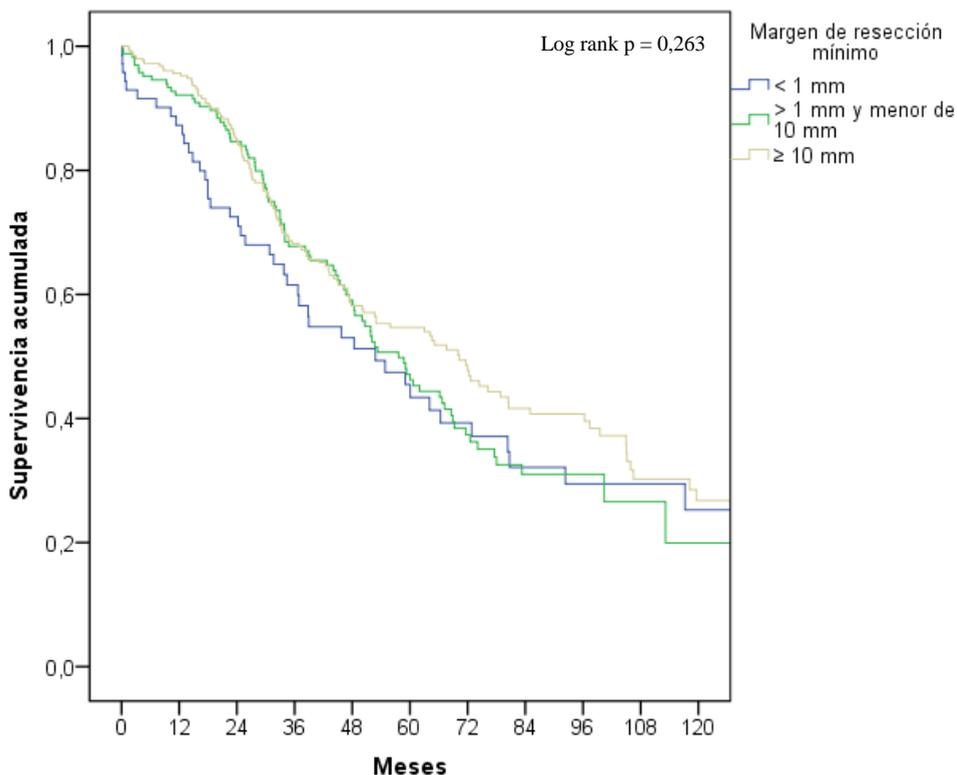
En la Tabla 21 se muestra la tasa anual y la mediana de SG y SLE de los pacientes de la serie, en función del tamaño del margen de resección, con punto de corte en 10 mm.

Tiempo (años)	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Mediana y Rango (IC 95%) (meses)	
SG (%)	< 10 mm	91	81	66	57	47	38	31	30	28	23	54,8 (46,5 - 63,1)
	≥ 10 mm	96	85	68	58	55	49	42	41	41	27	70,2 (54,9 - 85,4)
SLE (%)	< 10 mm	67	59	40	37	35	32	29	29	29	29	25,9 (18,4 - 33,4)
	≥ 10 mm	71	59	52	47	47	42	38	38	36	33	43,2 (19,5 - 66,9)

Tabla 21. Supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad en función del margen de resección (con punto de corte: 10 mm).

C) Categorización de los pacientes según el margen de resección en 3 grupos: margen ≥ 10 mm, margen 1-9mm y < 1 mm.

Categorizando los márgenes de resección en tres grupos < 1 mm, 1-9 mm y ≥ 10 mm, observamos que las diferencias no son estadísticamente significativas entre sí en cuanto a la SG ($\chi^2 = 2,668$; gl = 2; p = 0,263). Figura 46.



Nº pacientes en riesgo

Años	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
< 1mm	60	48	37	30	23	18	13	11	7	5
1-9mm	152	131	91	71	52	32	19	10	5	2
≥ 10 mm	60	48	37	30	22	18	12	11	7	5

Figura 46. Curvas de supervivencia global en función del margen de resección (< 1 mm, 1-9 mm y ≥ 10 mm).

Sin embargo, sí han resultado estadísticamente significativas las diferencias en los resultados respecto a la SLE comparando estos tres grupos ($\chi^2 = 7,820$; $gl = 2$; $p = 0,020$). Figura 47.

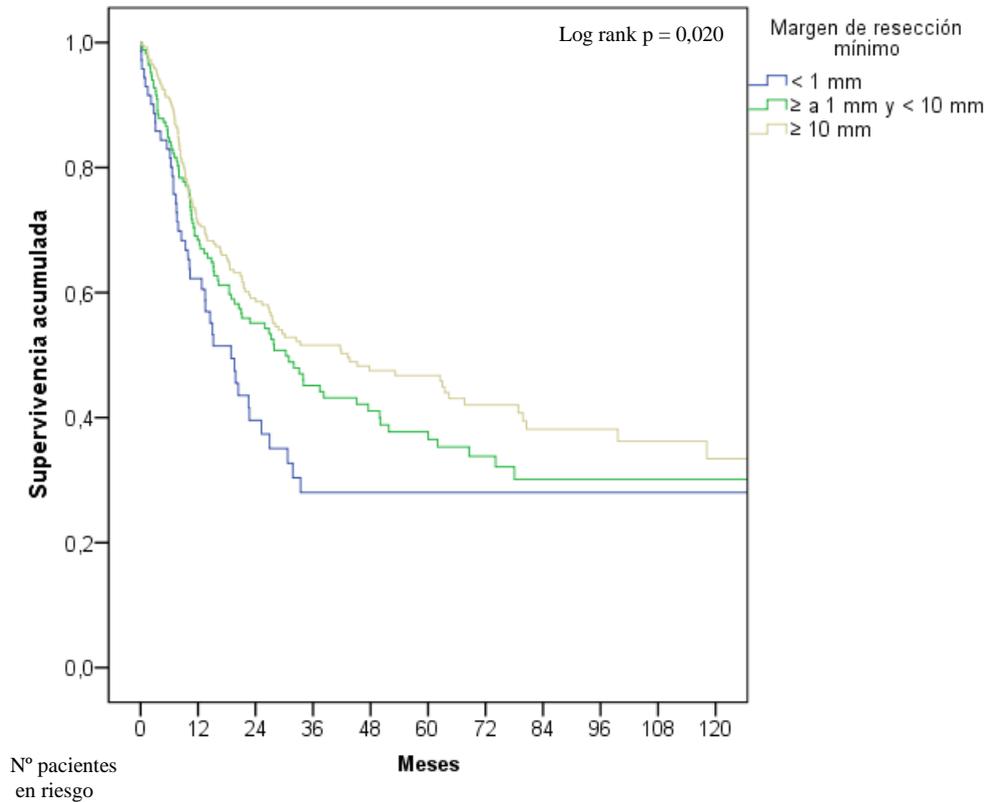


Figura 47. Curvas de supervivencia libre de enfermedad en función del margen de resección (< 1mm, 1-9 mm y ≥ 10 mm).

En la Tabla 22 se muestra la tasa anual y la mediana de SG y SLE de los pacientes de la serie, en función del tamaño del margen de resección categorizados los pacientes en 3 grupos: < 1mm, 1-9 mm y \geq 10 mm.

Se evidencia un importante aumento de la mediana de SLE entre los subgrupos conforme aumenta la amplitud del margen de resección: 18,9 meses (12,6 - 25,2) en los pacientes con margen de resección < 1 mm, 30,3 meses (19,3 - 41,4) en los pacientes con margen de resección entre 1 y 9 mm y 43,2 meses (19,5 - 66,9) en los pacientes con margen \geq 10 mm.

Tiempo (años)	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Mediana y Rango (IC 95%) (meses)
SG (%)											
< 1 mm	87	73	62	53	45	39	32	29	29	29	52,8 (32,6 - 72,9)
1-9 mm	92	85	68	59	47	37	31	31	27	20	57,6 (48,6 - 66,6)
\geq 10 mm	89	73	62	53	45	39	32	29	29	25	70,2 (54,9 - 85,4)
SLE (%)											
< 1 mm	62	40	28	28	28	28	28	28	28	28	18,9 (12,6 - 25,2)
1-9 mm	68	55	45	41	38	34	30	30	30	30	30,3 (19,3 - 41,4)
\geq 10 mm	71	59	52	47	47	42	38	38	36	33	43,2 (19,5 - 66,9)

Tabla 22. Supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad en función del margen de resección (< 1mm, 1-9 mm y \geq 10 mm).

D) Relación de los factores clásicos de mal pronóstico con la SG y SLE en función del margen de resección.

Se han comparado los valores de SG y SLE en relación a los factores clásicos de mal pronóstico y los resultados obtenidos estratificados según el margen de resección (Tabla 23 y 24).

Se han considerado como factores clásicos de mal pronóstico los demostrados en las series de B. Nordlinger, Y. Fong y M. Rees³⁴⁻³⁶:

- Edad \geq 60 años.
- Estadio del tumor primario: extensión dentro de la serosa (T) y ganglios afectos (N).
- Tumor primario pobremente diferenciado.
- Intervalo entre el tumor primario y las metástasis $<$ 12 meses.
- CEA $>$ 60 ng/ml.
- N° metástasis $>$ 1.
- Tamaño de la metástasis mayor $>$ 5cm.
- Presencia de enfermedad extrahepática.

Variable analizada categorizada		Nº total	Nº de eventos	Censurado N	Porcentaje	Supervivencia (meses) Mediana y Rango (IC 95%)	p	Margen de resección (mm) (Media ± D.E.)
Edad (años)	≤ 60	180	99	81	45,0%	60,1 (45,3 - 74,8)	0,904	8,3 ± 7,8
	> 60	313	162	151	48,2%	60,6 (50,7 - 70,6)		8,1 ± 10
Tumor primario (Estadio T)	< T4	377	201	176	46,7%	60,6 (51,8 - 69,5)	0,449	7,7 ± 7,2
	T4	96	51	45	46,9%	48,5 (20,2 - 76,8)		10,2 ± 15
Tumor primario (Estadio N)	N = 0	4	2	2	50,0%	31,2 (51,4 - 69,3)	0,877	7,5 ± 8,6
	N ≥ 1	397	215	182	45,8%	60,6 (51,6 - 69,7)		5,2 ± 5,5
Tumor primario (Grado de diferenciación)	ADC (bien y moderado)	444	236	208	46,8%	62 (52,8 - 71,2)	0,260	7,8 ± 8,3
	ADC (pobre y mucinoso)	35	20	15	42,9%	52,7 (29,1 - 76,3)		8,2 ± 5,3
Intervalo tumor - metástasis	< 12 meses	337	183	154	45,7%	52,9 (43,2 - 62,6)	0,071	8,1 ± 9,1
	≥ 12 meses	152	78	74	48,7%	68,9 (53,6 - 84,2)		8,3 ± 9,8
CEA (ng/ml)	≤ 60	368	196	172	46,7%	60,1 (49,9 - 70,1)	0,146	8,5 ± 10
	> 60	62	40	22	35,5%	47,4 (25,7 - 69,1)		5,7 ± 4,5
Nº metástasis (estudio preoperatorio)	= 1	224	116	108	48,2%	65,1 (52,5 - 77,7)	0,687	8,9 ± 10,7
	> 1	179	89	90	50,3%	60,1 (45,6 - 74,5)		7,4 ± 8,4
Tamaño metástasis mayor (estudio preoperatorio)	≤ 5 cm	318	154	164	51,6%	64,5 (54,6 - 74,4)	0,030	1,5 ± 0,5
	> 5cm	46	29	17	37,0%	45,4 (24,1 - 66,7)		1,5 ± 0,5
Enfermedad extrahepática (al diagnóstico)	No	453	243	210	46,4%	62 (53,2 - 70,7)	0,197	8,3 ± 9,4
	Sí	40	18	22	55,0%	50,1 (21,7 - 78,3)		6,2 ± 7

Tabla 23. Supervivencia global y margen de resección en función de los factores clásicos de mal pronóstico. CEA: antígeno carcinoembrionario. ADC: adenocarcinoma.

Variable analizada categorizada		Nº total	Nº de eventos	Censurado N	Porcentaje	Supervivencia (meses) Mediana y Rango (IC 95%)	p	Margen de resección (mm) (Media ± D.E.)
Edad (años)	≤ 60	180	99	81	45,0%	27,4 (18,2 - 36,7)	0,791	8,3 ± 7,8
	> 60	313	162	151	48,2%	31,7 (19,4 - 44,1)		8,1 ± 10
Tumor primario (Estadio T)	< T4	377	201	176	46,7%	30,7 (20,8 - 40,5)	0,445	7,7 ± 7,2
	T4	96	51	45	46,9%	25,2 (14,8 - 35,6)		10,2 ± 15
Tumor primario (Estadio N)	N = 0	4	2	2	50,0%	29,6 (18,7 - 39,6)	0,805	7,5 ± 8,6
	N ≥ 1	397	215	182	45,8%	29,5 (19,6 - 39,5)		5,2 ± 5,5
Tumor primario (Grado de diferenciación)	ADC (bien y moderado)	444	236	208	46,8%	30,1 (20,8 - 39,4)	0,354	7,8 ± 8,3
	ADC (pobre y mucinoso)	35	20	15	42,9%	27,1 (9,6 - 44,6)		8,2 ± 5,3
Intervalo tumor - metástasis	< 12 meses	337	183	154	45,7%	27,2 (21,2 - 33,2)	0,058	8,1 ± 9,1
	≥ 12 meses	152	78	74	48,7%	37,4 (9,1 - 65,7)		8,3 ± 9,8
CEA (ng/ml)	≤ 60	368	196	172	46,7%	28,1 (20,3 - 35,8)	0,041	8,5 ± 10
	> 60	62	40	22	35,5%	15 (6,1 - 23,8)		5,7 ± 4,5
Nº metástasis (estudio preoperatorio)	= 1	224	116	108	48,2%	32,4 (14,6 - 50,3)	0,439	8,9 ± 10,7
	> 1	179	89	90	50,3%	31,7 (22,9 - 40,6)		7,4 ± 8,4
Tamaño metástasis mayor (estudio preoperatorio)	≤ 5 cm	318	154	164	51,6%	33,9 (20,5 - 47,3)	0,032	1,5 ± 0,5
	> 5cm	46	29	17	37,0%	15,2 (7,7 - 22,7)		1,5 ± 0,5
Enfermedad extrahepática (al diagnóstico)	No	453	243	210	46,4%	30,1 (20,8 - 39,4)	0,927	8,3 ± 9,4
	Sí	40	18	22	55,0%	25,9 (0 - 53,1)		6,2 ± 7

Tabla 24. Supervivencia libre de enfermedad y margen de resección en función de los factores clásicos de mal pronóstico. CEA: antígeno carcinoembrionario. ADC: adenocarcinoma.

Se puede observar que, en general, los márgenes de resección son menores en los casos en el grupo de pacientes en los que están presentes los citados factores de mal pronóstico, a excepción del grupo con estadio tumoral T4 del primario (frente al grupo con T de menor grado) y del grupo con ADC del tumor primario bien y moderadamente diferenciados (frente al grupo con tumores pobremente diferenciados y mucinosos).

No obstante, en nuestra serie sólo hay dos factores de mal pronóstico que resultan significativos para la SG y SLE, el tamaño de la metástasis mayor evidenciado en las pruebas de imagen preoperatorias ($p = 0,030$ y $p = 0,032$ respectivamente) y el valor de CEA > 60 ng/ml únicamente en la SLE ($p = 0,041$). El resto de factores no presentan diferencias significativas en SG y SLE al categorizar a los pacientes de la serie.

E) Relación del tipo de resección hepática realizada con el margen de resección.

En la determinación de la relación entre el tipo de técnica quirúrgica (resección mayor y menor) y el margen de resección obtenido, observamos que no existen diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,928$).

Sin embargo, sí resultan estadísticamente significativas las diferencias halladas entre el margen de resección de las resecciones anatómicas frente a las limitadas ($p = 0,026$). Lo mismo ocurre con las diferencias observadas en el margen de resección en función de la complejidad de la técnica quirúrgica ($p = 0,019$). Teniendo en cuenta como cirugía compleja aquella que implica todas las resecciones hepáticas mayores y las cirugías en dos tiempos (con EPP o ligadura portal intraoperatoria).

Así pues, objetivamos que en los grupos de pacientes en el que se ha realizado resección menor, resección limitada o resección quirúrgicas compleja, los valores del margen de resección son menores frente a los grupos en los que se han llevado a cabo resecciones hepáticas mayores, anatómicas o empleando técnicas quirúrgicas más sencillas. Tabla 25.

Tipos de resección	Márgenes de resección (mm) (Media \pm D.E.)	p
Resección menor	7,7 \pm 0,5	0,928
Resección mayor	8,5 \pm 0,6	
Resección anatómica	9,6 \pm 0,7	0,026
Resección limitada	6,6 \pm 0,3	
Resección simple	8,2 \pm 0,4	0,019
Resección compleja	4,7 \pm 1,3	

Tabla 25. Margen de resección en función del tipo de resección hepática.

En el análisis de los porcentajes de resecciones R0 vs R1 en el estudio AP que conlleva cada técnica, se objetiva que existe una mayor tasa de resecciones R0 que de R1 en todas las técnicas quirúrgicas y estas diferencias son estadísticamente significativas ($p = 0,001$). Además, comprobamos que la realización de resecciones hepáticas limitadas y/o resecciones menores no incrementa la tasa de R1, que se sitúa en torno al 15% (14,4% para la serie global), a excepción de las resecciones complejas en las que la tasa de R1 es del 33,3%. Tabla 26.

Tipos de resección	R1 / R0		p
Resección menor	R1	15,4 %	0,001
	R0	84,6 %	
Resección mayor	R1	13,3 %	0,001
	R0	86,7 %	
Resección anatómica	R1	14,0 %	0,001
	R0	86,0 %	
Resección limitada	R1	14,5 %	0,001
	R0	85,5 %	
Resección simple	R1	13,7 %	0,001
	R0	86,3 %	
Resección compleja	R1	33,3 %	0,001
	R0	66,7 %	

Tabla 26. Porcentaje de R1/R0 en función del tipo de resección hepática.

4.2.2. Relación del margen de resección con la SG y SLE en función de haber recibido QT preoperatoria.

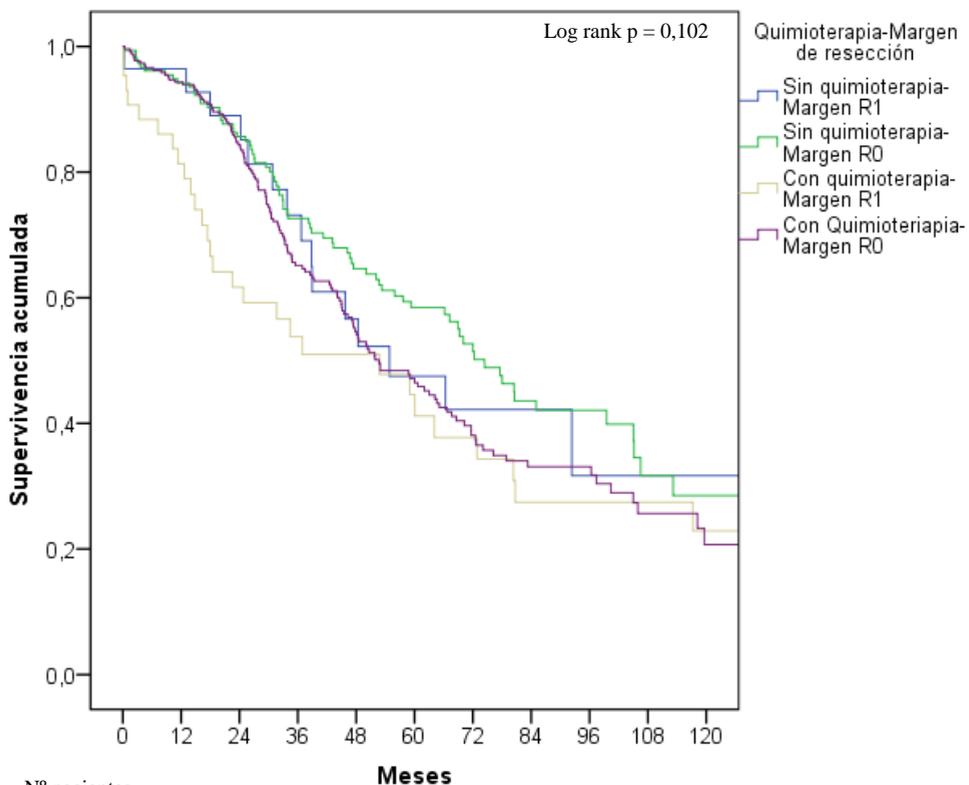
El valor medio del margen de resección de los pacientes que no recibieron QT neoadyuvante (N = 183) fue de $8,1 \pm 0,6$ mm y el valor medio del margen de resección del grupo de pacientes que recibieron QT neoadyuvante (N = 310) fue de $8,1 \pm 0,5$ mm. Objetivándose en esta serie la ausencia de relación de la QT neoadyuvante sobre la amplitud del margen de resección ($p = 0,897$).

4.2.2.1. Relación de la QT preoperatoria con la SG y SLE al estratificar a los pacientes según el margen de resección.

Al comparar los pacientes que han recibido o no QT neoadyuvante y posteriormente han sido intervenidos con diferentes márgenes de resección (afecto vs libre), se ha detectado la ausencia de diferencias significativas en los resultados de SG entre los cuatro grupos establecidos ($X^2 = 6,215$; gl = 3; $p = 0,102$). Figura 48.

Podemos identificar un grupo de mejor pronóstico, definido por los pacientes que no reciben QT preoperatoria y tienen margen de resección libre con una mediana de SG de 74,4 meses (63,7 - 85,1).

La SG de los 2 grupos que han llevado QT preoperatoria es prácticamente igual tanto si el margen de resección resulta afecto como libre tras su estudio AP [52,8 meses (16,9 - 88,6) vs 52,7 (42,7 - 62,6) respectivamente]. Tabla 27.



Nº pacientes en riesgo	Meses										
	Años	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Sin QT- Margen R1		26	23	18	13	9	7	5	3	1	1
Sin QT- Margen R0		145	128	97	77	60	42	29	20	11	8
Con QT- Margen R1		34	25	19	17	13	11	8	8	6	4
Con QT- Margen R0		246	204	135	97	74	49	36	25	15	8

Figura 48. Curva de supervivencia global en función de la quimioterapia preoperatoria y el margen de resección.

Sin embargo, al comparar la SLE entre los cuatro grupos, las diferencias en los resultados sí han sido estadísticamente significativas ($\chi^2 = 18,142$; $gl = 3$; $p = 0,001$). Figura 49.

En el análisis de la SLE el mejor pronóstico corresponde al grupo de pacientes que no ha llevado QT preoperatoria y en el que se ha conseguido un margen de resección libre; pero al comparar los 2 grupos que han llevado QT preoperatoria sí hay diferencias en la mediana de SLE para aquellos con margen libre vs afecto (más de 13 meses de SLE con margen de resección R0). Tabla 27.

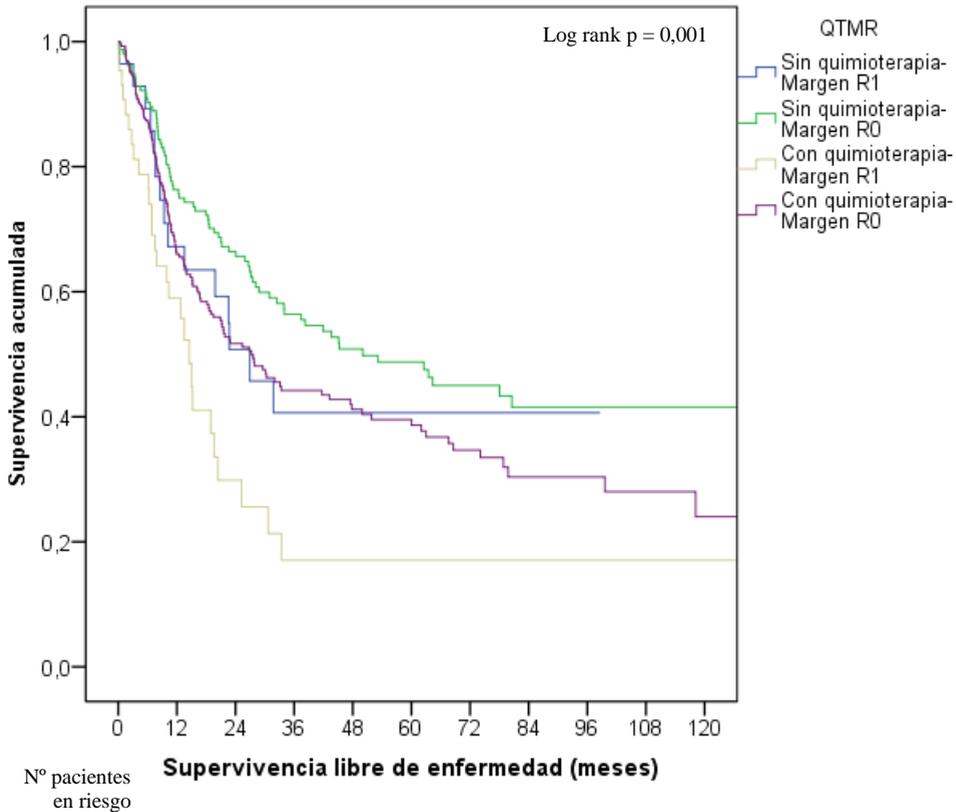


Figura 49. Curva de supervivencia libre de enfermedad en función de la quimioterapia preoperatoria y el margen de resección.

En la Tabla 27 se muestra la tasa anual y la mediana de SG y SLE de los pacientes de la serie, en función de la quimioterapia preoperatoria y el margen de resección.

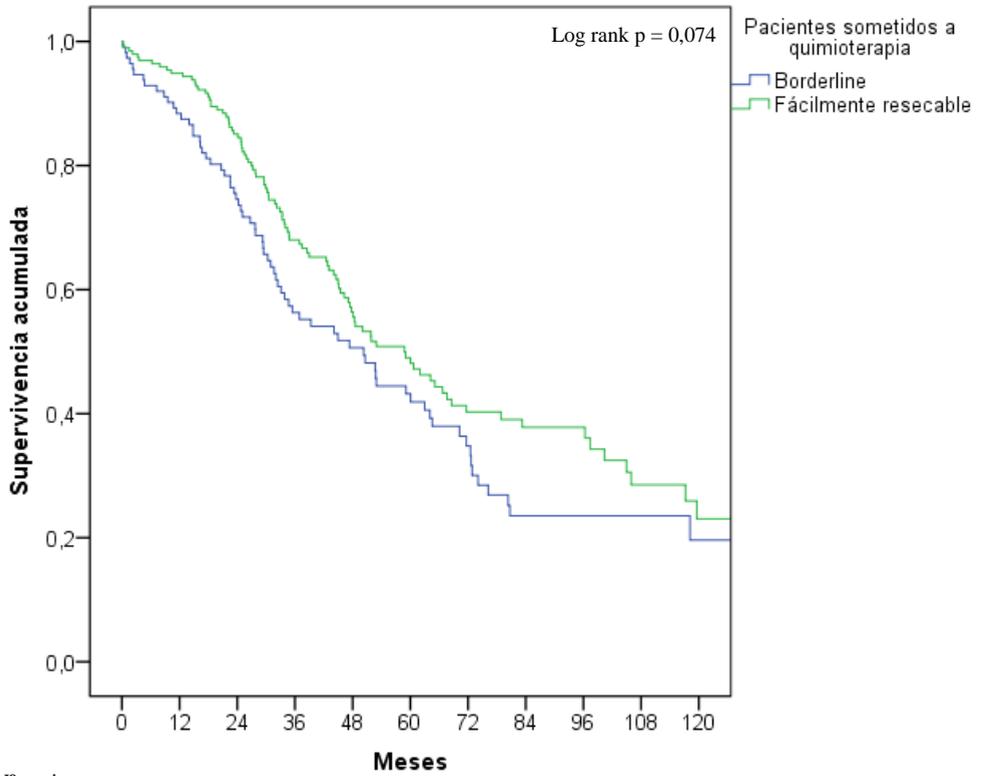
Tiempo (años)		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Mediana y Rango (IC 95%) (meses)	
SG (%)	No QT preoperatoria	R1	96	89	73	57	47	42	42	32	32	32	54,8 (26,1 - 83,5)
		R0	94	86	73	65	58	53	44	42	32	28	74,4 (63,7 - 85,1)
	Sí QT preoperatoria	R1	81	62	54	51	45	38	27	27	27	23	52,8 (16,9 - 88,6)
		R0	94	84	65	55	47	38	33	33	26	21	52,7 (42,7 - 62,6)
SLE (%)	No QT preoperatoria	R1	67	51	41	41	41	41	41	41	41	40	26,9 (14,3 - 39,1)
		R0	76	66	56	51	49	45	42	42	42	42	50,1 (27,7 - 72,3)
	Sí QT preoperatoria	R1	59	30	17	17	17	17	17	17	17	17	14,5 (11,2 - 17,9)
		R0	66	52	44	41	39	35	30	30	28	24	27,3 (19,6 - 34,9)

Tabla 27. Supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad en función de la quimioterapia preoperatoria y el margen de resección. SG: supervivencia global. SLE: supervivencia libre de enfermedad. QT: quimioterapia.

4.2.2.2. Relación de la QT preoperatoria con la SG y SLE al estratificar a los pacientes según su resecabilidad inicial.

Se analiza la SG y SLE de los pacientes sometidos a quimioterapia, categorizándolos en dos grupos: pacientes resecables de inicio y dudosamente resecables o *borderline*. Hemos considerado pacientes dudosamente resecables o *borderline* a los que han presentado cualquier causa que dificulte la resecabilidad preoperatoria (número de metástasis, tamaño, localización, etc), los que han sido sometidos a una cirugía en dos tiempos, los subsidiarios de EPP y aquellos que han recibido más de 6 ciclos de QT preoperatoria.

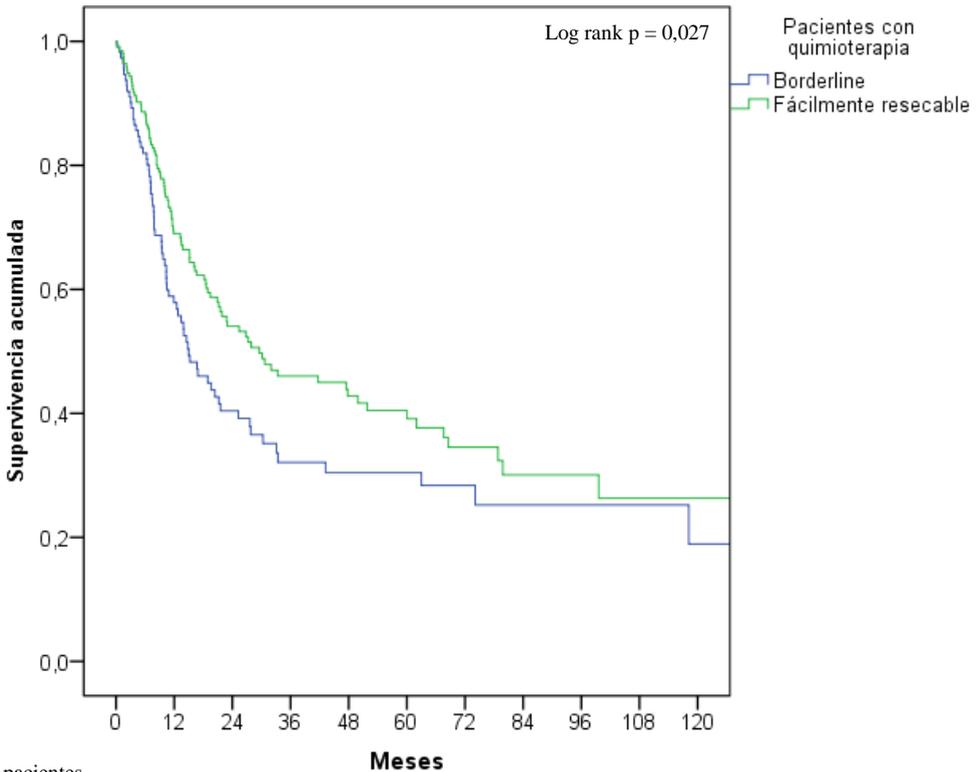
Así, los resultados obtenidos muestran que la SG es 8 meses superior en los pacientes resecables de inicio, respecto a los dudosamente resecables, aunque estas diferencias no resultaron significativas ($X^2 = 3,187$; gl = 1; p = 0,074). Figura 50.



Nº pacientes en riesgo											
Años		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Dudosamente resecables		98	78	53	42	33	22	14	10	7	4
Fácilmente resecables		182	151	101	72	54	38	30	23	14	8

Figura 50. Curva de supervivencia global de los pacientes sometidos a quimioterapia preoperatoria categorizados según su resecabilidad.

Respecto a la SLE estas diferencias en los valores de las medianas sí han resultado estadísticamente significativas, de forma que los pacientes resecables de inicio presentan una supervivencia 14 meses superior respecto a los dudosamente resecables ($\chi^2 = 4,877$; gl = 1; p = 0,027). Figura 51.



Nº pacientes en riesgo											
Años		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Dudosamente resecables		57	34	21	18	15	10	6	6	5	2
Fácilmente resecables		113	67	47	38	30	22	12	8	6	4

Figura 51. Curva de supervivencia libre de enfermedad de los pacientes sometidos a quimioterapia preoperatoria categorizados según su resecabilidad.

En la Tabla 28 se muestra la tasa anual y la mediana de SG y SLE de los pacientes que han recibido QT preoperatoria categorizados según su resecabilidad.

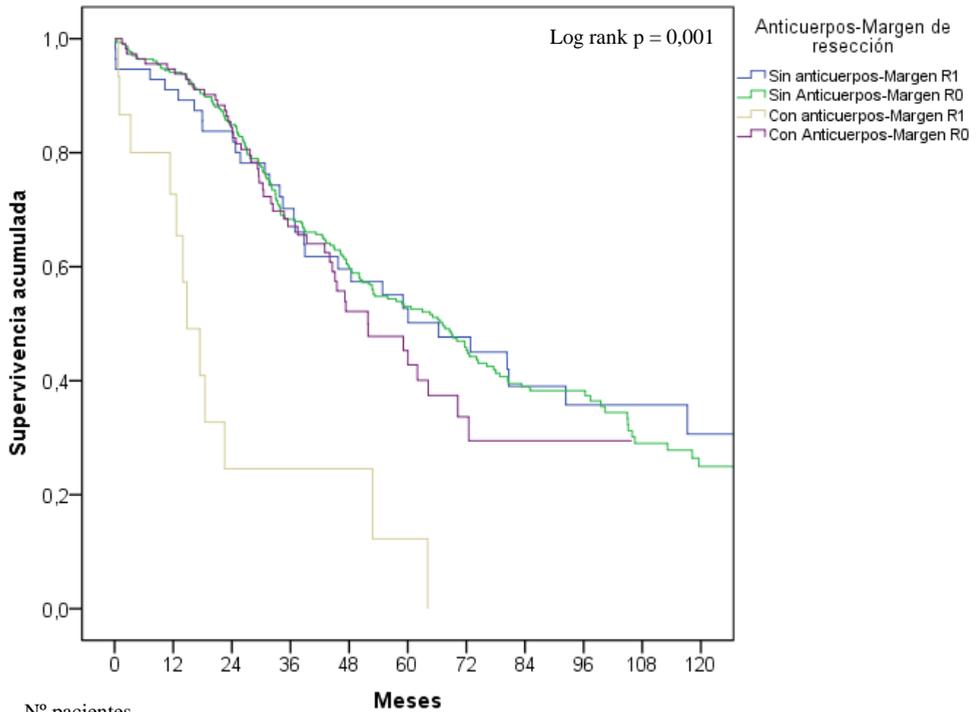
Tiempo (años)		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Mediana y Rango (IC 95%) (meses)
SG (%)	Dudosamente resecables	88	75	56	51	43	35	24	24	24	20	50,3 (35,5 - 65)
	Fácilmente resecables	95	85	68	56	49	40	38	38	29	26	58,7 (46,5 - 70,9)
SLE (%)	Dudosamente resecables	58	40	32	30	30	28	25	25	25	19	15 (9,5 - 20,5)
	Fácilmente resecables	70	54	46	43	40	35	30	30	26	26	29,5 (14,6 - 44,5)

Tabla 28. Supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad de pacientes sometidos a quimioterapia preoperatoria categorizados según su resecabilidad. SG: supervivencia global. SLE: supervivencia libre de enfermedad.

4.2.3. Relación del margen de resección con la SG y SLE en función de haber recibido anticuerpos monoclonales preoperatoriamente.

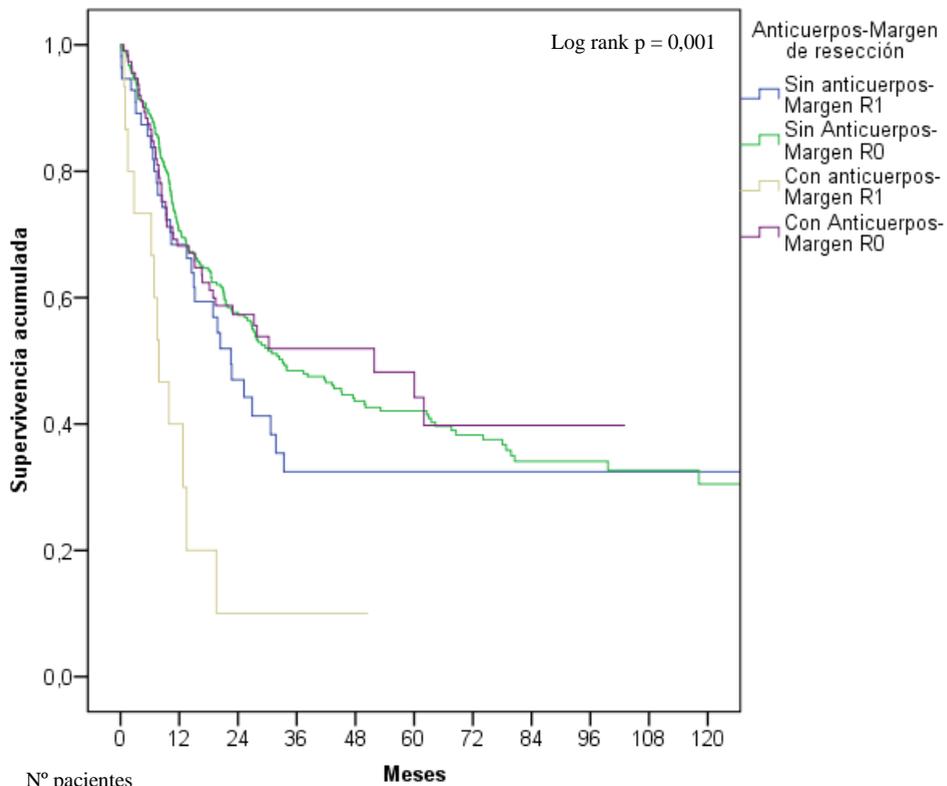
Al analizar la relación de la utilización de anticuerpos monoclonales en neoadyuvancia y la amplitud del margen de resección, no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,384$) en los valores del margen de resección, tanto si se emplean como si no estos fármacos. Así, en el caso de enfermos no tratados con anticuerpos monoclonales ($N = 182$), el margen de resección ha sido de $7,4 \pm 0,6$ mm; mientras que en los pacientes que sí recibieron anticuerpos monoclonales ($N = 128$), fue de $8,8 \pm 0,9$ mm.

Sin embargo, cuando categorizamos a los pacientes tratados con anticuerpos monoclonales e intervenidos de MHCCR con diferentes márgenes de resección (afecto vs libre), hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas entre los valores de las medianas de los cuatro grupos tanto en la SG ($X^2 = 31,0526$; $gl = 3$; $p = 0,001$) Figura 52; como para la SLE ($X^2 = 17,996$; $gl = 3$; $p = 0,001$); Figura 53.



Nº pacientes en riesgo	Meses										
	Años	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Sin Anticuerpos + R1		50	45	34	27	21	18	13	11	7	5
Sin Anticuerpos + R0		285	245	184	148	116	83	61	43	26	16
Con Anticuerpos + R1		10	3	3	3	1	0	0	0	0	0
Con Anticuerpos + R0		106	87	48	26	18	9	4	2	-	-

Figura 52. Curva de supervivencia global en función de los anticuerpos monoclonales preoperatorios y el margen de resección.



Nº pacientes en riesgo	Meses										
	Años	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Sin Anticuerpos + R1		33	17	10	10	7	6	4	3	1	1
Sin Anticuerpos + R0		198	142	105	87	73	53	37	26	19	13
Con Anticuerpos + R1		4	1	1	1	-	-	-	-	-	-
Con Anticuerpos + R0		66	39	23	15	12	6	1	1	-	-

Figura 53. Curva de supervivencia libre de enfermedad en función de haber recibido anticuerpos monoclonales preoperatorios y el margen de resección.

Se objetiva que el grupo de mejor pronóstico en cuanto a SG es aquel que no ha recibido tratamiento con fármacos biológicos y tiene un margen de resección libre en el estudio AP. En este grupo la mediana de SG es de 67,2 meses (55,8 - 78,6). Entre los pacientes que han recibido anticuerpos monoclonales la SG es 37 meses superior para el grupo en el que se consigue un margen R0. Tabla 29.

En cuanto a la SLE el grupo de mejor pronóstico es el que recibe tratamiento con fármacos biológicos y se consigue un margen de resección libre, con una mediana de SLE de 51,8 meses (16,8 - 86,8). Tabla 29.

		Tiempo (años)										Mediana y Rango (IC 95%) (meses)	
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		
SG (%)	No anticuerpos monoclonales	R1	91	84	70	60	53	48	39	36	36	31	66,3 (38,4 - 94,2)
		R0	94	85	68	60	53	46	39	38	29	25	67,2 (55,8 - 78,6)
	Sí anticuerpos monoclonales	R1	80	25	25	25	12	0	0	0	0	0	14,8 (9,1 - 20,5)
		R0	95	85	67	52	45	34	29	29	-	-	51,8 (38,6 - 64,9)
SLE (%)	No anticuerpos monoclonales	R1	68	47	32	32	32	32	32	32	32	32	22,5 (15,3 - 29,7)
		R0	71	58	48	44	42	38	34	34	33	31	33,1 (22,5 - 43,7)
	Sí anticuerpos monoclonales	R1	40	10	10	10	-	-	-	-	-	-	7,8 (4,1 - 11,6)
		R0	68	57	52	52	48	40	40	40	-	-	51,8 (16,8 - 86,8)

Tabla 29. Supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad en función de haber recibido anticuerpos monoclonales preoperatorios y el margen de resección. SG: supervivencia global. SLE: supervivencia libre de enfermedad.

4.2.4. Relación del margen de resección con la SG y SLE en función de los hallazgos anatomopatológicos en las piezas de resección.

Las variables anatomopatológicas que se han analizado en este apartado han sido las siguientes:

- Porcentaje de necrosis tras QT.
- Porcentaje de fibrosis tras QT.
- Porcentaje de celularidad tumoral viable (CTV).
- Respuesta patológica completa (RPC).
- Esteatosis.
- Esteatohepatitis.
- Dilatación sinusoidal.
- SOS.

No se han observado diferencias estadísticamente significativas respecto a las medianas de SG ni SLE para ninguna de las variables analizadas, excepto en el caso de la presencia o no de esteatosis ($p = 0,001$). (Tablas 30 y 31).

Variable		N	Porcentaje válido	SG (p)	SLE (p)
Necrosis (N=93)	Sí	67	72%	0,244	0,311
	No	26	28%		
Fibrosis (N=33)	Sí	20	60,6%	0,116	0,077
	No	13	39,4%		
CTV (N=53)	Sí	35	66%	0,692	0,990
	No	18	34%		
RPC (N=53)	Sí	18	34%	0,124	0,240
	No	35	66%		
Esteatohepatitis (N=10)	Sí	8	80%	0,289	0,351
	No	2	20%		
Dilatación sinusoidal (N=27)	Sí	25	92,6%	0,108	0,060
	No	2	7,4%		
SOS (N=15)	Sí	2	13,3%	0,362	0,370
	No	13	86,7%		

Tabla 30. Variables anatomopatológicas estudiadas y su relación con la supervivencia global y libre de enfermedad. SG: supervivencia global. SLE: supervivencia libre de enfermedad. CTV: celularidad tumoral viable. RPC: respuesta patológica completa. SOS: síndrome de obstrucción sinusoidal.

En los 31 pacientes que presentan estatois en el parénquima hepático no tumoral tras la QT, se objetivan menores márgenes de resección quirúrgicos que en los 2 pacientes analizados sin esteatosis. Sin embargo, estos resultados se corresponden con unas cifras contradictorias de SG y SLE, que son mayores en el caso de presentarse esteatosis, frente a los 2 pacientes que no la han presentado. Tabla 31.

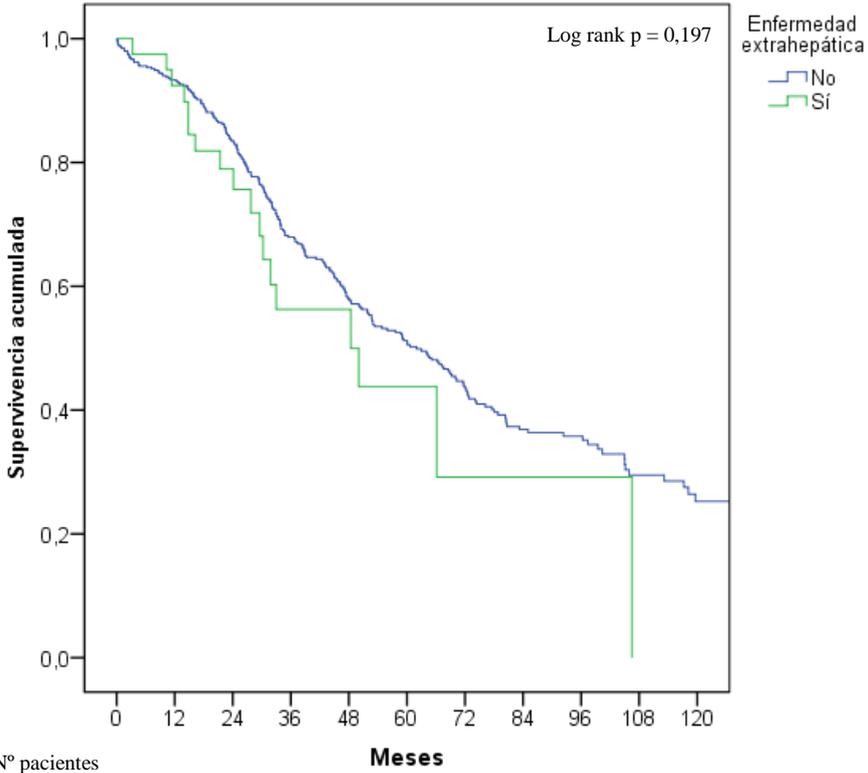
Variable		N	Margen de resección (mm)	SG (meses) Mediana y Rango	SLE (meses) Mediana y Rango
Esteatosis	Sí	31	14,6 ± 4,6	52,1 (26,9 - 50,4)	37,4 (11,1 - 63,7)
	No	2	16 ± 14	2,4 (26,5 - 50,1)	1,4 (11,1 - 63,7)

Tabla 31. Influencia de la esteatosis postquimioterapia en la supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad. SG: supervivencia global. SLE: supervivencia libre de enfermedad.

4.2.5. Relación de la enfermedad extrahepática con la SG y SLE de los pacientes con MHCCR.

Se ha analizado la relación de la presencia de enfermedad extrahepática simultánea al diagnóstico de las MHCCR con la SG y la SLE de los pacientes.

Hemos objetivado que las diferencias en los valores de mediana de la SG no han sido estadísticamente significativas tanto si existe enfermedad extrahepática al diagnóstico como si no ($\chi^2 = 1,666$; gl = 1; p = 0,197). Pero hay que destacar que se evidencian diferencias de hasta 12 meses más de mediana de supervivencia en el grupo que no presenta enfermedad extrahepática. Figura 54.



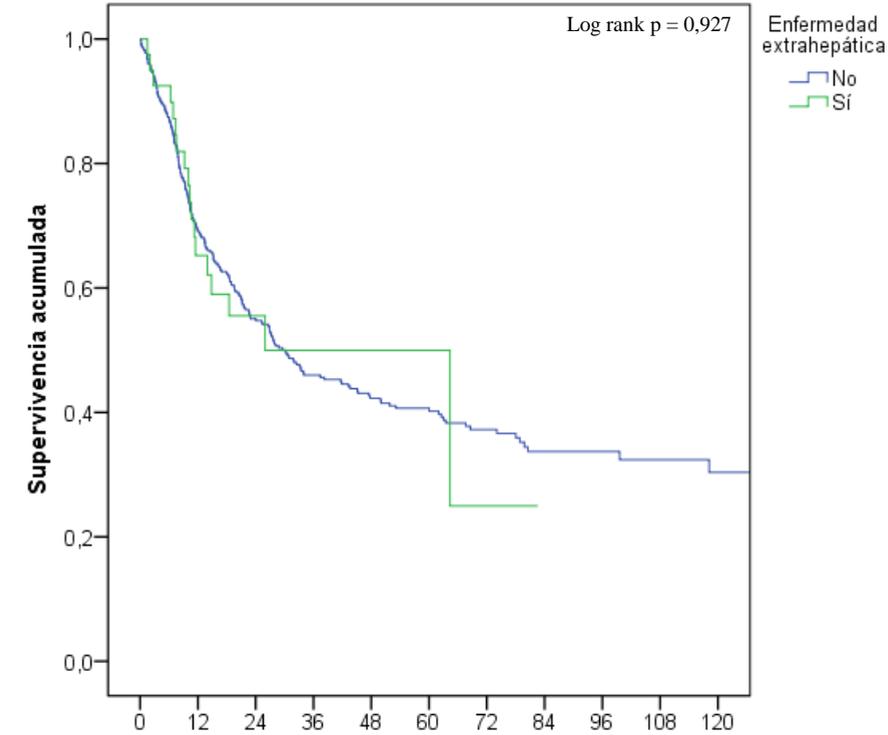
Nº pacientes en riesgo

Años	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Sin enfermedad extrahepática	415	356	257	195	152	107	76	55	33	21
Con enfermedad extrahepática	36	24	12	9	4	2	2	1	0	0

Figura 54. Curva de supervivencia global en función de la enfermedad extrahepática.

Tampoco se han obtenido diferencias estadísticamente significativas entre los valores de la mediana de SLE en función de la presencia o no de enfermedad extrahepática al diagnóstico ($\chi^2 = 0,008$; gl = 1; p = 0,927).

Figura 55.



Nº pacientes en riesgo

Meses

Años	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Sin enfermedad extrahepática	279	187	132	107	89	64	41	30	20	14
Con enfermedad extrahepática	22	12	7	6	3	1	0	-	-	-

Figura 55. Curva de supervivencia libre de enfermedad en función de la enfermedad extrahepática.

En la Tabla 32 se muestra la tasa anual y la mediana de SG y SLE de los pacientes de la serie, en función de la presencia o no de enfermedad extrahepática simultánea al diagnóstico de las MHCCR.

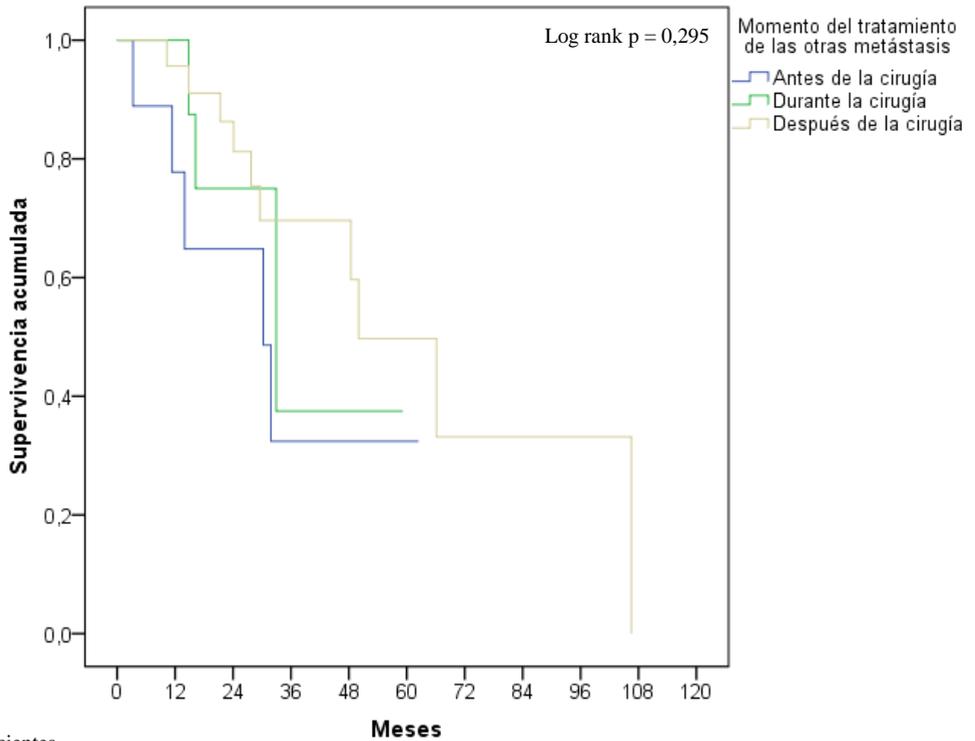
Tiempo (años)		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Mediana y Rango (meses)
SG (%)	Sin EE	93	83	68	58	51	44	37	36	29	25	62 (53,3 - 70,7)
	Con EE	92	79	56	56	44	29	29	29	0	0	50,1 (21,7 - 78,3)
SLE (%)	Sin EE	69	55	46	42	41	37	34	34	32	30	30,1 (20,8 - 39,4)
	Con EE	65	56	50	50	50	25	25	-	-	-	25,9 (0 - 53,2)

Tabla 32. Supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad en función de la enfermedad extrahepática. SG: supervivencia global. SLE: supervivencia libre de enfermedad. EE: enfermedad extrahepática.

4.2.5.1. Relación del momento de realización del tratamiento de la enfermedad extrahepática en la SG y SLE de los pacientes intervenidos de MHCCR.

Se ha llevado a cabo el análisis para determinar la relación del momento del tratamiento curativo de la enfermedad extrahepática (antes, durante o después de la cirugía de las MHCCR) con la SG y SLE.

Hemos objetivado que la SG en pacientes con enfermedad extrahepática que recibe tratamiento después de la resección de las MHCCR es mayor (más de 20 meses) frente a los otros grupos, aunque las diferencias no han resultado estadísticamente significativas ($\chi^2 = 2,442$; gl = 2; p = 0,295) Figura 56.



Pacientes
en riesgo

Años	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Antes de la cirugía	7	4	2	1	1	0	0	0	0	0
Durante la cirugía	7	3	1	1	0	0	0	0	0	0
Después de la cirugía	22	17	9	7	3	2	2	1	0	0

Figura 56. Curva de supervivencia global en función del momento en el que se realiza la resección de la enfermedad extrahepática con respecto a la hepatectomía.

Resultados similares obtenemos cuando la resección de la enfermedad extrahepática se realiza tras la cirugía de las MHCCR en relación con la SLE, aunque tampoco es estadísticamente significativo la diferencia de más de 39 meses con respecto a los otros dos grupos ($\chi^2 = 2,014$; gl = 2; p = 0,349) Figura 57.

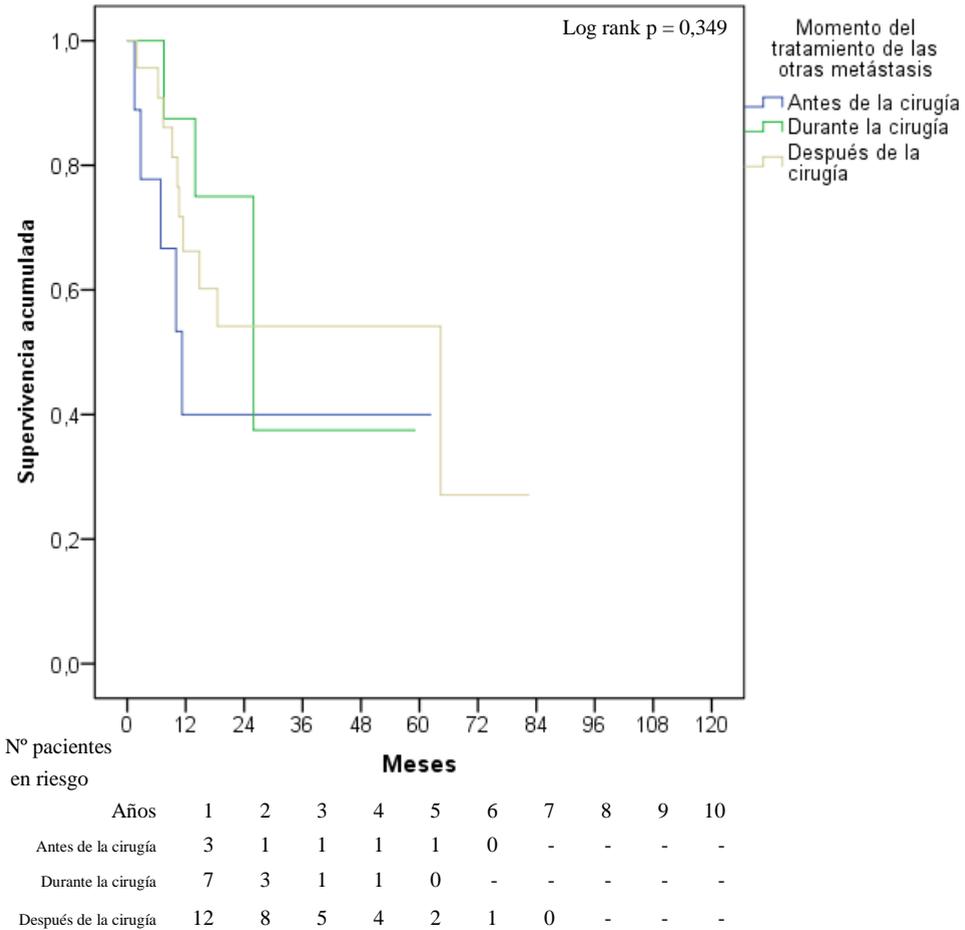


Figura 57. Curva de supervivencia libre de enfermedad en función del momento en el que se realiza la resección de la enfermedad extrahepática con respecto a la hepatectomía.

En la Tabla 33 se muestra la tasa anual y la mediana de SG y SLE de los pacientes de la serie, en función del momento en el que se ha llevado a cabo el tratamiento de la enfermedad extrahepática con respecto a la resección de las MHCCR.

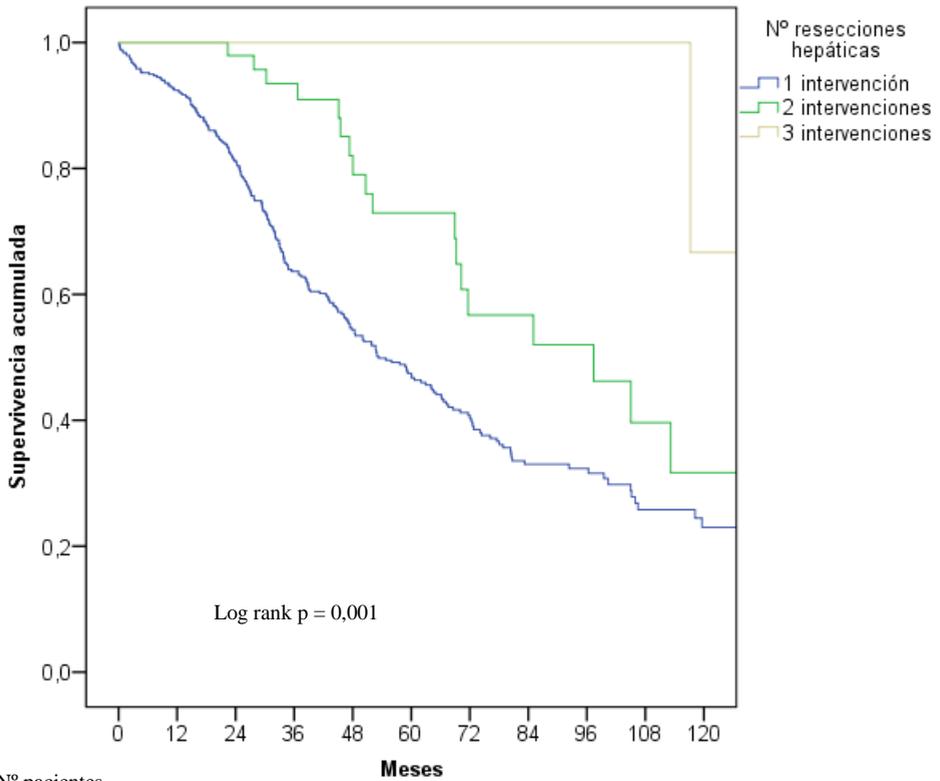
Tiempo (años)		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Mediana y Rango (meses)
SG (%)	Antes de la hepatectomía	78	65	32	32	32	32	32	32	32	32	30,2 (10,1-50,5)
	Durante la hepatectomía	88	75	38	38	38	38	38	38	38	38	32,9 (8,8-57,1)
	Después de la hepatectomía	96	86	70	70	50	33	33	33	0	0	50,1 (31,5-68,5)
SLE (%)	Antes de la hepatectomía	40	40	40	40	40	-	-	-	-	-	11,2 (5,6-16,8)
	Durante la hepatectomía	88	75	38	38	38	-	-	-	-	-	25,9 (8,6-43,2)
	Después de la hepatectomía	66	54	54	54	54	27	27	-	-	-	64,3 (5,6-123,1)

Tabla 33. Supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad en función del momento del tratamiento de la enfermedad extrahepática.

4.2.6. Determinación de la SG y SLE de los pacientes sometidos a segundas y terceras resecciones hepáticas por recidiva resecable de MHCCR.

Tras el análisis de la SG y SLE en pacientes sometidos a segundas y terceras intervenciones (N = 55) por recidiva hepática resecable obtenemos una mediana de SG de 105 meses (72,7-137,4) y una tasa de SG a 1, 3, 5 y 10 años del 100%, 94%, 76% y 37%. La mediana de SLE es de 27,1 (16,7-37,6) y la tasa de SLE a 1 y 3 años es del 80% y el 37% respectivamente; sin evidenciarse pacientes libres de enfermedad a largo plazo.

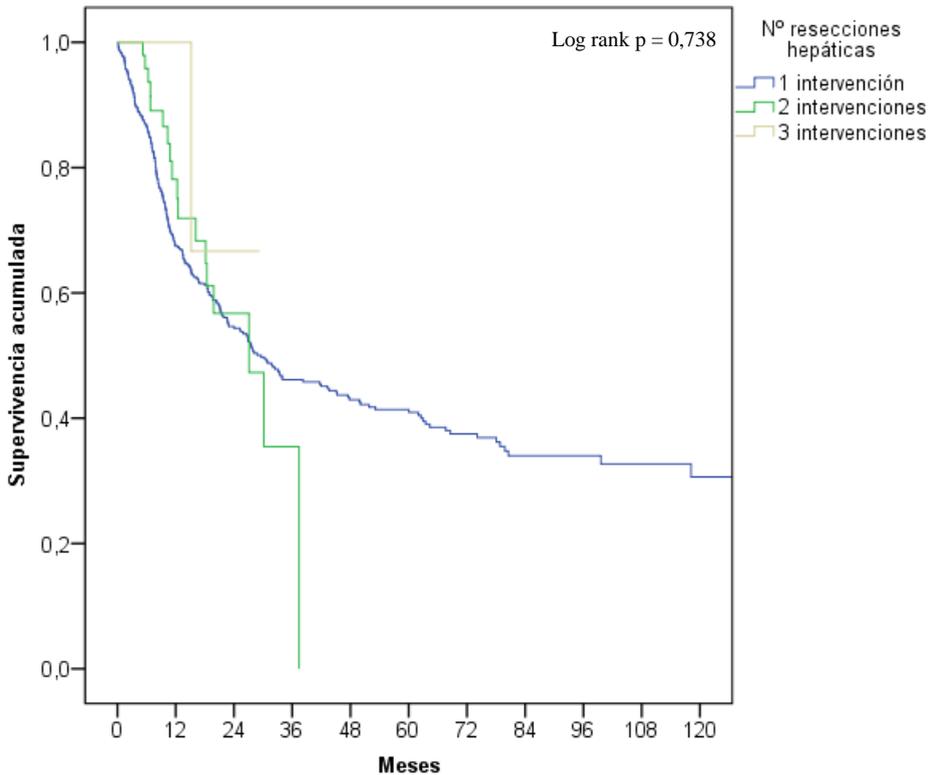
Al comparar los resultados de SG y SLE en función del número de intervenciones a las que son sometidos los pacientes, y tras categorizar en 3 grupos a los mismos: 1 intervención, 2 intervenciones y 3 intervenciones, hemos obtenido que la SG se incrementa considerablemente conforme aumenta el número de intervenciones, objetivándose más de 32 meses de diferencia para terceras intervenciones con respecto a los otros grupos (53,3 meses en los pacientes intervenidos una vez y 97,4 meses en los intervenidos en dos ocasiones), siendo este resultado estadísticamente significativo ($\chi^2 = 13,920$; gl = 2; p = 0,001) Figura 58.



Nº pacientes en riesgo											
Años	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
1 intervención	397	330	226	172	131	91	61	43	25	16	
2 intervenciones	49	45	38	27	20	13	12	10	5	3	
3 intervenciones	5	5	5	5	5	5	5	3	3	2	

Figura 58. Curva de supervivencia global según el número de intervenciones a las que son sometidos los pacientes con MHCCR.

Sin embargo, en el caso de la SLE observamos que la mediana disminuye conforme aumenta el número de rescates quirúrgicos, aunque estos resultados no son estadísticamente significativos ($\chi^2 = 0,608$; gl = 2; p = 0,738). Figura 59.



Nº pacientes
en riesgo

Años	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1 intervención	272	191	138	113	92	65	42	30	20	14
2 intervenciones	25	7	1	0	0	0	0	0	0	0
3 intervenciones	4	2	0	-	-	-	-	-	-	-

Figura 59. Curva de supervivencia libre de enfermedad según el número de intervenciones a las que son sometidos los pacientes con MHCCR.

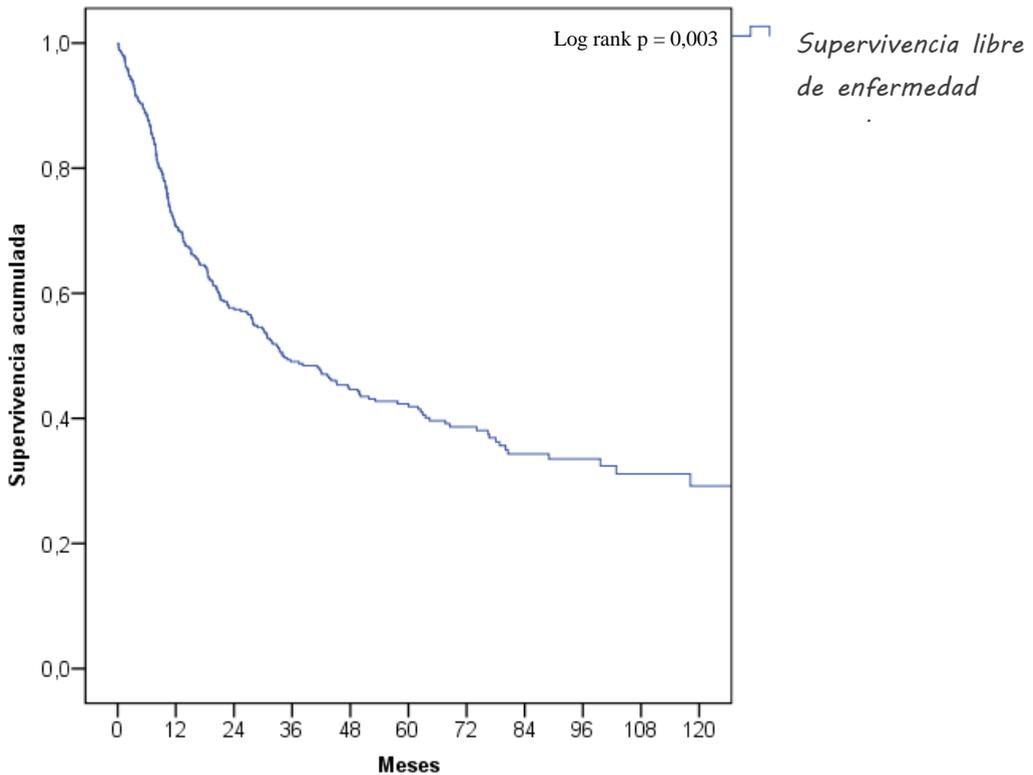
En la Tabla 34 se muestra la tasa anual y la mediana de SG y SLE de los pacientes de la serie, en función del número de intervenciones de MHCCR.

Tiempo (años)		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Mediana y Rango (IC 95%) (meses)
SG (%)	1 intervención	92	81	64	54	47	41	33	32	26	23	53,3 (44,8 - 61,6)
	2 intervenciones	99	98	93	82	73	57	57	52	40	32	97,4 (58,7 - 136)
	3 intervenciones	100	100	100	100	100	100	100	99	70	40	129,1 (120,5-138,2)
SLE (%)	1 intervención	67	55	46	43	41	37	34	34	33	31	29,5 (19,7 - 39,4)
	2 intervenciones	78	57	35	0	0	0	0	0	0	0	27,1 (16,3 - 37,9)
	3 intervenciones	68	67	66	-	-	-	-	-	-	-	26,9 (20,3 - 38,5)

Tabla 34. Supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad en función del número de intervenciones a las que son sometidos los pacientes con MHCCR.

Al comparar los resultados de SLE (entendida como el tiempo transcurrido hasta la primera recidiva) y SLE actual (SLEA), entendiendo esta última como el tiempo transcurrido hasta la última recidiva en aquel grupo de pacientes que quedaron libres de enfermedad tras tratamiento de recidivas intermedias, se observan valores de SLEA muy superiores a los de SLE y con diferencias estadísticamente significativas (mediana de SLEA = 34,4 meses vs mediana de SLE = 29,5 meses; $t_3 = 8,869$; $p=0,003$). Figura 60 y Tabla 35.

Este incremento en la SLEA se debe al número de intervenciones con intención curativa las que se someten los pacientes y así se comprueba al comparar la SLE y SLEA mediante la prueba de Kruskal-Wallis para muestras independientes ($p = 0,004$).



Años	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Nº pacientes en riesgo	316	224	155	122	98	71	48	34	21	14

Figura 60. Curva de supervivencia libre de enfermedad actual.

Tiempo (años)	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Supervivencia libre de enfermedad actual (%)	71	58	49	45	42	39	34	34	31	29
Supervivencia libre de enfermedad (%)	69	55	46	43	41	37	34	34	32	30

Tabla 35. Valores de supervivencia libre de enfermedad actual y supervivencia libre de enfermedad de la serie.

4.2.7. Determinación de un subgrupo de pacientes con margen afecto que tenga mejor pronóstico en términos de SG y SLE.

Con la intención de evidenciar un subgrupo dentro de los pacientes con margen de resección afecto o < 1 mm de mejor pronóstico, realizamos una regresión de Cox subdividiendo en dos grupos los siguientes factores:

- Factores dependientes de la biología tumoral:
 - Edad.
 - Estado *K-ras*.
 - Tumor primario en recto.
 - Enfermedad hepática bilateral.
 - Presencia de enfermedad extrahepática.
 - Celularidad tumoral viable.
- Factores dependientes del tratamiento oncoquirúrgico:
 - QT neoadyuvante.
 - Anticuerpos monoclonales.
 - Resección hepática mayor o menor.
 - QT adyuvante.
 - Numero de intervención quirúrgica.

No hemos objetivado resultados estadísticamente significativos con el grupo de factores dependientes de la biología tumoral ni en la SG ($X^2 = 4,088$ gl = 3; $p = 0,252$), ni en la SLE ($X^2 = 4,879$ gl = 3; $p = 0,181$).

Aún así, el factor más relacionado con la supervivencia ha sido la presencia de enfermedad extrahepática en el momento del diagnóstico (coeficiente B = 13,024 para SG y coeficiente B = 13,447 para SLE).

En cuanto al análisis de los factores dependientes de los tratamientos oncoquirúrgicos, se ha evidenciado que dicha variable en su conjunto ha resultado estadísticamente significativa para la SG ($X^2 = 11,887$; gl = 3; p = 0,008); así como para la SLE ($X^2 = 10,897$; gl = 4; p = 0,028). Tabla 36.

En el caso de la SG, la única variable que ha demostrado una relación estadísticamente significativa es la administración de anticuerpos monoclonales, que ha resultado ser el factor más influyente (B = -1,068; p = 0,021). Además, el valor de riesgo relativo (RR = 0,344; IC 95% 0,139 - 0,849) indica que la administración de anticuerpos monoclonales actúa como factor de protección para la supervivencia.

En el caso de la SLE, el factor más influyente ha sido la administración de QT adyuvante (B=1,459).

Factores	Supervivencia global		Supervivencia libre de enfermedad	
	RR (IC 95 %)	p	RR (IC 95 %)	p
Quimioterapia neoadyuvante	1,8 (0,2 - 14,9)	0,577	0,9 (0,1 - 7,4)	0,942
Anticuerpos monoclonales	0,3 (0,1 - 0,9)	0,026	0,6 (0,3 - 1,4)	0,240
Tipo de resección (mayor/menor)	0,5 (0,2 - 1,3)	0,168	0,6 (0,2 - 1,6)	0,325
Quimioterapia adyuvante	1,5 (0,6 - 3,9)	0,399	4,3 (1,5 - 12,0)	0,005
Número de intervención	Constante intervenciones igual a 1		Constante intervenciones igual a 1	

Tabla 36. Regresión de Cox de los factores dependientes del tratamiento oncoquirúrgico respecto a la supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad de los pacientes con margen afecto. RR: riesgo relativo.

5. Discusión

Las MHCCR constituyen un problema epidemiológico sociosanitario verdaderamente palpable, debido al aumento de la propia incidencia del CCR a nivel europeo, y más concretamente, en los países desarrollados^{1,2}. Uno de cada 3 pacientes que acuden a nuestra consulta diagnosticado de CCR va a presentar MHCCR sincrónicas y su existencia, así como las opciones de reseccabilidad quirúrgica de las mismas, va a ser determinante en la supervivencia de estos enfermos^{10,12-15}.

El margen de resección parece ser el único factor potencialmente controlable por parte del cirujano¹⁷⁷. El papel de dicho margen de resección ha evolucionado durante los últimos 30 años paralelamente a los nuevos criterios de reseccabilidad de los pacientes, que han sido posibles a su vez, gracias a los avances en las técnicas quirúrgicas, al mejor conocimiento del manejo perioperatorio de los pacientes, a los avances tecnológicos y del instrumental empleado en la transección hepática, a las técnicas intervencionistas, a la combinación de las técnicas ablativas con la resección quirúrgica de las MHCCR y, por su puesto, al desarrollo de nuevos agentes quimioterápicos y fármacos diana, así como al manejo terapéutico de los pacientes en el marco de los Comités Multidisciplinares^{58,59}.

La tendencia actual considera que los márgenes de resección, siempre que estén libres (≥ 1 mm), no son un factor determinante a la hora de contraindicar la resección hepática en pacientes con MHCCR, por su controvertida influencia sobre la SG y SLE. Los factores clásicos de mal pronóstico³⁴⁻³⁶ (tales como la edad, el número de metástasis hepáticas, el tamaño de las mismas, la presencia de enfermedad extrahepática o la presentación de las metástasis de forma sincrónica con el tumor primario)

tampoco constituyen ya una contraindicación para someter a resección quirúrgica a los pacientes con MHCCR que los presentan. Sin embargo, han ido adquiriendo mayor relevancia los factores biológicos de mal pronóstico como el estado mutacional del gen K-ras, que condicionan unos resultados de supervivencia similares a los de hace 15 años, pese a los exhaustivos esfuerzos terapéuticos que se llevan a cabo para rescatar quirúrgicamente al mayor número de pacientes posible, incluyendo los casos menos favorables²⁰⁸⁻²¹⁴. Dicho de otro modo, el hecho de ir más allá, ampliando indicaciones quirúrgicas y/o administrando múltiples esquemas de quimioterapia de conversión a pacientes inicialmente irresecables, etc., implica que las cifras globales de SG y SLE se encuentran en niveles similares a las series previas descritas en la literatura: 58% de SG a 5 años^{41,185} y entre el 22-26% de SG a 10 años^{37,41,114}.

Ante los múltiples y complejos escenarios en los que nos movemos actualmente con los pacientes diagnosticados de MHCCR, hemos creído imperativo analizar los resultados de nuestra serie de pacientes. Una serie que, por su volumen y sus años de recorrido, puede contribuir ante los objetivos planteados en esta tesis aportando nuevos datos a las preguntas generadas en el contexto actual de estos enfermos.

5.1. Diseño del estudio

Esta tesis trabaja con una serie ambispectiva, es decir, la inclusión de los pacientes del estudio se ha llevado a cabo de forma retrospectiva, aunque el seguimiento y la actualización de los mismos se ha realizado prospectivamente. De acuerdo con esto, el presente trabajo posee, por un lado, las limitaciones de toda serie retrospectiva, en cuanto a la posibilidad de que existan factores de confusión que no se puedan controlar o no puedan ser tenidos en cuenta para su correcto análisis; y por otra parte, la limitada potencia estadística de los resultados demostrados.

Pese a este hándicap inicial, cabe destacar que el tamaño muestral del estudio (N = 493) es lo bastante amplio como para que los resultados obtenidos tengan suficiente potencia estadística. Además, con esta casuística superamos el tamaño de series recientes como la de A. Andreou²¹⁰ de 2013, que incluía 378 pacientes o la de JH. Angelsen²¹² de 2014 que analizaba 253 pacientes.

También hay que destacar como punto fuerte de este trabajo, la mediana de seguimiento de los enfermos de 52,7 meses, equiparable a la del trabajo de E. Sadot et al²¹³ con 55 meses de seguimiento, pero muy por encima a la de otras series con seguimientos mucho más reducidos de entre 31,4 y 40 meses^{195,210, 214}.

Asimismo, se han definido perfectamente los criterios de inclusión y exclusión de los enfermos, procurando incluir en el análisis algunos de los factores inherentes a la propia biología tumoral, tales como las recidivas o la presencia de enfermedad extrahepática resecable, sin olvidar tampoco otras variables como las reintervenciones o la influencia de QT perioperatoria con

sus nuevos agentes biológicos. Todo ello, en un esfuerzo por ofrecer resultados de todos y cada uno de estos puntos, y aportar algo más a los trabajos publicados hasta la fecha en el controvertido tema del margen de resección quirúrgico en la cirugía de las MHCCR.

De hecho, la gran mayoría de las series publicadas a lo largo de la última década que apuntaban que no había diferencias en la supervivencia en los pacientes con márgenes de resección subcentimétricos, analizan la influencia del margen de resección sobre la SG y/o SLE de los enfermos, pero sólo algunas evalúan además la relación con la administración de QT preoperatoria^{114,195,196,210,212,214}. Algunas series se centran en el análisis de la recidiva en función del margen de resección (recidiva en el propio margen de resección vs cualquier localización intrahepática y/o la recidiva extrahepática)^{185-187,189-191,195,212,214} y en escasos estudios se incluye el análisis de los pacientes reintervenidos o la presencia de enfermedad extrahepática^{211,213}. Por lo tanto otra de las fortalezas de este trabajo es el análisis de todos estos factores en el contexto de una serie de gran volumen y con resultados a largo plazo (5 y 10 años).

Se recoge además en esta tesis, una serie histórica de 15 años de evolución de cirugía de las MHCCR, desde el 1 de enero de 2000 hasta el 30 de junio del 2014, con un seguimiento mínimo de 12 meses en el que se han incluido los rescates quirúrgicos por recidivas hepáticas resecables de los pacientes ya incluidos en el estudio. Aunque se debe tener en cuenta que esta cirugía comenzó a realizarse en la Unidad de Cirugía HBP del Hospital Universitario y Politécnico la Fe de Valencia, en junio de 1996. Se han excluido, por tanto, los pacientes intervenidos con anterioridad al año 2000, en un intento de homogeneizar la serie, ya que en estos 4 primeros años de

implantación de dicha cirugía tan sólo se realizaron 22 resecciones hepáticas, los criterios de reseccabilidad eran muy restrictivos y los pacientes operables estaban muy seleccionados para minimizar complicaciones postoperatorias.

Pese a ello, 15 años son un largo periodo de tiempo, en el que las técnicas quirúrgicas han evolucionado de acuerdo con las nuevas definiciones de reseccabilidad^{19,37}, se han producido también importantes avances tecnológicos en los dispositivos de disección, coagulación y sellado tisular, y se ha conseguido un mayor y mejor conocimiento del manejo pre, peri y postoperatorio de estos pacientes, en gran medida adoptado de las técnicas de trasplante hepático. Sin olvidar la aparición y el desarrollo de nuevas estrategias y técnicas quirúrgicas cada vez más complejas y arriesgadas^{68,81}, que implican una profunda especialización y entrenamiento del cirujano HBP.

Precisamente, esta evolución quirúrgica se refleja claramente en la presente serie, primero por el incremento anual del número de intervenciones de MHCCR, que entre 2006 y 2007 alcanza su pico con 116 pacientes intervenidos (englobando tanto primeras como segundas y terceras resecciones), para estabilizarse a partir de 2008 en torno a las 100 intervenciones anuales; y en segundo lugar, por el aumento de las resecciones hepáticas mayores, produciéndose el mismo fenómeno de ascenso progresivo hasta 2006-2007, cuando se realizan 53 intervenciones mayores, y una posterior estabilización en torno a 40-50 procedimientos mayores anuales.

Hay que señalar que a partir del año 2012 se produce una disminución en el número de pacientes intervenidos anualmente, debido a la

implantación de la cirugía HBP en centros de segundo nivel, por lo que el flujo de pacientes remitidos a La Fe decrece con respecto a finales de la década previa.

Del mismo modo que ocurre con las técnicas quirúrgicas, observamos en esta serie la evolución de los tratamientos neoadyuvantes y adyuvantes con nuevos agentes quimioterápicos, sobre todo la utilización de los esquemas de FOLFOX, XELOX, FOLFIRI y XELIRI y, más recientemente, a partir principalmente del año 2010, con la introducción de los anticuerpos monoclonales en base a los resultados del estudio genético realizado a los pacientes con MHCCR¹⁴⁸ que, a criterio del Oncólogo, se pueden beneficiar del empleo de estos fármacos.

Paralelamente, se ha producido también el desarrollo de las técnicas de RM en los últimos años, evidenciándose a lo largo de la serie que su utilización se convierte en una herramienta fundamental en el estudio preoperatorio de los pacientes con MHCCR, gracias a la introducción de contrastes hepatoespecíficos como el Primovist® y el Gadolinio, así como la adición de las secuencias de difusión al estudio. También ha evolucionado en el periodo del estudio el método de evaluación de la respuesta de las MHCCR a la QT con la introducción de los criterios morfológicos en el caso de la administración de fármacos antiangiogénicos, siguiendo las recomendaciones de la literatura vigente⁵⁷.

La sistematización del estudio AP con la aplicación del método de estudio de las piezas por el que aboga el grupo de consenso de ML. Gómez Dorronsoro et al¹⁵⁸, se comienza a aplicar en nuestro medio a finales de 2013; por lo que contamos con estos datos en muy pocos casos como para obtener evidencia estadística en los resultados de su análisis.

Por último, tal y como se ha dicho previamente, debido a que la Unidad de Cirugía HBP del Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia es un centro de referencia, y en ocasiones los enfermos son remitidos cuando ya han recibido tratamiento quirúrgico y/o oncológico en sus respectivos hospitales de origen; es fundamental, a la par que complicado, conseguir la máxima coordinación interdisciplinar para cuadrar los tiempos entre la finalización de la QT y la realización de la cirugía hepática, así como disponer del estudio preoperatorio completo (tanto de datos clínico-analíticos como de las adecuadas pruebas de imagen).

Todo este proceso de coordinación, se ha ido estableciendo paulatinamente y se han conseguido consensuar protocolos de envío de pacientes, de solicitud de pruebas complementarias fundamentales, de algoritmos de tratamiento oncoquirúrgico y para ello ha sido fundamental la instauración del Comité Multidisciplinar de HBP.

Todo ello, supone un reto en el análisis de los resultados de esta trabajo sin caer en sesgos derivados precisamente de esta heterogeneidad de datos.

5.2. Análisis de los resultados

5.2.1. Resultados descriptivos.

Al comparar los resultados de esta serie, en cuanto a las características de los pacientes con MHCCR, vemos que los datos evidenciados en este estudio son superponibles a los demostrados por grandes series europeas (N > 20.000) como la de R. Adam, basada en los datos recogidos en LiverMetSurvey a fecha del informe semestral de 2014²²⁰, con una distribución entre hombres y mujeres del 61% y el 39% respectivamente frente al 61,9% y 38,1% de nuestra experiencia.

Tanto nuestra serie como la del LiverMetSurvey²²⁰, coinciden en el pico de incidencia de esta patología en ambos sexos, para el rango de edad comprendido entre 60 y 70 años.

En los datos del LiverMetSurvey un 53,2% de pacientes presentan MHCCR sincrónicas al diagnóstico del primario y un 46,75% desarrollan metástasis metacrónicas²²⁰ frente a nuestros porcentajes del 57,2% y el 42,8% respectivamente.

En un 63,1% de los casos la enfermedad metastásica se presenta como unilateral y en 36,9% restante de los casos es bilateral en datos del LiverMetSurvey²²⁰ frente a nuestros resultados del 61,9% y del 23,5% respectivamente en este trabajo.

En el 10,8% de los casos registrados en la base europea los pacientes presentan enfermedad extrahepática²²⁰ al diagnóstico frente al 8,1% de

nuestra serie (aunque en nuestra experiencia sólo se ha contabilizado la enfermedad extrahepática resecable).

En cuanto al porcentaje de pacientes resecables de inicio el LiverMetSurvey recoge un 81,4% de los casos²²⁰, frente a nuestra tasa del 85%.

En la base europea el recuento de pacientes operados una vez de MHCCR es del 80,3%, los intervenidos en 2 ocasiones son el 12,1%, los casos de terceras intervenciones constituyen el 1,8% de los pacientes y cuentan con un 0,2% de casos de pacientes sometidos a cuartas intervenciones²²⁰. En el presente trabajo se objetiva un 10,1% de segundas intervenciones y un 1% de terceras intervenciones.

Por lo que la población a estudio de esta serie es comparable a la literatura vigente.

Por otra parte, es preciso destacar que contamos tan solo con 33 pacientes (6,7%) en los que disponemos del estudio genético, pero esto es debido a que en muchos casos se les realiza este estudio por el Oncólogo de su hospital de origen para decidir el tratamiento sistémico que debe administrar y, posteriormente, esta información no nos es facilitada y por ello no consta en la base de datos.

Del mismo modo, se debe resaltar el porcentaje de biopsias hepáticas solicitadas para confirmación histológica de las lesiones hepáticas, que asciende al 16,8% (83 pacientes) frente al 15% descrito en la literatura²²¹. Este dato también es atribuible a que un grueso importante de los pacientes de la serie son remitidos desde otros hospitales y existen dudas razonables en cuanto al diagnóstico de certeza de las lesiones hepáticas.

No obstante, se desaconseja en la literatura la realización de la biopsia hepática en las lesiones con diagnóstico radiológico claro o altamente probable de metástasis hepáticas, por el riesgo de diseminación tumoral en la zona del trayecto de la punción y por traducirse esto, en un descenso de la SG de los pacientes una vez realizada la resección hepática, frente al grupo de pacientes en los que no se realiza biopsia ($p = 0,008$)²²¹.

Actualmente, en el protocolo de manejo terapéutico de los pacientes con MHCCR de la Unidad no ha lugar para la indicación de la biopsia hepática y, de hecho en los últimos años, la realización de la misma es prácticamente anecdótica.

En cuanto a las pruebas de imagen preoperatorias, se objetiva un mayor porcentaje de pacientes que han sido estudiados con TC preoperatorio (441 pacientes, 89,5%) frente a 257 pacientes (52,1%) en los que se ha realizado el estudio con RM hepática. Estas diferencias ponen de manifiesto, tal y como se ha comentado, que la implementación de la RM hepática ha ocurrido en los últimos años de la serie. De hecho, la utilización de la RM de forma sistemática en todos los pacientes que han recibido QT para evaluar la respuesta al tratamiento sistémico, se ha protocolizado hace tan sólo un año (desde 2014).

En relación con la evaluación de la respuesta radiológica tras tratamiento sistémico, hay que destacar que la tasa de respuesta radiológica completa de esta serie es del 2,7% frente a datos del LiverMetSurvey que la cifran en 4,9%²²⁰. Teniendo en cuenta que nuestra tasa de RPC es del 5,8%, estos hallazgos, corroboran la evidencia descrita en la literatura sobre la discordancia entre la respuesta radiológica completa, estimada entre el 5-38%^{208,209}, y la RPC que oscila entre el 10-24%^{208,210}; debido a los

diferentes esquemas de QT empleados, el número de ciclos y la forma de administración de los fármacos²¹¹. Así pues estas discordancias, respaldan la tendencia que defiende la resección de todas las zonas donde previamente había metástasis, porque de no procederse así, las tasas de recidiva local descritas ascienden al 74%¹⁷¹. De hecho, ésta es la política que se lleva a cabo en la Unidad de Cirugía HBP de La Fe con las metástasis que presentan respuestas clínico-radiológicas completas a la QT.

No obstante, hay que resaltar que gracias al desarrollo de las pruebas de imagen preoperatorias, fundamentalmente a la RM hepática con contrastes hepatoespecíficos y el estudio de las secuencias de difusión, junto con la evaluación de las mismas por radiólogos experimentados, por una parte; así como al seguimiento de las recomendaciones de Consensos Internacionales de Expertos que defienden aplicar la QT óptima y con un reducido número de ciclos preoperatorios y realizar la evaluación precoz de los enfermos para que sean intervenidos en cuanto se consiga la resecabilidad de los mismos⁵⁷; se consigue minimizar la tasa de respuestas radiológicas completas.

Se ha comprobado que la correlación entre el número medio de nódulos detectados por TC, por RM y por ecografía intraoperatoria es moderada con un índice *Kappa* de 0,561. No obstante, la realización de estas pruebas es fundamental para la correcta evaluación del paciente con MHCCR tal y como recomienda la evidencia actual⁵⁷. De hecho, la realización de la ecografía intraoperatoria es un arma fundamental para el cirujano ya que con ella hay descritas hasta un 43,1% de casos en los que se produce un cambio de decisión de la técnica quirúrgica durante la intervención²²². Incluso existe evidencia de que la ecografía intraoperatoria

con contraste es la herramienta ideal para evaluar intraoperatoriamente a los pacientes con QT neoadyuvante, por su mayor capacidad de detectar las metástasis con respuesta radiológica completa (79%) frente a la ecografía sin contraste (79% vs 21%, $p < 0,04$)²²³.

Por otra parte, es importante destacar en cuanto a los procedimientos quirúrgicos que en esta serie se describe un 51,3% de resecciones hepáticas menores y un 48,7% de resecciones hepáticas mayores frente al 44,7% y 55,2% respectivamente recogidas en la base del LiverMetSurvey a fecha de 2014²²⁰.

El registro europeo recoge un 21,9% de casos en los que se ha llevado a cabo alguna técnica para aumentar la reseccabilidad de los pacientes y describe un 5,1% de EPP y un 2,5% de cirugías en dos tiempos²²⁰. Nuestros datos, nuevamente, son superponibles a los de dicha serie con un 6,9% de EPP y un 3,7% de cirugías en dos tiempos.

Según los datos del LiverMetSurvey²²⁰ se cataloga la resección quirúrgica R0 en un 90,4% de los casos frente a un 9,6% de R1 quirúrgico, y sin embargo, el estudio AP evidencia unas tasas de resección R0 del 83,5% y R1 del 16,6%. En nuestra experiencia se describen por una parte, un 90,3% de resecciones quirúrgicas R0, mientras que un 9,7% de los casos se catalogan como resecciones quirúrgicas R1. Sin embargo la tasa de R1 confirmada en el estudio AP se eleva al 14,4% por lo que no existe una buena correlación entre el R1 quirúrgico y el R1 anatomopatológico, como ya se ha demostrado al calcular el índice de correlación *Kappa* (-0,040). Esto parece debido claramente a una infraestimación del cirujano de los casos en los que considera la cirugía como no curativa o R1.

Como ya se apuntaba al describir la técnica quirúrgica, la maniobra de oclusión del pedículo hepático no se realiza de forma sistemática durante la intervención quirúrgica, dato que se confirma al objetivarse que en el 85% de los casos no se ha llevado a cabo. No obstante se debe puntualizar que, pese a esto, en los casos en los que a criterio del cirujano es necesaria para minimizar el sangrado y facilitar la transección hepática, se realiza generalmente sobre el pedículo completo (14,2%). Además, se considera que siempre es preferible realizarla en lugar de que se requiera transfusión perioperatoria del paciente, dada la evidencia científica de que la pérdida hemática y la politransfusión incrementan la morbimortalidad perioperatoria²²⁴.

En cuanto a la tasa de R1 evidenciada en este estudio y cifrada en un 14,4%, se debe destacar que es considerablemente inferior a la establecida por los estudios publicados en los últimos años entre el 17% y el 31,1%²¹¹⁻²¹⁴. De hecho, el elevado porcentaje de R1 evidenciados en series como la de RJ. de Haas et al¹⁹⁵ o la de S. Pandanaboyana et al²¹⁴ se atribuye, por una parte, al empleo del CUSA® durante la transección parenquimatosa con la consiguiente pérdida de parénquima no tumoral en el margen de resección y la teórica sobreestimación de márgenes afectos; y por otra parte, a la imposibilidad de conseguir márgenes libres en pacientes con cada vez más factores de mal pronóstico y peor biología tumoral (mayor número de metástasis o gran tamaño de las mismas). Sin embargo, esta serie incluye pacientes de similares características y se utiliza también el CUSA® de forma sistemática durante la resección hepática, sin ir ello en detrimento de la tasa de resecciones R0.

En cuanto a la morbilidad y mortalidad de la serie, se observa que las cifras del 24,7% y del 1,4 % respectivamente, son superponibles a las de las series más actuales y de mayor casuística^{210,211,214}, describiendo tasas de morbilidad entre el 20,5% y el 28% y de mortalidad entre el 2,7% y el 3,1%, siendo éstas últimas ligeramente superiores a las del presente trabajo. Hay que destacar que casi el 70% de la morbilidad se debe a complicaciones menores o grado I y II de la clasificación de Clavien-Dindo, mientras que en un 22% de los casos se ha requerido la realización de algún procedimiento quirúrgico, endoscópico y/o de radiología intervencionista para solventar dichas complicaciones (grado III de la clasificación de Clavien-Dindo). En conclusión, la tasa de morbimortalidad evidenciada en esta serie se encuentra entre los valores recomendados de menos del 25% de morbilidad y menos del 5% de mortalidad, que actualmente constituyen los estándares de calidad en cirugía de las MHCCR²²⁵.

Pese a los buenos resultados en cuanto a morbilidad de este trabajo, se debe reconocer que es factible que la tasa de complicaciones menores esté subestimada, debido fundamentalmente a que en algunos casos en los que los pacientes proceden de otros centros, ellos mismos acuden a su hospital de referencia al presentar este tipo de complicaciones menores y éstas se manejan fácilmente en dichos centros. Sin embargo, pensamos que la tasa de complicaciones mayores se ajusta más a la realidad, porque precisamente este tipo de patología se remite inmediatamente a nuestro centro, bien por la complejidad en su tratamiento o por la falta de los recursos pertinentes en centros de segundo o tercer nivel.

Las tasas de SG a largo plazo, es decir, a 5 y 10 años descritas en este estudio son del 50% y 24% respectivamente, con una mediana de SG de

60,6 meses, ligeramente superior a las publicadas en series contemporáneas como la de JH. Angelsen et al²¹² de 2014 con una SG a 5 y 10 años del 38,7% y 23% o la del *MSKCC*²¹³ de 2015 con una tasa del 43% de SG a 5 años y una mediana de SG de 50,6 meses. Además, teniendo en cuenta que los citados estudios excluyen a los pacientes sometidos a reintervenciones por recaídas hepáticas^{212,213} y a los pacientes con enfermedad extrahepática²¹², mientras que nuestro análisis incluye no sólo a estos pacientes, sino también a aquellos dudosamente resecables de inicio, que han sido sometidos a procedimientos quirúrgicos complejos y múltiples líneas de QT (que constituyen el 23% de los casos); se demuestra una mejoría en la supervivencia de los pacientes resecados con MHCCR en este trabajo.

De hecho en este estudio, se evidencian resultados superponibles más bien a los de series publicadas a principios de la década pasada^{27,35,185}, que apuntaban cifras similares de SG a largo plazo a las que hemos descrito (SG a 5 años del 58% y a 10 años del 22-26%). Sin embargo dichas publicaciones no reflejan la actual complejidad de los pacientes sometidos a resección curativa de MHCCR.

A la luz de estos resultados, se resalta la importancia del buen manejo oncoquirúrgico de los enfermos con MHCCR y la necesidad, desde el punto de vista del cirujano, de seguir avanzando y arriesgando en las indicaciones de los pacientes candidatos a cirugía curativa.

No abundan los estudios publicados en los últimos 5 años con los que podamos comparar la SLE global de esta serie, que evidencia una mediana de 29,6 meses. En este sentido, destaca el trabajo de ZZ. Hamady et al²¹¹ que aporta una mediana de SLE de 24 meses y la serie del grupo del Reino

Unido²¹⁴ con una mediana de SLE en pacientes R0 de 18 meses frente a la de 12 meses en pacientes R1.

Finalmente, es necesario puntualizar en cuanto al seguimiento de los pacientes una vez resecaos que, debido a que muchos de ellos continúan el tratamiento de QT adyuvante en sus hospitales de origen por sus Oncólogos, encontramos algunos casos (sobre todo al inicio de la serie) que son dados de alta de Consulta Externa como “curados” tras permanecer 5 años libres de enfermedad; mientras que la mayoría de los pacientes seguidos en el Hospital Universitario y Politécnico La Fe son dados de alta como “curados” a los 10 años de seguimiento libres de enfermedad. Esto es debido a la heterogeneidad existente hasta hace muy pocos años en la definición de “curación” de estos enfermos y a la ausencia de series que mostraran resultados de supervivencia más allá de los 5 años de seguimiento. Es a partir del 2007 cuando aparecen las primeras publicaciones que demuestran resultados a largo plazo, evidenciando por un lado, cifras de SG del 16-17%^{18,226}; y resaltando por otro, el hecho de que existe un grupo de pacientes con recidivas tardías, hasta un 23% después de los 5 primeros años tras la resección hepática²²⁶, y por tanto la necesidad de realizar un seguimiento a 10 años para hablar de curación. En el Consenso de expertos internacionales liderado por R. Adam en 2012⁵⁷ se debatió también sobre la necesidad de una definición precisa y se acordó como curación un periodo de 10 años de supervivencia tras una resección R0. Aunque también se apuntó que una SLE de entre 3-5 años puede considerarse como un indicador potencial de curación.

Por último, en relación al análisis de la recidiva, este trabajo objetiva que el 34,1% de los casos no ha presentado recidiva en el seguimiento,

frente al 18,5% que ha presentado recidiva hepática y extrahepática, el 17,6% que presenta recidiva hepática y un 25,8% con recidiva extrahepática. Además al analizar la localización de la recidiva en función de si el margen de resección resulta libre o afecto, llama la atención comprobar que en nuestra serie la condición de que el margen sea R1 en el estudio AP no implica una mayor tasa de recidiva hepática, aunque sí un mayor porcentaje de recidiva global frente a los pacientes con margen libre (73,3% vs 64,7% respectivamente). Estos resultados coinciden plenamente con series como la de M. Bodingbauer¹⁹¹ en la que se concluye que el margen de resección afecto no influye en la recidiva local ni a distancia, si la resección se lleva a cabo por cirujanos experimentados y con el sistema CUSA®. Y sin embargo, entra en contradicción con series como la de TM. Pawlik¹⁸⁵, J. Figueras¹⁸⁹ o la reciente de S. Pandanaboyana²¹⁴ en las que se demuestra la influencia del margen R1 con una mayor tasa de recidiva local intrahepática, frente a los pacientes con márgenes libres.

5.2.2. Resultados de supervivencias por objetivos

5.2.2.1. Relación del margen de resección con la SG y SLE de los pacientes con MHCCR.

Existen 2 puntos de inflexión en la literatura existente en relación a abandonar el dogma de “1 cm de margen de resección” para que los pacientes pudieran ser candidatos a cirugía de las MHCCR^{31,32,34}: el primero vino determinado por el artículo de TM. Pawlik et al¹⁸⁵ en 2005 que demostraba que la amplitud de los márgenes de resección, siempre que fueran $R0$ o ≥ 1 mm, no afectaban a la supervivencia, al riesgo de recidiva o a la localización de dicha recidiva ($p > 0,05$), y aportaba una tasa de supervivencia a 5 años del 58% para pacientes con márgenes libres. El segundo, vino marcado por la Conferencia de Consenso de San Francisco en 2006³⁷, donde se estableció la premisa de que, el no poder preveer un margen mayor de 1 cm en la resección quirúrgica, no debía tomarse como un criterio de exclusión de tratamiento quirúrgico para los pacientes afectos de MHCCR.

En primer lugar, hay que puntualizar que se ha decidido estudiar la relación del margen de resección en esta serie con la SG y SLE realizando diferentes categorizaciones del mismo, basándonos en la literatura existente y no como una variable continua, debido a que en nuestra base de recogida de datos un elevado número de pacientes con margen \geq de 10 mm, fuera cual fuera su valor, quedaba registrado como “margen = 10 mm y por tanto habríamos infraestimado la amplitud de los márgenes en un porcentaje importante de los casos.

Dicho esto, se evidencia en este trabajo que no existen diferencias estadísticamente significativas entre la amplitud del margen de resección, independientemente de que se trate de un margen afecto (< 1 mm) vs libre (≥ 1 mm) y la supervivencia global de los pacientes. De hecho estas diferencias no son significativas con ninguna categorización del margen de resección (< 1 mm, 1-9 mm, ≥ 10 mm), ni siquiera empleando la definición clásica de margen afecto (< 10 mm) y libre (≥ 10 mm)^{31,32,34-36}.

No obstante, aunque esta afirmación carece de significación estadística, se observan importantes diferencias cuantitativas en los valores de supervivencia global siempre que el margen esté libre (≥ 1 mm), describiéndose más de 11 meses de diferencia con respecto a los pacientes con margen < 1 mm. Más aún, si comparamos la SG atendiendo a la definición clásica de margen libre y afecto, con casi 16 meses más de supervivencia si los márgenes de resección son ≥ 10 mm.

De hecho, también se observan importantes diferencias en el grupo categorizado (< 1 mm, 1-9 mm, ≥ 10 mm), y se objetiva un aumento de la mediana de SG conforme aumenta la amplitud de los márgenes de resección, de 52 a 57 y a 70 meses respectivamente.

Por otra parte, al analizar el papel de la amplitud de margen de resección quirúrgico sobre la SLE de los pacientes afectados de MHCCR, observamos que existen diferencias estadísticamente significativas en los valores de supervivencia hasta la primera recidiva, siendo la mediana de SLE muy inferior en los pacientes con margen afecto (< 1 mm) frente al resto de grupos estudiados: 15 meses menos si lo comparamos con pacientes con márgenes libres (≥ 1 mm), 5 meses menos si se compara con el grupo

categorizado de 1 a 9 mm de margen de resección y 18 meses menos con respecto al grupo con márgenes ≥ 10 mm.

Estos hallazgos vienen a corroborar al menos en cuanto a la SLE, los resultados de las series más contemporáneas en la materia²¹⁰⁻²¹⁴ que apoyan la hipótesis de que el margen de resección siempre que esté libre, no influye en la SG ni la SLE, pero sí encuentran diferencias estadísticamente significativas que se traducen en peores resultados de SG y/o SLE si los márgenes están afectados.

Nuestro trabajo, al igual que el del grupo noruego de JH. Angelsen et al²¹² y el recientemente publicado por el grupo del *MSKCC*²¹³, es de los pocos estudios de los últimos 5 años que evalúa tanto la SG como la SLE y demuestra que no hay diferencias estadísticamente significativas en la SG y SLE entre márgenes de resección subcentimétricos. Sin embargo, difiere con los dos estudios anteriores en que sí encuentra diferencias significativas en la SLE al comparar márgenes R0 vs R1, punto que también evidencia el estudio del *MSKCC*²¹³ pero además, en su experiencia, es también significativa la SG entre márgenes libres y afectados; mientras que JH. Angelsen et al²¹² refiere resultados con diferencias estadísticamente significativas entre márgenes libres y afectados sólo para la SG y no para la SLE.

Por lo tanto, la demostración en esta tesis de que existen diferencias estadísticamente significativas en la SLE de los pacientes resecados por MHCCR con margen de resección libre ó ≥ 1 mm vs afecto ó < 1 mm, así como la evidencia de diferencias en la SG, aunque no sean estas últimas estadísticamente significativas; son hallazgos que indican que el papel del margen de resección, y en definitiva el del cirujano HBP, sigue presente

incluso en la era de los nuevos agentes quimioterápicos y fármacos biológicos.

En lo referente al análisis de los factores clásicos de mal pronóstico, este trabajo evidencia que, pese a que la mayoría de los factores analizados (edad, estadio T y N del tumor primario, tumor primario pobremente diferenciado en el estudio AP, intervalo del primario y las metástasis, niveles de CEA, número de metástasis, tamaño de la metástasis mayor y presencia de enfermedad extrahepática) se relacionan con márgenes de resección de menor amplitud cuando están presentes. El único factor, en nuestra experiencia que ha demostrado diferencias estadísticamente significativas en la disminución de la mediana tanto de la SG como de la SLE de los pacientes cuando está presente, es el tamaño de la metástasis mayor determinado en el TC preoperatorio cuando es superior a 5 cm ($p = 0,030$ y $p = 0,032$ respectivamente). Lo cierto es que este factor clásico de mal pronóstico continúa siendo un factor independiente de mal pronóstico en el análisis multivariable de diferentes series recientes^{208,213} fundamentalmente porque se considera un factor predictor de margen afecto (< 1 mm) y ello afecta a la supervivencia de los enfermos.

El nivel del CEA (> 60 ng/ml) en relación con la SLE, también ha demostrado disminuir la mediana de tiempo hasta la primera recidiva y este resultado es estadísticamente significativo ($p = 0,041$). El papel de este marcador tumoral como variable pronóstica, continúa siendo controvertido, ya que hay series que demuestran que no es un factor independiente para la supervivencia de los pacientes en su análisis multivariante, pero sin embargo, sí que existen evidencias de su papel en el seguimiento de los pacientes intervenidos por MHCCR con resección R0, determinando sus

niveles cada 3 meses²²⁸ y parece que, en la última revisión sistemática publicada en la literatura, también continúa con un papel relevante como factor pronóstico de SG (HR 1,49; p = 0.02)²²⁹. En la reciente experiencia de E. Sadot et al²¹³ figura como factor independiente de mal pronóstico cuando sus niveles son superiores a 200 ng/ml.

Por todo ello, coincidimos con las series recientes en que actualmente estos factores clásicos de mal pronóstico no deben condicionar la decisión quirúrgica en los enfermos con MHCCR^{56,57}, sobre todo ante la evidencia de que muchos de ellos, sino todos, van a modificarse (número y tamaño de las metástasis, niveles de CEA, enfermedad extrahepática, etc.) si administramos QT preoperatoria a los pacientes¹²¹. De forma, que podemos añadir, no sólo que estos factores no constituyen en la actualidad ninguna contraindicación para someter a cirugía a los pacientes con MHCCR, sino que su presencia es más bien una indicación de tratamiento preoperatorio.

Por último, se demuestra en este estudio la existencia de diferencias estadísticamente significativas con respecto a la amplitud del margen de resección tanto para las resecciones limitadas (p = 0,026) como para las técnicas quirúrgicas complejas (p = 0,019); siendo los valores de dicho margen de resección menores frente a los que se obtienen realizando resecciones hepáticas anatómicas o empleando técnicas quirúrgicas más sencillas.

Además al analizar el porcentaje de resecciones R0 vs R1 que conlleva cada técnica, se objetiva que existe una mayor tasa de resecciones R0 que de R1 en todas las técnicas quirúrgicas y estas diferencias son

estadísticamente significativas ($p = 0,001$). Y el dato más llamativo es que la realización de resecciones hepáticas limitadas y/o resecciones menores no incrementa nuestra tasa de R1, que se sitúa en torno al 15% frente al 14,4% para la serie global; a excepción de las resecciones complejas en las que la tasa de R1 sí que aumenta al 33,3%. Este incremento del porcentaje de R1 en el caso de las resecciones complejas se puede atribuir a que en un 32% de los casos ($N = 14$) la técnica quirúrgica compleja implica la realización de una cirugía de resección combinada (anatómica + limitada) y, habitualmente, es en la resección limitada en la que el cirujano intenta ahorrar más parénquima hepático y es la que suele condicionar el margen afecto.

5.2.2.2. Relación del margen de resección con la SG y SLE en función de haber recibido QT preoperatoria.

Se evidencia en esta serie que la QT preoperatoria no influye en la amplitud del margen de resección al comparar los pacientes que la han recibido frente a los que no. Sin embargo, al categorizar a los pacientes que han sido tratados con QT preoperatoria frente a los que no, con respecto a los márgenes de resección en función de si estos están afectados (R1) o libres (R0), se demuestran 2 hechos importantes en relación con la SG y SLE:

El primero, es que el grupo de mejor pronóstico tanto en SG como SLE es aquel que no ha recibido QT preoperatoria y en el que se consigue un margen de resección R0. Presentando una mediana de SG y SLE de 74,4 y 50 meses respectivamente. Este hallazgo se debe a que el subgrupo de pacientes que no ha recibido QT preoperatoria ($N = 183$) engloba un 78,7% de casos en los que la presentación de las metástasis fue metacrónica con

respecto al tumor primario ($p = 0,001$), lo cual indica que este grupo de pacientes posee una biología tumoral más favorable y por ende mejor pronóstico de base.

Del mismo modo observamos que el grupo de pacientes que ha recibido QT preoperatoria ($N = 310$) ha coincidido con un 78,4% de los casos en los que las metástasis tienen una presentación sincrónica con respecto al tumor primario ($p = 0,001$).

La segunda conclusión importante, es que existen diferencias estadísticamente significativas en la SLE entre el grupo de pacientes que ha recibido QT neoadyuvante, en función de si el margen está afecto o libre con unas medianas de 14,5 y 27,2 meses respectivamente ($p = 0,001$). Este hallazgo que respalda la evidencia de estudios que señalan la presencia del margen de resección afecto como el principal factor predictor de recidiva^{208,214}. Mientras que en esta serie, la mediana de SG entre los grupos que han recibido QT neoadyuvante es prácticamente igual, independientemente de que el margen de resección obtenido esté libre o afecto. Este último hecho sin embargo, demuestra una total discrepancia con la conclusión de JH. Angelsen et al²¹², que describe mejor SG en los pacientes que han recibido QT preoperatoria si el margen es R0.

No obstante, parece más lógico que la QT preoperatoria tal y como evidencia nuestra experiencia y diferentes estudios^{195,196}, no influya en la SG independientemente del margen de resección, ya que la SG de estos enfermos no sólo depende del margen de resección, sino de muchos factores determinados por la biología tumoral y del adecuado tratamiento multidisciplinar que se les puede ofrecer (entre las que se encuentra la opción de rescates quirúrgicos para el tratamiento de recidivas resecables).

Por último, es importante destacar que, analizando únicamente el grupo de pacientes con QT preoperatoria, y categorizando a los enfermos en aquellos que han recibido QT neoadyuvante por ser fácilmente resecables y los que han recibido QT de inducción por ser dudosamente resecables o *borderline*, existen considerables diferencias en la SG y SLE entre grupos. Se demuestra así una evidente mejoría en las medianas de supervivencia en el grupo resecable de inicio, siendo éstas, además, estadísticamente significativas concretamente para la SLE ($p = 0,027$). Este hallazgo, apoya los resultados publicados por B. Nordlinger en 2008¹²¹ sobre que, la QT neoadyuvante en aquellos pacientes resecables de entrada, mejora el pronóstico de los enfermos en términos de SG y SLE, mientras que en el grupo de los *borderline* esta mejoría no es tan marcada porque, una vez más, la biología tumoral implica un peor pronóstico. No obstante, un reciente estudio publicado en 2015 por GK. Bonney et al²³⁰ sobre la serie del LiverMetSurvey pone de manifiesto, al comparar los resultados de SG y SLE en pacientes resecables de inicio que recibieron QT neoadyuvante seguida de cirugía frente a otro grupo que fue directamente a resección hepática, que no existen diferencias significativas en el grupo que recibió QT neoadyuvante. Aunque hay que señalar que se detectaron en dicho estudio diferencias importantes entre grupos, ya que un gran porcentaje de los pacientes que fueron a cirugía directa presentaban metástasis únicas.

5.2.2.3. Relación del margen de resección con la SG y SLE en función de haber recibido anticuerpos monoclonales preoperatoriamente.

Como se ha reseñado anteriormente, la utilización de los fármacos biológicos se comienza a realizar de forma regular en la segunda mitad de la serie y sobre todo a partir de 2010, aún así contamos con 128 pacientes (41,3%) del total de los enfermos que han recibido QT preoperatoria (N = 310). El bevacizumab es el antiangiogénico más empleado en neoadyuvancia esta serie (33,3% de los casos), de acuerdo con las últimas recomendaciones de RE. Schwarz et al¹⁴⁸ así como las Guías NCCN Versión 3.2015 de cáncer colorrectal metastásico²³¹, que aprueban su uso en neoadyuvancia con cualquier esquema de QT sistémica basado tanto en primera como en segunda línea de tratamiento.

Al igual que ocurre con los hallazgos de la QT preoperatoria, se evidencia en esta serie que la administración de anticuerpos monoclonales no influye en la amplitud del margen de resección al comparar los pacientes que los han recibido frente a los que no ($p = 0,384$).

Sin embargo, al categorizar a los pacientes que han sido tratados con anticuerpos monoclonales frente a los que no, con respecto a los márgenes de resección en función de si estos están afectados (R1) o libres (R0), se demuestra lo siguiente:

En primer lugar, existen diferencias estadísticamente significativas tanto en la SG como en la SLE entre los diferentes grupos ($p = 0,001$).

En segundo lugar, se demuestra que la administración de fármacos biológicos consigue una mediana de SG para aquellos pacientes con margen

de resección libre muy superior (51,8 meses) a los que presentan el margen de resección afecto (14,8 meses). De lo que podemos concluir que la administración de estos fármacos diana junto con una cirugía R0, mejora considerablemente el pronóstico de nuestros enfermos.

En tercer lugar, se objetiva que tienen mejor SLE con respecto al resto de grupos aquellos pacientes que han recibido anticuerpos monoclonales y en los que se ha conseguido un margen de resección libre o R0.

Estos hallazgos son realmente relevantes y, desde luego, refuerzan la evidencia de que el tratamiento de los pacientes con MHCCR va de la mano del desarrollo de los fármacos diana con el apoyo fundamental de una resección hepática R0. Además, se reafirma la evidencia existente en la literatura de que la adición de fármacos biológicos a los actuales esquemas de QT neoadyuvante basados en oxaliplatino e irinotecán, no sólo mejoran las tasas de respuesta al tratamiento preoperatorio permitiendo la resección en pacientes inicialmente irresecables o *borderline*, sino que mejoran la SG y SLE de estos enfermos¹⁴⁸.

Concretamente en el caso del bevacizumab, que es el fármaco más empleado en neoadyuvancia en esta serie, existen estudios como el publicado por H. Hurwitz et al²³² o el de D. Ribero et al²³³ que ya demostraban en la década pasada que este antiangiogénico prevenía el daño hepático causado por la QT, concretamente la incidencia y la severidad de la dilatación sinusoidal, mejoraba la tasa de respuesta al tratamiento preoperatorio hasta el 44,8% y mejoraba la SG y SLE frente al grupo control ($p < 0.01$ respectivamente).

5.2.2.4. Relación del margen de resección con la SG y SLE en función de los hallazgos anatomopatológicos en las piezas de resección.

En este objetivo no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas para ninguno de los factores analizados (porcentaje de necrosis tras QT, porcentaje de fibrosis tras QT, porcentaje de CTV, RPC, esteatosis, esteatohepatitis, dilatación sinusoidal, SOS), si bien es cierto que disponemos de pocos pacientes en esta serie en los que se hayan recogido los datos sobre la respuesta AP a la QT preoperatoria, por la implantación del protocolo de sistematización en el análisis de las piezas recomendado por ML. Gómez Dorronsoro et al¹⁵⁸ a finales del año 2013; de ahí la importante limitación de la potencia estadística en este análisis.

El hecho de que la esteatosis sea el único parámetro estadísticamente significativo, se debe interpretar como un factor casual, teniendo en cuenta que los grupos de pacientes en los que se detecta esteatosis vs los que no la presentan, no son homogéneos entre sí (31 pacientes vs 2 pacientes). De hecho ya existe bibliografía que evidencia que la esteatosis es un factor que, a diferencia de lo que se pensaba anteriormente, no influye de forma significativa en la morbilidad postoperatoria de los pacientes que la presentan ni tampoco en la supervivencia de los mismos²³⁴.

Con esta limitación, y pese a la evidencia de trabajos como el de L. Rubbia-Brandt et al¹⁵¹ o DG. Blazer et al¹⁵⁴ que establecen que la evaluación de la respuesta patológica a la QT es un factor predictivo de supervivencia en estos pacientes, no podemos aportar ninguna conclusión en este objetivo con los datos disponibles.

5.2.2.5. Relación de la enfermedad extrahepática con la SG y SLE de los pacientes con MHCCR.

Merece la pena recordar que esta serie sólo ha analizado los pacientes con enfermedad extrahepática resecable, ya que la enfermedad extrahepática irresecable no cumple el criterio de inclusión del estudio (pacientes con MHCCR intervenidos con intención curativa) y los que presentaban enfermedad extrahepática resecable al diagnóstico que nunca se llegaron a resear, por progresión de la enfermedad, fueron excluidos del estudio (N = 19).

En nuestra experiencia no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en los resultados de SG ni SLE al comparar los pacientes que presentan enfermedad extrahepática al diagnóstico (N = 40 pacientes, 8,1%) vs los que no la presentan. La mediana de SG para los pacientes con enfermedad extrahepática es de 50,1 meses vs 60 meses en los que no la presentan ($p = 0,197$). La mediana de SLE de los pacientes con enfermedad extrahepática al diagnóstico frente a los que no la presentan es de 25,9 meses vs 30,1 ($p = 0,927$).

Diferentes estudios han evidenciado el peor pronóstico de los pacientes que presentan enfermedad extrahepática al diagnóstico de las MHCCR, incluso cuando esta enfermedad extrahepática es resecable^{211,213,235}. No obstante, hay descritas en la literatura SG a 5 años del 29%-74% cuando se consigue una resección R0 tanto de las MHCCR como de la enfermedad extrahepática⁴⁷⁻⁴⁹.

Las series de ZZ. Hamady et al²¹¹ y de E. Sadot et al²¹³ son las únicas publicadas en los últimos años que evalúan la influencia del margen de resección en la SG y SLE de los pacientes con MHCCR, incluyendo además

pacientes con enfermedad extrahepática resecable. El primer trabajo²¹¹, sobre una muestra de 2.715 pacientes, presenta una tasa de enfermedad extrahepática al diagnóstico del 8%, superponible a la de nuestro estudio (8,1%), y demuestra que estos pacientes presentan una mediana de SLE de entre 9 y 12 meses en función de la amplitud del margen de resección siempre que sea R0. Concluyen, por tanto que en estos pacientes con enfermedad extrahepática resecable, la SLE viene marcada por la biología tumoral, más que por la amplitud del margen de resección. Según la experiencia del *MSKCC*²¹³, la mediana de SG de los pacientes con enfermedad extrahepática es de 33 meses frente a 52 meses en los pacientes que no presentan enfermedad extrahepática.

Una mención especial merece la serie publicada en 2011 por C. Pulitanò et al²³⁵ en la que se recogen 1.629 pacientes, de los cuales un 10,4% tenía enfermedad extrahepática resecable. Se describen tasas de SG a 5 años del 26% entre los pacientes con enfermedad extrahepática resecable frente al 58% de los que no presentan metástasis extrahepáticas ($p < 0,001$), pese a una importante tasa de recidiva en los pacientes con enfermedad extrahepática (84%). Se demuestra también, que los factores como la multiplicidad de las lesiones extrahepáticas, no conseguir una resección R0 o la localización de adenopatías metastásicas interaortocavas eran predictores de peor pronóstico ($p < 0,05$).

Sin embargo, ninguno de los trabajos mencionados evalúa si el momento del tratamiento de la enfermedad extrahepática afecta a la SG o SLE de los pacientes.

En esta serie se objetiva una tasa de pacientes con enfermedad extrahepática al diagnóstico del 8,1% (40 pacientes), de los cuales el 57,5%

han recibido tratamiento de la enfermedad extrahepática después de la resección de las MHCCR.

Al analizar la relación del momento del tratamiento de la enfermedad extrahepática en el presente trabajo, se ha demostrado la existencia de importantes diferencias en la mediana de SG y SLE a favor de los pacientes en los que se realiza el tratamiento después de la cirugía de las MHCCR (50,1 meses de SG y 64,3 meses de SLE respectivamente) frente a los grupos en los que se ha llevado a cabo el tratamiento de la enfermedad extrahepática antes o durante la cirugía de las MHCCR (SG: 30,2 y 32,9 meses y SLE: 11,2 y 25,9 meses respectivamente); sin embargo las diferencias existentes no han resultado estadísticamente significativas ($p = 0,295$ y $p = 0,349$).

Por tanto, el presente estudio añade a la literatura vigente este aspecto, demostrando que el momento en el que se realiza el tratamiento de la enfermedad extrahepática no influye en la SG ni en la SLE de los enfermos con MHCCR. De forma que permanece vigente la recomendación de TM. Pawlik et al²⁰ de guiarnos por la respuesta a la QT preoperatoria en estos pacientes y sólo realizar la resección de la enfermedad extrahepática (y de las propias MHCCR) cuando haya respuesta o estabilidad de la enfermedad al tratamiento sistémico.

5.2.2.6. Determinación de la SG y SLE de los pacientes sometidos a segundas y terceras resecciones hepáticas por recidiva resecable de MHCCR.

Se han llevado a cabo durante el periodo del estudio 115 reintervenciones en 55 pacientes que han presentado recidivas hepáticas resecables.

En primer lugar, se demuestra en este estudio que la SG se incrementa considerablemente conforme aumenta el número de intervenciones (mediana de SG: 129,1 meses en el grupo que se ha resecado en 3 ocasiones vs 53,3 y 97,4 meses en los grupos que se han intervenido 1 y 2 veces respectivamente), siendo este resultado estadísticamente significativo ($p = 0,001$). Sin embargo, la SLE disminuye conforme aumenta el número de rescates quirúrgicos (mediana de SLE: 29,5 meses, 27,1 meses y 26,9 meses según si se han realizado 1, 2 o 3 resecciones en el paciente), aunque estos resultados no son estadísticamente significativos ($p = 0,738$).

Estos hallazgos coinciden con los trabajos más recientes publicados en la literatura en los que se aportan tasas de SG a 5 años superiores al 50%^{236,237}. Destaca en este sentido la serie de A. Andreou et al²³⁸ describiendo unas tasas de SG y SLE a 5 años del 73% y 22% respectivamente. Además, estos estudios establecen una serie de factores de mal pronóstico para los pacientes sometidos a reintervenciones entre los que se encuentra el margen de resección afecto o R1^{237,238}, ya que esto supone un incremento de las recidivas en estos pacientes; salvo en el estudio alemán donde se concluye que el margen de resección no influye en la SG de estos enfermos²³⁶.

En segundo lugar, se observan valores de SLEA (supervivencia libre de enfermedad tras rescate quirúrgico de recidiva) muy superiores y estadísticamente significativos, a los de SLE (supervivencia libre de enfermedad hasta primera recidiva) ($p = 0,003$) al comparar ambas variables en los 493 pacientes intervenidos de MHCCR; y este incremento en la SLEA es debido al número de intervenciones a las que se someten los pacientes al realizar la prueba de Kruskal-Wallis para muestras independientes ($p = 0,004$) y al rendimiento en control de la enfermedad de las mismas.

Por tanto, se corrobora con esta serie que las reintervenciones por recidivas hepáticas en pacientes con MHCCR mejoran la SG. Y además se aporta evidencia de una mejoría de la SLEA estadísticamente significativa en los enfermos reintervenidos. Así pues, a la luz de estos datos tiene sentido rescatar, siempre que sea posible, a los pacientes con recidivas hepáticas y someterlos a nuevas resecciones quirúrgicas, dada la importante mejoría en su pronóstico y SG.

5.2.2.7. Determinación de un subgrupo de pacientes con margen afecto (< 1 mm) que tenga mejor pronóstico en términos de SG y SLE.

Tras realizar la regresión de Cox, dividiendo los factores a estudio en aquellos dependientes de la biología tumoral y aquellos dependientes del tratamiento oncoquirúrgico, hay que destacar que los primeros no resultan significativos en mejorar el pronóstico de los pacientes con margen afecto, aunque el factor que más aumenta la SG y la SLE es la ausencia de enfermedad extrahepática. Por el contrario, los factores dependientes del tratamiento oncoquirúrgico, sí son estadísticamente significativos, sobre

todo la administración de anticuerpos monoclonales en relación a la SG ($p = 0,021$).

Consideramos que este análisis es importante ante los llamativos resultados de los estudios que objetivan que no hay diferencias en la SG ni SLE de los pacientes con margen afecto en la resección de las MHCCR, en el marco actual del tratamiento estándar con QT perioperatoria de estos enfermos^{195,196,239}. Dichas series, tan sólo evidencian que ante la presencia de márgenes afectados, se produce un aumento de las recidivas intrahepáticas (en el margen de resección²³⁹ o en cualquier localización intrahepática¹⁹⁵).

Por una parte, nuestros hallazgos discrepan totalmente con los resultados de estos trabajos¹⁹⁶, al demostrar diferencias significativas en la SLE de los pacientes con margen libre *versus* afecto que han recibido QT preoperatoria (apartado 4.2.2.1); y por otro, porque el presente trabajo aporta precisamente que sólo se considera un factor protector para los pacientes con margen afecto el hecho de haber recibido tratamiento con anticuerpos monoclonales en neoadyuvancia, ya que esto mejora su SG y ninguno de los citados estudios analiza por separado el papel de los fármacos biológicos en relación al margen de resección y el pronóstico a largo plazo de los pacientes con MHCCR.

De hecho, en los actuales consensos publicados¹⁴⁸ en cuanto al empleo de fármacos diana, no existe suficiente nivel de evidencia para recomendarlos sistemáticamente en neoadyuvancia en los pacientes inicialmente resecables con MHCCR, aunque si está justificado su empleo al aumentar la tasa de respuesta y por su efecto protector ante el daño hepático. Los resultados del presente análisis nos permiten añadir una consideración al respecto, y es que parece justificado administrar

anticuerpos monoclonales en neoadyuvancia al mejorar la SG en los pacientes con margen afecto.

6. Conclusiones

A partir de los resultados obtenidos y como respuesta a los objetivos planteados en este trabajo se establecen las siguientes conclusiones:

- 1) La amplitud del margen de resección anatomopatológico en las metástasis hepáticas de carcinoma colorrectal, no influye en la supervivencia global, sin embargo, hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia libre de enfermedad en función de si el margen de resección está libre o afecto.
- 2) La quimioterapia neoadyuvante no influye en la supervivencia global de los pacientes con metástasis hepáticas de carcinoma colorrectal, independientemente de que el margen de resección esté libre o afecto. Sin embargo, aumenta de forma estadísticamente significativa la supervivencia libre de enfermedad de los pacientes con margen de resección libre frente a los que presentan el margen de resección afecto.
- 3) La administración de anticuerpos monoclonales en neoadyuvancia, demuestra un aumento estadísticamente significativo tanto de la supervivencia global como de la supervivencia libre de enfermedad, en los pacientes con metástasis hepáticas de carcinoma colorrectal en los que se consigue un margen de resección libre.
- 4) No hemos encontrado relación estadísticamente significativa entre ninguna variable anatomopatológica estudiada (salvo el margen de resección) y la supervivencia global y libre de enfermedad de los pacientes intervenidos por metástasis hepáticas de carcinoma colorrectal.

- 5) Los pacientes con metástasis hepáticas de carcinoma colorrectal con enfermedad extrahepática sincrónica resecable no presentan diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia global y libre de enfermedad con respecto a los pacientes sin enfermedad extrahepática.
- 6) El número de intervenciones a las que son sometidos los pacientes por recidiva resecable de las metástasis hepáticas de carcinoma colorrectal, aumenta de forma estadísticamente significativa la supervivencia global y la supervivencia libre de enfermedad actual de estos pacientes.
- 7) En los pacientes intervenidos por metástasis de carcinoma colorrectal, con margen de resección afecto, la única variable que mejora el pronóstico, en términos de supervivencia global, es la administración de anticuerpos monoclonales en neoadyuvancia, siendo estas diferencias estadísticamente significativas.

Finalmente y como respuesta a la hipótesis inicialmente planteada, concluimos que el margen de resección en los pacientes intervenidos por metástasis hepáticas de carcinoma colorrectal no influye en la supervivencia global, incluso cuando está afecto. Por el contrario, el margen de resección influye en la supervivencia libre de enfermedad, disminuyéndola cuando el margen está afecto.

7. Bibliografía

1. Informe mundial sobre el cáncer 2014, IARC. Disponible en <http://www.iarc.fr>.
2. Cáncer de colon, OMS. Disponible en <http://www.who.int>.
3. Incidencia y mortalidad en cáncer de colon, GLOBOCAN 2012. Disponible en <http://www.globocan.iarc.fr>.
4. Cáncer de colon, AECC. Disponible en <http://www.aecc.es>.
5. 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.
6. Borrego-Estella V, Serrablo A, Artigas JM. Tratamiento quirúrgico del cáncer colorrectal primario. *Rev Cancer*. 2011;25:91-9.
7. Rodríguez-Cuellar E, Ruíz P, Romero M et al. Análisis de la calidad asistencial del tratamiento quirúrgico del cáncer colorrectal en 2008. Estudio de ámbito nacional. *Cir Esp*. 2010;88(4):238-46.
8. Tomlinson JS, Jarnagin WR, DeMatteo RP et al. Actual 10 year survival after resection of colorectal liver metastases defines cure. *J Clin Oncol*. 2007;25:4575-80.
9. Scheele J, Stang R, Altendorf-Hofmann A. Hepatic metastases from colorectal carcinoma: impact of surgical resection on the natural history. *Br J Surg*. 1990;77:1241-6.
10. Venook AP, Curley SA. Management of potentially resectable colorectal cancer liver metastases. UpToDate. September 2009.
11. Bengmark S, Hafstrom L. The natural history of primary and secondary malignant tumors of the liver. The prognosis for patients with hepatic metastases from colonic and rectal carcinomas by laparotomy. *Cancer*. 1969;23:198-202.
12. Figueras J. Metástasis hepáticas masivas de carcinoma colorrectal. *Cir Esp*. 2005;77:313-4.
13. Abdalla EK, Adam R, Bilchik AJ et al. 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;20:481-96.
15. Mentha G, Majno P, Terraz S et al. Treatment strategies for the management of advanced colorectal liver metastases detected synchronously with the primary tumour. *Eur J Surg Oncol.* 2007;33: S76-83.
16. Figueras J, Valls C, Rafecas A et al. Resection rate and effect of postoperative chemotherapy on survival after surgery for colorectal liver metastases. *Br J Surg.* 2001;88:980-5.
17. Figueras J, Torras J, Valls C et al. 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.
18. Tomlinson JS, Jarnagin WR, DeMatteo RP et al. Actual 10 year survival after resection of colorectal liver metastases defines cure. *J Clin Oncol.* 2007;25:4575-80.
19. Martí J, Marta M, Fuster J et al. Prognostic factors and time-related changes influence results of colorectal liver metastases surgical treatment: a single-center analysis. *World J Gastroenterol.* 2009;15:587-94.
20. Pawlik TM, Schulick RD, Choti MA. Expanding criteria for resectability of colorectal liver metastases. *The Oncologist.* 2008; 13:51-64.
21. 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.
22. Adam R, Lucidi V, Bismuth H. Hepatic colorectal metastases: Methods of improving resectability. *Surg Clin N Am.* 2004;84:659-71.
23. Scheele J, Stang R, Altendorf-Hofmann A et al. Resection of colorectal liver metastases. *World J Surg.* 1995;19:59-71.
24. Adson MA, van Heerden JA, Adson MH et al. Resection of hepatic metastases from colorectal cancer. *Arch Surg.* 1984;119:647-51.

25. Hughes KS, Rosenstein RB, Songhorabodi S et al. Resection of the liver for colorectal carcinoma metastases: a multi-institutional study of long-term survivors. *Dis Colon Rectum*. 1988;31:1-4.
26. Adam R, Avisar E, Ariche A et al. Five-year survival following hepatic resection after neoadjuvant therapy for non-resectable colorectal. *Ann Surg Oncol*. 2001;8:347-53.
27. Choti MA, Sitzmann JV, Tiburi MF et al. Trends in long-term survival following liver resection for hepatic colorectal metastases. *Ann Surg*. 2002;235:759-66.
28. 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; 239:818-25.
29. Ambiru S, Miyazaki M, Isono T et al. Hepatic resection for colorectal metastases. Analysis of prognostic factors. *Dis Colon Rectum*. 1999;42:632-9.
30. 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.
31. Ekberg H, Tranberg KG, Anderson R et al. Determinants of survival in liver resection for colorectal secondaries. *Br J Surg*. 1986;73:727-31.
32. Rees M, Plant G, Bygrave S. Late results justify resection for multiple hepatic metastases from colorectal cancer. *Br J Surg*. 1997; 84(8):1136-40.
33. Rougier P, Milan C, Lazorthes F et al. Prospective study of prognostic factors in patients with unresected hepatic metastases from colorectal cancer. *Fondation Française de Cancérologie Digestive*. *Br J Surg*. 1995;82(10):1397-400.
34. Nordlinger B, Guiguet M, Vaillant JC, et al. Surgical resection of colorectal carcinoma metastases to the liver. A prognostic scoring system to improve case selection, based on 1568 patients. *Association Française de Chirurgie*. *Cancer*. 1996;77:1254-62.
35. Fong Y, Fortner J, Sun RL, et al. Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer:

- analysis of 1001 consecutive cases. *Ann Surg.* 1999;230:309-18.
36. Rees M, Tekkis PP, Welsh FK et al. Evaluation of long term survival after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: a multifactorial model of 929 patients. *Ann Surg.* 2008;247(1):125-35.
 37. Vauthey JN. Improving resectability in patients with hepatic colorectal metastases. Program of the AHPBA 2006 Consensus Conference, San Francisco, CA, January 25, 2006.
 38. Altendorf-Hofmann A, Scheele J. A critical review of the major indicators of prognosis after resection of hepatic metastases from colorectal carcinoma. *Surg Oncol Clin N Am.* 2003;12:165-192, xi.
 39. Pawlik TM, Abdalla EK, Ellis LM et al. Debunking dogma: Surgery for four or more colorectal liver metastases is justified. *J Gastrointest Surg.* 2006;10:240-8.
 40. Scheele J, Stangl R, Altendorf-Hofmann A et al. Indicators of prognosis after hepatic resection for colorectal secondaries. *Surgery.* 1991;110:13-29.
 41. Choti MA, Sitzmann JV, Tiburi MF et al. Trends in long-term survival following liver resection for hepatic colorectal metastases. *Ann Surg.* 2002;235:759-66.
 42. Fortner JG, Silva JS, Golbey RB et al. Multivariate analysis of a personal series of 247 consecutive patients with liver metastases from colorectal cancer. I. Treatment by hepatic resection. *Ann Surg.* 1984;199:306-16.
 43. Doci R, Gennari L, Bignami P et al. One hundred patients with hepatic metastases from colorectal cancer treated by resection: analysis of prognostic determinants. *Br J Surg.* 1991;78:797-801.
 44. Inoue M, Kotake Y, Nakagawa K et al. Surgery for pulmonary metastases from colorectal carcinoma. *Ann Thorac Surg.* 2000;70:380-3.
 45. Inoue M, Ohta M, Iuchi K et al. Benefits of surgery for patients with pulmonary metastases from colorectal carcinoma. *Ann Thorac Surg.* 2004;78:238-44.
 46. Sakamoto T, Tsubota N, Iwanaga K et al. Pulmonary resection for

- metastases from colorectal cancer. *Chest*. 2001;119:1069-72.
47. Sakamoto Y, Sakaguchi Y, Oki E et al. Surgical outcomes after resection of both hepatic and pulmonary metastases from colorectal cancer. *World J Surg*. 2012; 36(11):2708-13.
 48. 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.
 49. 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.
 50. Nakamura S, Suzuki S, Konno H. Resection of hepatic metastases of colorectal carcinoma: 20 years' experience. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 1999;6:16-22.
 51. Jaeck D. The significance of hepatic pedicle lymph nodes metastases in surgical management of colorectal liver metastases and of other liver malignancies. *Ann Surg Oncol*. 2003;10:1007-11.
 52. Jaeck D, Nakano H, Bachellier P 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.
 53. da Silva RG, Sugarbaker PH. Analysis of prognostic factors in seventy patients having a complete cytoreduction plus perioperative intraperitoneal chemotherapy for carcinomatosis from colorectal cancer. *J Am Coll Surg*. 2006;203:878-86.
 54. Glehen O, Kwiatkowski F, Sugarbaker PH et al. Cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy for the management of peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer: a multi-institutional study. *J Clin Oncol*. 2004;22:3284-92.
 55. Adam R, Hoti E, Folprecht G et al. Accomplishments in 2008 in the management of curable metastatic colorectal cancer. *Gastrointest Cancer Res*. 3 (Suppl 2) 2009; S15-S22.
 56. Kanas GP, Taylor A, Primrose JN et al. Survival after liver resection in metastatic colorectal cancer: review and meta-analysis of prognostic factors. *Clin Epidemiol*. 2012; 4:283-301.

57. Adam R, De Gramond A, Figueras J et al. The oncosurgery approach to managing liver metastases from colorectal cancer: a multidisciplinary international consensus. *The Oncologist*. 2012; 17:1225-39.
58. Du CZ, Li J, Cai Y et al. Effect of multidisciplinary team treatment on outcomes of patients with gastrointestinal malignancy. *World J Gastroenterol*. 2011;17:2013-8.
59. MacDermid E, Hooton G, MacDonald M et al. Improving patient survival with the colorectal cancer multi-disciplinary team. *Colorectal Dis*. 2009;11:291-5.
60. Kinoshita H, Sakai K, Hirohashi K et al. Preoperative portal vein embolization for hepatocellular carcinoma. *World J Surg*. 1986;10:803-8.
61. Makuuchi M, Thai BL, Takayasu K et al. Preoperative portal embolization to increase safety of major hepatectomy for hilar bile duct carcinoma: a preliminary report. *Surgery*. 1990;107:521-7.
62. Madoff DC, Hicks ME, Abdalla EK et al. 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;227:251-60.
63. Vauthey JN, Chaoui A, Do KA et al. Standardized measurement of the future liver remnant prior to extended liver resection: methodology and clinical associations. *Surgery*. 2000;127:512-9.
64. Farges O, Belghiti J, Kianmanesh R et al. Portal vein embolization before right hepatectomy: prospective clinical trial. *Ann Surg*. 2003;237:208-17.
65. Abdalla EK, Denys A, Chevalier P et al. Total and segmental liver volume variations: Implications for liver surgery. *Surgery*. 2004;135:404-10.
66. Elias D, Lasser P, Rougier P et al. Frequency, technical aspects, results, and indications of major hepatectomy after prolonged intra-arterial hepatic chemotherapy for initially unresectable hepatic tumors. *J Am Coll Surg*. 1995;180:213-9.
67. Bismuth H, Adam R, Levi F et al. Resection of nonresectable liver

- metastases from colorectal cancer after neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg.* 1996;224:509-20; discussion 520-2.
68. 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.* 2008;15(10):2765-72.
 69. Tanaka K, Kumamoto T, Matsuyama R et al. Influence of chemotherapy on liver regeneration induced by portal vein embolization or first hepatectomy of a staged procedure for colorectal liver metastases. *J Gastrointes Surg.* 2010;14(2):359-68.
 70. Al-Sharif E, Simoneau E, Hassanai M. Portal vein embolization effect on colorectal cancer liver metastases progression: lessons learned. *World J Clin Oncol.* 2015;6(5):142-6.
 71. Adam R, Laurent A, Azoulay D et al. Two-stage hepatectomy: A planned strategy to treat irresectable liver tumors. *Ann Surg.* 2000;232:777-85.
 72. Jaeck D, Oussoultzoglou E, Rosso E 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;240:1037-49; discussion 1049-51.
 73. Reddy SK, Pawlik TM, Zorzi D et al. Simultaneous resections of colorectal cancer and synchronous liver metastases: A multi-institutional analysis. *Ann Surg Oncol.* 2007;14:3481-91.
 74. Brouquet A, Abdalla EK, Kopetz S et al. High survival rate after two-stage resection of advanced colorectal liver metastases: Response-based selection and complete resection define outcome. *J Clin Oncol.* 2011;29:1083-90.
 75. Lim C, Farges O. Portal vein occlusion before major hepatectomy in patients with colorectal liver metastases: Rationale, indications, technical aspects, complications and outcome. *J Visc Surg.* 2012;149:86-96.
 76. Schnitzbauer AA, Lang SA, Goessmann H, Nadalin S, Baumgart J, Farkas SA, et al. Right portal vein ligation combined with in situ splitting induces rapid left lateral liver lobe hypertrophy enabling

- two-staged extended right hepatic resection in small-for-size settings. *Ann Surg.* 2012;255:405-14.
77. Baumgart J, Lang S, Lang H. A new method for induction of liver hypertrophy prior to right trisectionectomy: a report of 3 cases. *HPB.* 2011;13(Suppl 2):1-145 (Communication P0008L).
 78. De Santiabañes E, Clavien PA. Playing play-doh to prevent postoperative liver failure. The ALPPS approach. *Ann Surg.* 2012;255:415-7.
 79. De Santiabañes E, Alvarez FA, Ardiles V. How to avoid postoperative liver failure: A novel method. *World J Surg.* 2012;36:125-8.
 80. Oldhafer KJ, Donati M, Jenner RM, Stang A, Stavrou GA. ALPPS for patients with colorectal liver metastases: Effective liver hypertrophy, but early tumor recurrence. *World J Surg.* 2014;38:1504-9.
 81. Li J, Girotti P, Konigsrainer I et al. ALPPS in right trisectionectomy: A safe procedure to avoid postoperative failure? *J Gastrointest Surg.* 2013;17:956-61.
 82. Alvarez FA, Ardiles V, Sánchez Claria R, Pekolj. Associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy (ALPPS): Tips and tricks. *J Gastrointest Surg.* 2012;17:814-21.
 83. Kokudo N, Shindoh J. How can we safely climb the ALPPS? *Updates Surg.* 2013;65:175-7.
 84. Schadde E, Ardiles V, Robles-Campos R et al. Early survival and safety of ALPPS. First report of the International ALPPS Registry. *Ann Surg.* 2014;260(5):829-38.
 85. Montalvá EM, Maupoey J, Bañuelos R et al. ALPPS monosegmento: una nueva variante de las técnicas de regeneración hepática rápida. Revisión crítica de los resultados iniciales de nuestra serie. *Cir Esp.* 2015;93(7):436-43.
 86. Truant S, Oberlin O, Sergent G, Lebuffe G, Gambiez L, Ernst O, et al. Remnant liver volumen to body weight ratio $\geq 0.5\%$: A new cut-off to estimate postoperative risks after extended resection in noncirrhotic liver. *J Am Coll Surg.* 2007;204:22-33.

87. Rhim H, Dodd GD 3rd. Radiofrequency thermal ablation of liver tumors. *J Clin Ultrasound* 1999;27:221-229.
88. McGahan JP, Brock JM, Tesluk H et al. Hepatic ablation with use of radiofrequency electrocautery in the animal model. *J Vasc Interv Radiol*. 1992; 3:291-7.
89. Curley SA, Izzo F, Abdalla E et al. Surgical treatment of colorectal cancer metastasis. *Cancer Metastasis Rev*. 2004;23:165-82.
90. Pawlik TM, Izzo F, Cohen DS et al. Combined resection and radiofrequency ablation for advanced hepatic malignancies: Results in 172 patients. *Ann Surg Oncol*. 2003;10:1059-69.
91. Curley SA, Izzo F, Delrio P et al. Radiofrequency ablation of unresectable primary and metastatic hepatic malignancies: Results in 123 patients. *Ann Surg*. 1999;230:1-8.
92. Aloia TA, Vauthey JN, Loyer EM et al. Solitary colorectal liver metastasis: resection determines outcome. *Arch Surg*. 2006;141:460-6; discussion 466-7.
93. van Duijnhoven FH, Jansen MC, Junggeburst JM et al. Factors influencing the local failure rate of radiofrequency ablation of colorectal liver metastases. *Ann Surg Oncol*. 2006;13:651-8.
94. 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;239:818-25; discussion 825-827.
95. de Baere T, Elias D, Dromain C et al. Radiofrequency ablation of 100 hepatic metastases with a mean follow-up of more than 1 year. *AJR Am J Roentgenol*. 2000;175:1619-25.
96. Solbiati L, Ierace T, Tonolini M et al. Radiofrequency thermal ablation of hepatic metastases. *Eur J Ultrasound*. 2001;13:149-58.
97. Gillams AR. Thermal ablation of liver metastases. *Abdom Imaging*. 2001;26:361-8.
98. Ruers T, van Coevorden F, Pierie J, et al. Radiofrequency ablation (RFA) combined with chemotherapy for unresectable colorectal liver metastases (CRCLM): Interim results of a randomised phase II study of the EORTC- NCRI CCSG-ALM Intergroup 40004 (CLOCC).

2008 ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium, Orlando, FL, January 25-27, 2008 (abstr 4012).

99. R, Spartà D, Berretta S. Combined microwave thermal ablation and liver resection for single step treatment of otherwise unresectable colorectal liver metastases; a monoinstitutional experiences. *Eur Rev Fisichella Med Pharmacol Sci*. 2015;19(2):180-1.
100. Stattner S, Jones RP, Yip VS, et al. Microwave ablation with or without resection for colorectal liver metastases. *Eur J Surg Oncol*. 2013;39:844-9.
101. Correa-Gallego C, Fong Y, Gonen M, et al. A retrospective comparison of microwave ablation vs. radiofrequency ablation for colorectal cancer hepatic metastases. *Ann Surg Oncol*. 2014;21(13):4278-83.
102. Eng OS, Tsang AT, Moore D et al. Outcomes of microwave ablation for colorectal cancer liver metastases: a single center experience. *J Surg Oncol*. 2015;111(4):410-3.
103. Masi G, Cupini S, Marcucci L et al. Treatment with 5-fluorouracil/folinic acid, oxaliplatin, and irinotecan enables surgical resection of metastases in patients with initially unresectable metastatic colorectal cancer. *Ann Surg Oncol*. 2006;13:58-65.
104. Frena A, Martin F, La Guardia G et al. Liver resection after downstaging with neoadjuvant chemotherapy for “unresectable” colorectal metastases. *Chir Ital*. 2004;56:351-7.
105. Zaniboni A, Torri V, Tinazzi A et al. Neoadjuvant-based chemotherapy for liver metastases from colorectal cancer. An Italian survey. *Tumori*. 2005;91:383-7.
106. Alberts S, Horvath W, Sternfeld W et al. 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;23:9243-9.
107. Adam R. Developing strategies for liver metastases from colorectal cancer. *Semin Oncol*. 2007;34(2 Suppl 1):S7-S11.

108. Welsh F, Tilney H, Tekkis P et al. Safe liver resection following chemotherapy for colorectal metastases is a matter of timing. *Br J Cancer*. 2007;96:1037-42.
109. Hewes J, Dighe S, Morris R et al. Preoperative chemotherapy and the outcome of liver resection for colorectal metastases. *World J Surg*. 2007;31:353-64.
110. Kornprat P, Jarnagin W, Gonen M et al. Outcome after hepatectomy for multiple (four or more) colorectal metastases in the era of effective chemotherapy. *Ann Surg Oncol*. 2007;14:1151-60.
111. Sperti E, Faggiolo R, Gerbino A et al. Outcome of metastatic colorectal cancer: analysis of a consecutive series of 229 patients. The impact of a multidisciplinary approach. *Dis Colon Rectum*. 2006;49:1596-601.
112. Van den Eynde M, Hendlisz A. Treatment of colorectal liver metastases: A review. *Rev Recent Clin Trials*. 2009;4:56-62.
113. Golfinopoulos V, Salanti , Pavlidis N et al. Survival and disease-progression benefits with treatment regimens for advanced colorectal cancer: A meta-analysis. *Lancet Oncol*. 2007;8:898-911.
114. Adam R, Delvart V, Pascal G et al. Rescue surgery for unresectable colorectal liver metastases downstaged by chemotherapy: A model to predict long-term survival. *Ann Surg*. 2004;240:644-57; discussion 657-658.
115. Alberts SR, Horvath WL, Sternfeld WC et al. 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;23:9243-9.
116. Ho WM, Ma B, Mok T et al. Liver resection after irinotecan, 5-fluorouracil, and folinic acid for patients with unresectable colorectal liver metastases: A multi-center phase II study by the Cancer Therapeutic Research Group. *Med Oncol*. 2005;22:303-12.
117. Pozzo C, Basso M, Cassano A et al. Neoadjuvant treatment of unresectable liver disease with irinotecan and 5-fluorouracil plus folinic acid in colorectal cancer patients. *Ann Oncol*. 2004;15:933-9.
118. Adam R, Pascal G, Castaing D et al. Tumor progression while on chemotherapy: A contraindication to liver resection for multiple

- colorectal metastases? *Ann Surg.* 2004;240:1052-61; discussion 1061-64.
119. LiverMetSurvey. International Registry of Patients Operated for Colorectal Liver Metastasis. Available at <http://www.livermetsurvey.org>, accessed November 23, 2011.
 120. Falcone A, Ricci S, Brunetti I et al. Phase II 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.
 121. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B et al. 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.
 122. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, et al. Perioperative FOLFOX4 chemotherapy and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC 40983): long-term results of a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013;14:1208-15.
 123. Elias D, Lasser P, Rougier P et al. Frequency, technical aspects, results, and indications of major hepatectomy after prolonged intra-arterial hepatic chemotherapy for initially unresectable hepatic tumors. *J Am Coll Surg.* 1995;180:213-9.
 124. Goéré D, Deshaies I, De Baere T et al. Prolonged survival of initially unresectable hepatic colorectal cancer patients treated with hepatic arterial infusion of oxaliplatin followed by radical surgery of metastases. *Ann Surg.* 2010;251:686-91.
 125. Boige V, Malka D, Elias D et al. Hepatic arterial infusion of oxaliplatin and intravenous LV5FU2 in unresectable liver metastases from colorectal cancer after systemic chemotherapy failure. *Ann Surg Oncol.* 2008; 15:219-26.
 126. Bouchahda M, Adam R, Giacchetti S et al. Rescue chemotherapy using multidrug chronomodulated hepatic arterial infusion for patients with heavily pretreated metastatic colorectal cancer. *Cancer.*

- 2009;115:4990-9.
127. Bredis C, Young G. The blood supply of neoplasms in the liver. *Am J Pathol.* 1954;30:969-77.
 128. Levi F, Schibler U. Circadian rhythms: mechanisms and therapeutic implications. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2007;47:593-628.
 129. Hastings MH, Reddy AB, Maywood ES. A clockwork web: circadian timing in brain and periphery, in health and disease. *Nat Rev Neurosci.* 2003;4:649-61.
 130. Fu L, Lee CC. The circadian clock: pacemaker and tumor suppressor. *Nat Rev Cancer.* 2003;3:350-61.
 131. Granda TG, Liu XH, Smaaland R, et al. Circadian regulation of cell cycle and apoptosis proteins in mouse bone marrow and tumor. *FASEB J.* 2005;19:304-6.
 132. Filipski E, Innominato PF, Wu M, et al. Effects of light and food schedules on liver and tumor molecular clocks in mice. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97:507-17.
 133. Iurisci I, Filipski E, Reinhardt J, et al. Improved tumor control through circadian clock induction by seliciclib, a cyclin-dependent kinase inhibitor. *Cancer Res.* 2006;66:10720-8.
 134. Levi F, Zidani R, Misset JL. Randomised multicentre trial of chronotherapy with oxaliplatin, fluorouracil, and folinic acid in metastatic colorectal cancer. *International Organization for Cancer Chronotherapy. Lancet.* 1997;350:681-6.
 135. Bokemeyer C, Bondarenko I, Makhson A et al. Fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with and without cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2009;27:663-71.
 136. Van Cutsem E, Köhne CH, Hitre E et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2009;360:1408-17.
 137. Van Cutsem E, Köhne CH, Láng I et al. Cetuximab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: Updated analysis of overall survival according to tumor KRAS and BRAF mutation status. *J Clin Oncol.*

2011;29:2011-9.

138. Folprecht G, Gruenberger T, Bechstein WO et al. 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.
139. Garufi C, Torsello A, Tumolo S et al. Cetuximab plus chronomodulated irinotecan, 5-fluorouracil, leucovorin and oxaliplatin as neoadjuvant chemotherapy in colorectal liver metastases: POCHER trial. *Br J Cancer.* 2010;103:1542-7.
140. Tveit K, Guren T, Glimelius B et al. Randomized phase III study of 5-fluorouracil/folinic acid/oxaliplatin given continuously or intermittently with or without cetuximab, as first-line treatment of metastatic colorectal cancer: The NORDIC VII study (NCT00145314), by the Nordic Colorectal Cancer Biomodulation Group. *J Clin Oncol.* 2011;29(suppl 4):365.
141. Douillard JY, Siena S, Cassidy J et al. 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.
142. Peeters M, Cohn A, Köhne CH et al. Panitumumab in combination with cytotoxic chemotherapy for the treatment of metastatic colorectal carcinoma. *Clin Colorectal Cancer.* 2012;11:14-23.
143. Van Cutsem E, Peeters M, Siena S et al. Open-label phase III trial of panitumumab plus best supportive care compared with best supportive care alone in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2007;25:1658-64.
144. Okines A, Puerto OD, Cunningham D et al. Surgery with curative-intent in patients treated with first-line chemotherapy plus bevacizumab for metastatic colorectal cancer: First BEAT and the randomised phase-III NO16966 trial. *Br J Cancer.* 2009;101:1033-8.
145. Wong R, Cunningham D, Barbachano Y et al. A multicentre study of capecitabine, oxaliplatin plus bevacizumab as perioperative treatment of patients with poor-risk colorectal liver-only metastases not selected for upfront resection. *Ann Oncol.* 2011;22:2042-8.

146. Masi G, Loupakis F, Salvatore L et al. Bevacizumab with FOLFOXIRI (irinotecan, oxaliplatin, fluorouracil, and folinate) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: A phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2010;11:845-52.
147. Kishi Y, Zorzi D, Contreras CM et al. Extended preoperative chemotherapy does not improve pathologic response and increases postoperative liver insufficiency after hepatic resection for colorectal liver metastases. *Ann Surg Oncol.* 2010;17:2870-6.
148. Schwarz RE, Berlin JD, Lenz HJ et al. Systemic cytotoxic and biological therapies of colorectal liver metastases: expert consensus statement. *HPB.* 2013;15:106-15.
149. Padmanabhan C, Parikh A. Perioperative chemotherapy for resectable colorectal hepatic metastases. What does the EORTC 40983 trial update mean? *HepatoBiliary Surg Nutr.* 2015;4(1):80-3.
150. Mandard AM, Dalibard F, Mandard JC et al. Pathologic assessment of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy of esophageal carcinoma. Clinicopathologic correlations. *Cancer.* 1994;73(11):2680-6.
151. Rubbia-Brandt L, Giostra E, Brezault C et al. Importance of histological tumor response assessment in predicting the outcome in patients with colorectal liver metastases treated with neoadjuvant chemotherapy followed by liver surgery. *Ann Oncol.* 2007;18:299-304.
152. Aloysius MM, Zaitoun AM, Beckingham IJ et al. The pathological response to neoadjuvant chemotherapy with FOLFOX-4 for colorectal liver metastases: a comparative study. *Virchows Arch.* 2007;451:943-8.
153. Klinger M, Tamandl D, Eipeldauer S et al. Bevacizumab improves pathological response of colorectal cancer liver metastases treated with XELOX/FOLFOX. *Ann Surg Oncol.* 2010;17(8):2059-65.
154. Blazer DG, Kishi Y, Maru DM et al. Pathologic response to preoperative chemotherapy: A new outcome end point after resection of hepatic colorectal metastases. *J Clin Oncol.* 2008;26:5344-51.
155. Adam R, Wicherts DA, de Haas RJ et al. Complete pathologic

- response after preoperative chemotherapy for colorectal liver metastases: Myth or reality? *J Clin Oncol.* 2008;26:1635-41.
156. Ribero D, Wang H, Donadon M et al. Bevacizumab improves pathologic response and protects against hepatic injury in patients treated with oxaliplatin-based chemotherapy for colorectal liver metastases. *Cancer.* 2007;110:2761-7.
157. Chan G, Hassanain M, Chaudhury P et al. Pathological response grade of colorectal liver metastases treated with neoadjuvant chemotherapy. *HPB.* 2010;12:277-84.
158. Gómez Dorronsoro ML, Vera R, Ortega L et al. Recommendations of a group of experts for the pathological assessment of tumour regression of liver metastases of colorectal cancer and damage of non-tumour liver tissue after neoadjuvant therapy. *Clin Transl Oncol.* 2014;16(3):234-42.
159. Chun YS, Laurent A, Maru D et al. Management of chemotherapy-associated hepatotoxicity in colorectal liver metastases. *Lancet Oncol.* 2009;10:278-86.
160. Rubbia-Brandt L, Audard V, Sartoretti P et al. Severe hepatic sinusoidal obstruction associated with oxaliplatin-based chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol.* 2004;15:460-6.
161. Aloia T, Sebah M, Plasse M et al. Liver histology and surgical outcomes after preoperative chemotherapy with fluorouracil plus oxaliplatin in colorectal cancer liver metastases. *J Clin Oncol.* 2006;24:4983-90.
162. Rubbia-Brandt L, Lauwers GY, Wang H et al. Sinusoidal obstruction syndrome and nodular regenerative hyperplasia are frequent oxaliplatin-associated liver lesions and partially prevented by bevacizumab in patients with hepatic colorectal metastasis. *Histopathology.* 2010;56:430-9.
163. Fernandez FG, Ritter J, Goodwin JW et al. Effect of steatohepatitis associated with irinotecan or oxaliplatin pretreatment on resectability of hepatic colorectal metastases. *J Am Coll Surg.* 2005;200:845-53.
164. Vauthey JN, Pawlik TM, Ribero D et al. Chemotherapy regimen predicts steatohepatitis and an increase in 90-day mortality after

- surgery for hepatic colorectal metastases. *J Clin Oncol*. 2006;24:2065-72.
165. Peppercorn PD, Reznek RH, Wilson P et al. Demonstration of hepatic steatosis by computerized tomography in patients receiving 5-fluorouracil-based therapy for advanced colorectal cancer. *Br J Cancer*. 1998;77:2008-11.
166. Parikh AA, Gentner B, Wu TT et al. Perioperative complications in patients undergoing major liver resection with or without neoadjuvant chemotherapy. *J Gastrointest Surg*. 2003;7:1082-8.
167. Bilchik AJ, Poston G, Curley SA et al. Neoadjuvant chemotherapy for metastatic colon cancer: A cautionary note. *J Clin Oncol*. 2005;23:9073-8.
168. Kulemann V, Schima W, Tamandl D et al. Preoperative detection of colorectal liver metastases in fatty liver: MDCT or MRI? *Eur J Radiol* 2011;79:e1-e6.
169. Benoist S, Brouquet A, Penna C et al. Complete response of colorectal liver metastases after chemotherapy: Does it mean cure? *J Clin Oncol*. 2006;24:3939-45.
170. Elias D, Youssef O, Sideris L et al. Evolution of missing colorectal liver metastases following inductive chemotherapy and hepatectomy. *J Surg Oncol*. 2004;86:4-9.
171. Goèrè D, Gaujoux S, Deschamp F et al. Patients operated on for initially unresectable colorectal liver metastases with missing metastases experience a favorable long-term outcome. *Ann Surg*. 2011;254:114-8.
172. House MG, Kemeny NE, Gönen M et al. Comparison of adjuvant systemic chemotherapy with or without hepatic arterial infusional chemotherapy after hepatic resection for metastatic colorectal cancer. *Ann Surg*. 2011; 254:851-6.
173. Tanaka K, Takakura H, Takeda K et al. Importance of complete pathologic response to prehepatectomy chemotherapy in treating colorectal cancer metastases. *Ann Surg*. 2009;250:935-42.
174. Ramia-Angel JM, De la Plaza R, Quiñones E. Complete clinical response of liver metastases after chemotherapy: to resect or not?. *World J Gastrointest Oncol*. 2011;3(7):107-110.

175. Spolverato G, Vitale A, Ejaz A et al. Hepatic resection for disappearing liver metastases: a cost-utility analysis. *J Gastrointest Surg.* 2015;19(9):1668-75.
176. Nordlinger B, Vauthey JN, Poston G et al. The timing of chemotherapy and surgery for the treatment of colorectal liver metastases. *Clin Colorectal Cancer.* 2010;9(4):212-8.
177. Poultsides GA, Schulick RD, Pawlik TM. Hepatic resection for colorectal metastases: the impact of surgical margin status outcome. *HPB.* 2010;12(1):43-9.
178. Shirabe K, Takenaka K, Gion T et al. Analysis of prognostic risk factors in hepatic resection for metastatic colorectal carcinoma with special reference to the surgical margin. *Br J Surg.* 1997;84:1077-1080.
179. Yamamoto J, Sugihara K, Kosuge T et al. Pathologic support for limited hepatectomy in the treatment of liver metastases from colorectal cancer. *Ann Surg.* 1995;221:74-8.
180. Elias D, Cavalcanti A, Sabourin JC et al. Resection of liver metastases from colorectal cancer: the real impact of the surgical margin. *Eur J Surg Oncol* 1998;24:174-9.
181. Cady B, Jenkins RL, Steele GD Jr et al. Surgical margin in hepatic resection for colorectal metastases: a critical and improvable determinant of outcome. *Ann Surg.* 1998; 227:566-71.
182. Furrman GM, Curley SA, Hohn DC et al. Improved survival after resection of colorectal liver metastases. *Ann Surg Oncol.* 1995;2:537-541.
183. Scaife CL, Curley SA. Complication, local recurrence and survival rates after radiofrequency ablation for hepatic malignancies. *Surg Oncol Clin North Am.* 2003; 12:243-255.
184. Are C, Gonen M, Zazzali K et al. The impact of margins on outcome after hepatic resection for colorectal metastasis. *Ann Surg* 2007;246:295-300.
185. Pawlik TM, Scoggins CR, Zorzi D et al. Effect of surgical margin status on survival and site of recurrence after hepatic resection for colorectal metastases. *Ann Surg.* 2005;241:715-722; discussion 722-

724.

186. Kokudo N, Miki Y, Sugai S et al. Genetic and histological assessment of surgical margins in resected liver metastases from colorectal carcinoma: minimum surgical margins for successful resection. *Arch Surg* 2002;137:833-40.
187. Nuzzo G, Giuliante F, Ardito F et al. Influence of surgical margin on type of recurrence after liver resection for colorectal metastases: a single-centre experience. *Surgery* 2008;143:384-93.
188. Vandeweyer D, Neo EL, Chen JW et al. Influence of resection margin on survival in hepatic resections for colorectal liver metastases. *HPB*. 2009;11(6):499-504.
189. Figueras J, Burdio F, Ramos E et al. Effect of subcentimetre nonpositive resection margin on hepatic recurrence in patients undergoing hepatectomy for colorectal liver metastases. Evidences from 663 liver resections. *Ann Oncol*. 2007;18:1190-5.
190. Hamady ZZ, Cameron IC, Wyatt J et al. Resection margin in patients undergoing hepatectomy for colorectal liver metastasis: a critical appraisal of the 1-cm rule. *Eur J Surg Oncol*. 2006;32:557-563.
191. Bodingbauer M, Tamandl D, Schmid K et al. Size of surgical margin does not influence recurrence rates after curative liver resection for colorectal cancer liver metastases. *Br J Surg*. 2007;94:1133-8.
192. Kato T, Yasui K, Hirai T et al. Therapeutic results for hepatic metastasis of colorectal cancer with special reference to effectiveness of hepatectomy: analysis of prognostic factors for 763 cases recorded at 18 institutions. *Dis Colon Rectum*. 2003;46(10):22-31.
193. Wray CJ, Lowy AM, Mathews JB et al. The significance and clinical factors associated with a subcentimetre resection of colorectal liver metastases. *Ann Surg Oncol*. 2005;12:374-80.
194. Wakai T, Shirai Y, Sakata J et al. Appraisal of 1 cm hepatectomy margins for intrahepatic micrometastases in patients with colorectal carcinoma liver metastasis. *Ann Surg Oncol*. 2008;15:2472-81.
195. de Haas RJ, Wicherts DA, Flores E et al. R1 resection by necessity

- for colorectal liver metastases: is it still a contraindication to surgery? *Ann Surg.* 2008;248:626-37.
196. Ayez N, Lalmahomed ZS, Eggermont AM et al. Outcome of microscopic incomplete resection (R1) of colorectal liver metastases in the era of neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg Oncol.* 2012;19(5):1618-27.
 197. DeMatteo RP, Palese C, Jarnagin WR et al. Anatomic segmental hepatic resection is superior resection as an oncologic operation for colorectal liver metastases. *J Gastrointest Surg.* 2000;4:178-84.
 198. Zorzi D, Mullen JT, Abdalla EK et al. Comparison between hepatic wedge resection and anatomic resection for colorectal liver metastases. *J Gastrointest Surg.* 2006;10:86-94.
 199. Elias D, Bonnet S, Honore C et al. Comparison between the minimum margin defined on preoperative imaging and the final surgical margin after hepatectomy for cancer: how to manage it? *Ann Surg Oncol.* 2008;15:777-781.
 200. Takayama T, Makuuchi M, Kubota K et al. Randomized comparison of ultrasonic vs. clamp transection of the liver. *Arch Surg.* 2001;136:922-28.
 201. Aloia TA, Zorzi D, Abdalla EK et al. Two-surgeon technique for hepatic parenchymal transection of the non-cirrhotic liver using saline-linked cautery and ultrasonic dissection. *Ann Surg.* 2005;242:172-7.
 202. Busquets J, Pelaez N, Alonso S et al. The study of cavitationally ultrasonically aspirated material during surgery for colorectal liver metastases as a new concept in resection margin. *Ann Surg.* 2006;244(4):634-5.
 203. Ng JK, Urbanski SJ, Mangat N et al. Colorectal liver metastases contract centripetally with a response to chemotherapy: a histomorphologic study. *Cancer.* 2008;112:362-71.
 204. Maru DM, Kopetz S, Boonsirikamchai P et al. Tumor thickness at the tumor-normal interface: a novel pathologic indicator of chemotherapy response in hepatic colorectal metastases. *Am J Surg Pathol.* 2010;34(9):1287-94.

205. Mentha G, Terraz S, Morel P et al. Dangerous halo after neoadjuvant chemotherapy and two-step hepatectomy for colorectal liver metastases. *Br J Surg.* 2009;96:95-103.
206. Holdhoff M, Schmidt K, Diehl F et al. Detection of tumor DNA at the margins of colorectal cancer liver metastasis. *Clin Cancer Res.* 2011;17:3551-7.
207. Poultsides GA, Bao F, Servais El et al. Pathologic response to preoperative chemotherapy in colorectal liver metastases: fibrosis, not necrosis, predicts outcome. *Ann Surg Oncol.* 2012;19(9):2797-804.
208. Muratore A, Ribero D, Zimmitti G et al. Resection margin and recurrence-free survival after liver resection of colorectal metastases. *Ann Surg Oncol.* 2010;17(5):1324-9.
209. Cucchetti A, Ercolani G, Cescon M et al. Impact of subcentimeter margin on outcome after hepatic resection for colorectal metastases: a meta-regression approach. *Surgery.* 2012;151(5):691-9.
210. Andreou A, Aloia TA, Brouquet A et al. Margin status remains an important determinant of survival after surgical resection of colorectal liver metastases in the era of modern chemotherapy. *Ann Surg.* 2013;257(6):1079-88.
211. Hamady ZZ, Lodge JP, Welsh FK et al. One-millimeter cancer-free margin is curative for colorectal liver metastases: a propensity score case-match approach. *Ann Surg.* 2014;259(3):543-8.
212. Angelsen JH, Horn A, Eide GE et al. Surgery for colorectal liver metastases: the impact of resection margins on recurrence and overall survival. *World J Surg Oncol.* 2014;12:127.
213. Sadot E, Groot Koerkamp B, Leal JN et al. Resection margin and survival in 2368 patients undergoing hepatic resection for metastatic colorectal cancer: surgical technique or biologic surrogate?. *Ann Surg.* 2015;262(3):476-85.
214. Pandanaboyana S, White A, Pathak S et al. Impact of margin status and neoadjuvant chemotherapy on survival, recurrence after liver resection for colorectal liver metastases. *Ann Surg Oncol.* 2015;22(1):173-9.
215. Pinheiro RS, Herman P, Lupinacci RM et al. Tumor growth pattern

- as predictor of colorectal liver metastases recurrence. *Am J Surg.* 2014;207(4):493-8.
216. Rajaganeshan R, Prasad R, Guillou PJ et al. The influence of invasive growth pattern and microvessel density on prognosis in colorectal cancer and colorectal liver metastases. *Br J Cancer.* 2007;96(7):1112-7.
217. Brunt EM. Grading and staging the histopathological lesions of chronic hepatitis: The Knodell histology activity activity index and beyond. *Hepatology.* 2000;31:241-6.
218. Rahbari NN, Garden OJ, Padbury R et al. Posthepatectomy liver failure: a definition and grading by the International Study Group of Liver Surgery (ISGLS). *Surgery.* 2011;149:713-24.
219. Clavien PA, Barkun J, de Oliveira ML et al. The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience. *Ann Surg.* 2009;250:187-196.
220. LiverMetSurvey. International Registry of Patients Operated for Colorectal Liver Metastasis. Disponible en <http://www.livermetsurvey.org>.
221. Jones OM, Rees M, John TG et al. Biopsy of resectable colorectal liver metastases causes tumour dissemination and adversely affects survival after liver resection. *Br J Surg.* 2005;92(9):1165-8.
222. Knowles SA, Bertens KA, Croome KP et al. The current role of intraoperative ultrasound during the resection of colorectal liver metastases: A retrospective cohort study. *Int J Surg.* 2015;20:101-6.
223. Arita J, Ono Y, Takayashi M et al. Usefulness of contrast-enhanced intraoperative ultrasound in identifying disappearing liver metastases from colorectal carcinoma after chemotherapy. *Ann Surg Oncol.* 2014;21 Suppl 3:S390-7.
224. Pathak S, Hakeem A, Pike T. Anaesthetic and pharmacological techniques to decrease blood loss in liver surgery: a systematic review. *ANZ J Surg.* 2015. [Online ahead of print].
225. Figueras J, Valls C, Fabregat J. Equipamiento, experiencia mínima y estándares en la cirugía hepatobiliopancreática (HBP). *Cir Esp.* 2002;71(4):201-6.

226. Viganò L, Ferrero A, Lo Tesoriere R et al. Liver surgery for colorectal metastases: results after 10 years of follow-up. Longterm survivors, late recurrences, and prognostic role of morbidity. *Ann Surg Oncol*. 2008;15:2458-64.
227. Hayashi M, Inoue Y, Komeda K et al. Clinicopathological analysis of recurrence patterns and prognostic factors for survival after hepatectomy for colorectal liver metastases. *BMC Surg*. 2010;10:27.
228. Hashimoto T, Itabashi M, Ogawa S et al. Importance of the postoperative Carcinoembryonic Antigen level during follow-up after curative resection in patients with liver metastatic colorectal carcinoma. *Hepatogastroenterology*. 2014;61(132):989-93.
229. Petrelli F, Coinu A, Zaniboni A et al. Prognostic factors after R0 resection of colorectal cancer liver metastases: A systematic review and pooled-analysis. *Rev Recent Clin Trials*. 2015 Oct 5. [Online ahead of print]
230. Bonney GK, Coldham C, Adam R et al. Role of neoadjuvant chemotherapy in resectable synchronous colorectal liver metastases; An international multicenter data analysis using LiverMetSurvey. *J Surg Oncol*. 2015;111(6):716-24.
231. National Comprehensive Cancer Network Guidelines by site. Colon cancer. Disponible en <http://www.nccn.org>.
232. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2004;350:2335-42.
233. Ribero D, Wang H, Donadon M et al. Bevacizumab improves pathologic response and protects against hepatic injury in patients treated with oxaliplatin-based chemotherapy for colorectal liver metastases. *Cancer*. 2007;110:2761-67.
234. Parkin E, O'Reilly DA, Adam R et al. Equivalent survival in patients with and without steatosis undergoing resection for colorectal liver metastases following pre-operative chemotherapy. *Eu J Surg Oncol*. 2014;40(11):1436-44.
235. Pulitanò 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(5):1380-8.
236. Neeff HP, Drognitz O, Holzner P et al. Outcome after repeat resection of liver metastases from colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis*. 2013;28(8):1135-41.
237. Battula N, Tsapralis D, Mayer D et al. Repeat liver resection for recurrent colorectal metastases: a single-centre 13 year experience. *HPB*. 2014;16(2):157-63.
238. Andreou A, Brouquet A, Abdalla EK et al. Repeat hepatectomy for recurrent Colorectal liver metastases is associated with a high survival rate. *HPB*. 2011;13(11):774-82.
239. Eveno C, Karoui M, Gayat E et al. Liver resection for colorectal liver metastases with peri-operative chemotherapy: oncological results of R1 resections. *HPB*. 2013;15(5):359-64.

8. Anexos

Anexo 1. Base de datos de los pacientes con MHCCR de la Unidad de Cirugía HBP del Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia.



1 DATOS DE FILIACION		NIP	10215	Historia		Apellidos		Nº	
NIP:	10215	Nº Historia:		Espacio libre para etiqueta					
Apellido1:									
Apellido2:									
Nombre:									
Sexo:	2 Femenino								
Fecha de Nacimiento:	22/11/1943	Edad:	69						
Fecha de Entrada:	13/01/2012	Nº De intervención:	1	Fecha de intervención:	08/01/2013				
Hospital:	10 HOSPITAL LA FE	Oncólogo:							
Evolución		Fecha SLE: [SLEA]	23/05/2013	Fecha de intervención posterior:					
Estatus:	1 Vivo (libre de enfermedad)	Fecha Estatus:	23/05/2013						
Recaida									
Fecha 1ª recaida:	24/04/2013	Tipo recaida:	106	Fecha:		Tratamiento:			
Recidiva:	2 Recidiva hepática	Hepática:	24/04/2013	3	RF				
Localización:		Extrahepática:							
Describir:	Se le hizo RF el 23/05/13.								
Comentarios:									

U U = Registrado
X X = Revisado
X 0 = Introducido

Revisado y Completo

Fecha de última revisión: 23/05/2013

- 2 DATOS DEL TUMOR PRIMARIO
- 3 DIAGNOSTICO/ESTUDIO DE EXTENSION DE METASTASIS HEPATICAS
- 4 DETERMINACION DE RESECABILIDAD QUIRURGICA
- 5 QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE DE LAS METASTASIS
- 6 INTERVENCION QUIRURGICA
- 7 ANATOMIA PATOLOGICA
- 8 POSTOPERATORIO
- 9 QUIMIOTERAPIA POSTOPERATORIA

2. DATOS DEL TUMOR PRIMARIO
 NIP: 10215 NHC: 6421574 Nombre:

Presentación v tratamiento inicial
 Localización del tumor primario: 3 *Colon descendente/sigma*
 Describir:

QT neoadyuvante: 1 *Si* ¿Quimioterápicos administrados?: 4 *FOLFIRI*
 QRT neoadyuvante: 0 *No* Describir: + CETUXIMAB

Gy totales: Fecha de inicio:
 Número de ciclos: 5 Tratamiento neoadyuvante: Fecha de fin: 16/08/2012

Tto. inicial Técnica quirúrgica del tumor primario: 6 *Sigmoidectomía*
 Describir:
 Resección laparoscópica: 0 *No* Tipo de resección: 1 *Curativa* Fecha interv.: 18/09/2012

Anatomía tumor Anatomía patológica del tumor primario: 3 *Adenocarcinoma moderadamente diferenci.*
 pT: 3 *[T3]* Número de ganglios aislados: 8 pM: 1 *[M1]*
 pN: 1 *[N1]* Número de ganglios afectados: 1 Estado: 4 *[IV]*

Metástasis v tratamiento ¿Intervalo tumor primario-metástasis hepáticas?: 0 *No*
 QT adyuvante: 0 *No* ¿Quimioterápicos administrados?:
 QRT adyuvante: 0 *No* Describir:
 Gy totales: Fecha de inicio:
 Número de ciclos: Tratamiento adyuvante: Fecha de fin:

Comentarios: En la intervención del primario se le realizó una resección limitada en segmento 2 + ligadura portal derecha

3. DIAGNOSTICO/ESTUDIO DE EXTENSION DE METASTASIS HEPATICAS
 NIP: 10215 NHC: 6421574 Nombre:

Fecha de diagnóstico: 01/05/2012 Antecedentes personales: 55 *Dislipemia*
 Describir: colecistectomizada

Análítica
 Hematocrito: 40,3 (%) Fosf. alcalina: (UIL) Glucemia: 96 (mg/dL) T. protrombina: 17,8 sec
 Proteínas totales: 7,2 (g/dL) GOT: 25 (UIL) Urea: 24 (mg/dL) INR: 1,29
 Albúmina: (g/dL) GPT: 24 (UIL) Creatinina: 0,59 (mg/dL) CEA: 160
 Bilirrubina total: 0,3 (mg/dL) GGT: (UIL) Índice de Quick: 69 (%) CA 19.9: 160

Ecografía Localización: 2 *Bilateral* Número de nódulos: 5 Tamaño del nódulo mayor: 5 (cm)

TC abdo. Localización: 2 *Bilateral* Número de nódulos: 5 Tamaño del nódulo mayor: 5 (cm)

RNM Localización: 0 *No hecho* Número de nódulos: Tamaño del nódulo mayor: (cm)

PET Localización: 0 *No hecho* Número de nódulos:

Biopsia Resultado: 0 *No hecho* Enfermedad extrahepática (con biopsia): 0 *No*

Factores pronósticos de Fong
 Intervalo tumor-metástasis < 12 meses: 1 *Si* Número de factores positivos:
 Tumor primario en estadio III: 1 *Si* Número de factores analizados:
 Nódulo mayor > 5 cm: 1 *Si*
 CEA basal > 200 ng/ml: 0 *No* Índice de Fong calculado: 4
 Más de 1 lesión hepática: 1 *Si*

CEA pre Quimioterapia: CEA pre intervención: 160

Comentarios:

4 . DETERMINACION DE RESECABILIDAD QUIRURGICA
 NIP: 10215 NHC: 6421574 Nombre:

Razones de irresecabilidad
 Principal causa de Irresecabilidad preoperatoria: 3 *Número + Localización*
 Describir otras causas de Irresecabilidad preoperatoria: PRIMARIO
 Número: Localización: Tamaño: Enfermedad extrahepática:

Volumetría
 Volumetría hepática: 1 *Sí* Porcentaje de volumen residual: 27,3

Embolización
 Embolización portal preoperatoria: 1 *Sí* Fecha de embolización: 15/10/2012

Cirugía
 Cirugía prevista en dos tiempos: 1 *Sí*

Comentarios: La volumetría inicial NO se hizo.

5 . QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE DE LAS METASTASIS
 NIP: 10215 NHC: 6421574 Nombre:

Quimioterapia neoadyuvante
 Quimioterapia neoadyuvante: 2 *2 Líneas*

Linea 1	Linea 2
Número de ciclos: 5	Número de ciclos: 4
Fecha inicio tratamiento:	Fecha inicio tratamiento:
Fecha fin tratamiento:	Fecha fin tratamiento:
Quimioterapia: 4 <i>FOLFIRI</i>	Quimioterapia: 3 <i>FOLFOX</i>
Describir:	Describir:

Anticuerpos monoclonales : 2 *Cetuximab (Erbixus)*

Respuesta a la quimioterapia neoadyuvante
 Tipo de respuesta: 1 *Parcial* Resecabilidad preoperatoria: 1 *Sí*

Comentarios: Hubo respuesta parcial con primera linea de QT. Posteriormente se operó del primario y después se le hizo embolización portal percutánea, habiendo cierta progresión, por lo que se decidió continuar con QT cambiando a una segunda línea.

6. INTERVENCIÓN QUIRÚRGICA

NIP: 10215 NHC: 6421574 Nombre:

Datos de la intervención

Número de intervención para el paciente: 1 Simultaneo con primario: Fecha de intervención: 08/01/2013

Cirujano: 1 Si Ecografía intraoperatoria: 1 Si

Laparoscopia: 0 No Número de metástasis: 5 Tamaño de la metástasis mayor: 5

Localización: 2 Bilateral

Segmento 1: 0 No Segmento 3: 0 No Segmento 5: 1 Si Segmento 7: 0 No

Segmento 2: 1 Si Segmento 4: 1 Si Segmento 6: 0 No Segmento 8: 1 Si

Infiltración:

Pédiculo hepático: 0 No Carcinomatosis peritoneal: 0 No

Adenopatías hiliares: 1 Si Gástrica: 0 No

Diafragmática: 0 No Colon: 0 No

Otros órganos: 0 No

Causas de irreseccabilidad intraoperatoria

Principal causa de irreseccabilidad intraoperatoria: 0 Ninguna

Describir otras causas de irreseccabilidad preoperatoria

Número:

Localización:

Tamaño:

Enfermedad extrahepática:

Técnica quirúrgica

Técnica quirúrgica: 27 Hepatectomía dcha + Segmento Lig. portal: 1 Si

Cirugía 2 tiempos 1 Si

Describir: 1º tiempo (18/09/12): Resección limitada en segmento 2. 2º tiempo (8/1/13): hepatectomía derecha + segmento 4b + resección limitada 4a.

Segmentos resecados (en opciones 11 y 12)

Segmento 1: Segmento 3: Segmento 5: Segmento 7:

7. ANATOMÍA PATOLÓGICA

NIP: 10215 NHC: 6421574 Nombre:

Número de metástasis: 5 Tamaño de la metástasis mayor: 5

Margen de resección mínimo: 2 Porcentaje de necrosis mínimo: 20 Satelitosis: 0 No

Comentarios: Pobre respuesta (>50% cel viables). Fibrosis: no. Necrosis: 20%. Discreta dilatación sinusoidal con macroesteatosis del 5%.

8. POSTOPERATORIO
 NIP: 10215 NHC: 6421574 Nombre:

Postoperatorio
 Estancia postoperatoria: 13 Morbilidad: 1 Si Mortalidad: 0 No

Transfusiones 1 Si N° concentrados de hematíes: 0 N° unidades de plasma: 4

Complicaciones Describir:

Hepática: 7 Insuficiencia hepática + fistula biliar

Laparotomía: 0 No

General: 0 No

Tratamientos

Hepática: 1 Médico General:

Laparotomía: Otras metástasis:

Resumen Tratamientos Enfermedad Extrahepática:

Momento:

Comentarios:

9. QUIMIOTERAPIA POSTOPERATORIA
 NIP: 10215 NHC: 6421574 Nombre:

Quimioterapia adyuvante Hospital: 32

Linea 1	Linea 2
Número de ciclos: 5	Número de ciclos:
Fecha inicio tratamiento:	Fecha inicio tratamiento:
Fecha fin tratamiento:	Fecha fin tratamiento:
Quimioterapia: 3 FOLFFOX	Quimioterapia:
Describir:	Describir:
Anticuerpos monoclonales: 6 Panitumumab	

Otros tratamientos no quirúrgicos

Tratamiento local: Radiofrecuencia: Fecha del tratamiento local:

N° de sesiones: N° de nódulos tratados: Tamaño máximo nódulos tratados:

Comentarios: 1er ciclo con cetuxi y los siguientes con panitumumab

Anexo 2. Clasificación de la American Society of Anesthesiologist (ASA) de valoración del riesgo anestésico para los distintos estados del paciente.

ASA Physical Status Classification.

- I.** Paciente sano.
- II.** Paciente con enfermedad sistémica leve, no incapacitante.
- III.** Paciente con enfermedad sistémica grave, no incapacitante.
- IV.** Paciente con enfermedad sistémica grave e incapacitante que requiere tratamiento permanente para vivir.
- V.** Paciente con riesgo de muerte inminente.

Anexo 3. Clasificación de la Insuficiencia Hepática.

Grados de insuficiencia hepática según el consenso del *ISGLS*

- Grado A.** Insuficiencia hepática post-hepatectomía con alteración de los valores analíticos normales, que no requiere ninguna variación en el tratamiento del paciente.
- Grado B.** Insuficiencia hepática post-hepatectomía que requiere modificar el tratamiento del paciente, pero sin realización de procedimientos invasivos.
- Grado C.** Insuficiencia hepática post-hepatectomía que requiere modificar el tratamiento del paciente y realización de procedimientos invasivos.

Anexo 4. Clasificación de las complicaciones postquirúrgicas de Clavien-Dindo.

Clasificación de las complicaciones postquirúrgicas de Clavien-Dindo.

- I. Desviación del postoperatorio normal, que no requiere de tratamiento farmacológico, quirúrgico, endoscópico o intervenciones radiológicas.

Fármacos permitidos: antieméticos, antipiréticos, analgésicos, diuréticos, electrolitos y fisioterapia.
- II. Requerimiento de tratamiento farmacológico con drogas distintas de las permitidas para las complicaciones de grado I.

Incluye transfusiones y nutrición parenteral.
- III. Complicación que requiere de intervención quirúrgica, endoscópica o radiológica.
 - IIIa. No requiere anestesia general.
 - IIIb. Requiere anestesia general.
- IV. Complicación que amenaza la vida del paciente y que precisa manejo en cuidados intensivos.
 - IVa. Disfunción de un órgano (incluye diálisis).
 - IVb. Fallo multiorgánico.
- V. Muerte del paciente.

