

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



TRABAJO FIN DE MASTER

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

ISSA TALAL EL ABUR

Zaragoza, 2013

Autor: D. Issa Talal El-Abur

Directores:

Dr. D. Vicente Borrego Estella

Dr. D. Alejandro Serrablo Requejo

Dra. D^a. Irene Molinos Arruebo

ÍNDICE

ÍNDICE	2
CAPÍTULO I.- INTRODUCCIÓN	4
CAPÍTULO II.- OBJETIVOS	10
CAPÍTULO III.- MATERIAL Y MÉTODOS	12
CAPÍTULO IV.- RESULTADOS	21
CAPÍTULO V.- DISCUSIÓN	27
CAPÍTULO VI.- CONCLUSIONES	33
CAPÍTULO VII.- BIBLIOGRAFÍA	35

I. INTRODUCCIÓN

El hígado desempeña importantes funciones de depuración y eliminación de productos metabólicos, coagulación, funciones digestivas e inmunológicas, y puede ser afectado por procesos primarios como infecciones, tumores o traumatismos, o en relación con su compleja vascularización, secundarios como microorganismos o células tumorales procedentes de otras regiones. Algunos aspectos de la afectación secundaria del hígado por parte de células tumorales procedentes del cáncer colorrectal primario van a centrar la atención del presente trabajo.

El cáncer colorrectal (CCR) es el tercer cáncer más frecuente en el sexo masculino en países desarrollados y el segundo en el sexo femenino, siendo el tumor maligno más frecuente considerando ambos sexos en la UE y España. Tiene una incidencia aproximada de 1235000 casos al año en todo el mundo, representando de forma global el 9.8% de todos los tumores malignos diagnosticados, siendo el cuarto cáncer más letal. Así, en España provoca un número de muertes anuales que supera las 28550 (en hombres el 12.7% del total; en mujeres el 15.6%) lo que equivale al 14.5% de muertes por cáncer. Su prevalencia estimada a 5 años es de más de 79430 casos. La edad promedio de presentación es de 68 años en los hombres y de 70 años en las mujeres^{1,2}.

Las metástasis hepáticas (MH o MHCCR) son los tumores más frecuentes del hígado y el hígado constituye el compromiso metastático más frecuente del cáncer de colon, por detrás de los ganglios linfáticos^{1, 3, 4}, de forma que entre el 50-70% de los pacientes presentan o presentarán metástasis hepáticas de cáncer colorrectal en el momento del diagnóstico o a lo largo de su evolución (generalmente antes de los 3 primeros años) y 2/3 de estos pacientes fallecerán como consecuencia de las mismas⁵⁻⁸.

Las metástasis hepáticas del cáncer colorrectal se presentarán como sincrónicas en el 10-30% de los casos de cáncer colorrectal mientras que en el 40-50% de los pacientes se presentarán como metacrónicas a lo largo de su evolución^{5, 6, 9-12}.

En la actualidad, la resección hepática se considera como el tratamiento de elección o gold standard de las metástasis hepáticas de este tipo de cáncer, puesto que se trata del único con capacidad de aumentar la supervivencia a largo plazo en estos pacientes⁴⁻²¹, presentando una supervivencia global (SG/OS) a los 5 años de un 20-58% y a los 10 años de un 16-36%, con una supervivencia libre de enfermedad (SLE/DFS) a los 5 años del 17-35%^{3, 22-67}. De la misma forma, en centros con gran casuística se ha asistido al descenso de las cifras de mortalidad postoperatoria por debajo del 5% y de morbilidad por debajo del 20%^{5, 9, 10, 13-16, 62}.

Existe una ausencia de evidencia clínica de nivel I sobre los beneficios de la cirugía debido a que la ética profesional no permite los estudios prospectivos y aleatorizados en este campo, de modo que los resultados de las series consultadas son analizados de forma retrospectiva¹⁴.

Gracias a la aparición de nuevas estrategias oncoquirúrgicas (las técnicas de regeneración hepática mediante oclusión portal para incrementar el volumen hepático residual como son la embolización^{68,69}, la ligadura de la vena porta⁷⁰ o la bipartición hepática⁷¹) y a la mejoría del material quirúrgico empleado, se ha producido una ampliación de los criterios “clásicos” de selección quirúrgica de los enfermos con metástasis hepáticas a lo largo de la última década con el objeto de convertir en resecables a los pacientes con lesiones inicialmente irresecables.

De este modo, en la actualidad no existe limitación de la resección por número, distribución o tamaño de las metástasis (tumores múltiples, bilobares y de gran tamaño), ni por la presencia de enfermedad extrahepática resecable, afectación de ganglios en el hilio hepático, recidiva hepática, locorregional y pulmonar, permitiéndose márgenes de resección inferiores a 1 cm siempre que sean negativos, y sobre todo la resección de lesiones hepáticas sincrónicas con el cáncer de colon primario en contraposición al criterio clásico de resección solo de lesiones metacrónicas^{12, 13, 16, 18, 19, 48, 72}. En este último punto centraremos el presente trabajo.

Pese a esta ampliación de criterios, sólo un pequeño porcentaje de pacientes con metástasis hepáticas de cáncer colorrectal (10-30%)^{4, 5, 10, 11, 18, 48, 73} son candidatos a la cirugía en el momento del diagnóstico, siendo las principales razones de ello la imposibilidad técnica para realizar una cirugía radical, la limitación funcional hepática debido a un volumen hepático residual estimado tras la cirugía inferior al necesario y la presencia de enfermedad extrahepática irresecable^{4, 14}. Asimismo, el 70-90% de los pacientes que no son candidatos a la cirugía tienen mal pronóstico a pesar de recibir tratamiento con quimioterapia neoadyuvante, sufriendo, muchos de ellos, progresión de su enfermedad^{14, 48}.

No obstante los esfuerzos dirigidos hacia una mejor selección preoperatoria de los pacientes, las innovaciones tecnológicas en el instrumental quirúrgico empleado, la constitución de unidades quirúrgicas especializadas y la aparición de nuevas líneas de quimioterapia adyuvante, la supervivencia media a los 5 años no ha registrado grandes variaciones, estancándose en torno al 20-60%^{22, 62, 67}, de la misma manera que el 50-75%

de los pacientes con metástasis reseccadas fallecerá a causa de una recidiva de la enfermedad.

A partir de aquí, centraremos la atención en los aspectos fundamentales y actuales que conciernen al tratamiento quirúrgico de la metástasis hepáticas sincrónicas.

El manejo de los pacientes con lesiones sincrónicas es complejo, pues hay que considerar tanto la enfermedad metastásica como el tumor primario, estando el pronóstico del paciente más en relación con las propias metástasis hepáticas que con el cáncer colorrectal primario; de este modo, las metástasis hepáticas sincrónicas indican peor pronóstico que las metacrónicas y además, sólo un 15-30% son reseccables^{4-9, 12, 18-20, 42, 73}, por lo que para su tratamiento es necesario un abordaje multidisciplinar^{9-13, 15, 36, 48, 74}. No obstante, parece haber consenso en el hecho de que el único tratamiento potencialmente curativo de las metástasis hepáticas sincrónicas es la cirugía, ofreciendo cifras de supervivencia superiores a la quimioterapia paliativa (supervivencia a 5 años con cirugía radical entre 30-40%)^{4-9, 12, 18-20, 42, 73}.

La estrategia terapéutica en estos pacientes es definida por la reseccabilidad potencial de las lesiones hepáticas y por los síntomas asociados al cáncer colorrectal primario^{4-9, 12, 18-20, 42, 73}: la irreseccabilidad de las lesiones sincrónicas viene determinada por la afectación intrahepática o por enfermedad extrahepática simultánea; aquí, la quimioterapia es el tratamiento ideal, ya que mejora la calidad de vida, aumenta la supervivencia y, en algunos casos, disminuye el tamaño tumoral, convirtiendo la enfermedad en reseccable^{4, 5, 10, 11, 13, 18, 48, 73, 75, 76}; en caso de tumores primarios sintomáticos (perforación, oclusión, etc.), antes que nada es preciso el tratamiento quirúrgico del tumor primario (tradicionalmente lo era así incluso siendo asintomático, aún antes que la administración de quimioterapia)⁷⁷⁻⁸³. No obstante, este hecho se asocia con altas tasas de morbimortalidad y retrasa la instauración de la quimioterapia; la reciente introducción de los stents endoscópicos ha reducido la necesidad de cirugía urgente en el caso de oclusión, disminuyendo por tanto las complicaciones derivadas de ello y favoreciendo el inicio precoz de la quimioterapia⁷⁷⁻⁸³.

Desde el punto de vista técnico, el manejo quirúrgico óptimo de las metástasis hepáticas sincrónicas inicialmente reseccables sigue siendo muy controvertido^{4, 6-8, 12, 18-20, 73, 77-88}, definiéndose en la actualidad las siguientes modalidades quirúrgicas:

Cirugía secuencial clásica (two stage resection): se plantea en pacientes con metástasis hepáticas inicialmente resecables y aborda en primer lugar el cáncer colorrectal primario, con administración o no quimioterapia neoadyuvante a las MH sincrónicas, abordando después la cirugía de las metástasis hepáticas. Presenta las siguientes ventajas^{78-83, 89}: prevención del crecimiento del cáncer colorrectal primario y de sus posibles complicaciones, permite la neoadyuvancia de las metástasis hepáticas y la realización de un test de quimio-sensibilidad para valorar la biología y la agresividad tumoral seleccionando pacientes “buenos respondedores” a los que ofrecer una cirugía hepática potencialmente curativa. No obstante, también presenta desventajas^{78-83, 89}, como la realización de dos cirugías en dos actos quirúrgicos distintos, lo que supondría una doble inmunodepresión tras el procedimiento quirúrgico, la posibilidad de progresión tumoral de las metástasis pudiendo convertirse en irresecables, y el incremento del riesgo de quimiotoxicidad hepática.

Cirugía combinada simultánea (one stage resection): se plantea en pacientes con metástasis hepáticas inicialmente resecables (cirugía combinada “pura”) o metástasis inicialmente irresecables (cirugía combinada del colorrectal primario con parte de las metástasis hepáticas en el contexto de una hepatectomía en dos tiempos), y aborda conjuntamente la resección en un sólo tiempo quirúrgico tanto del tumor primario colorrectal como de las metástasis sincrónicas. A pesar de la ampliación de los estrictos criterios de inclusión (hepatectomías mayores, cáncer de colon izquierdo, cáncer de recto, etc.), menos del 50% de los pacientes con metástasis sincrónicas pueden ser candidatos a este tipo de cirugía⁸⁰. Sus ventajas son^{18, 78-83, 89, 90}: la realización de un único procedimiento quirúrgico en un solo ingreso hospitalario, lo que conlleva un mayor confort para el paciente y menor coste económico hospitalario, la prevención del crecimiento del tumor colorrectal primario y de las lesiones hepáticas, mediante la instauración rápida de quimioterapia adyuvante, evita la doble inmunosupresión inherente a dos actos quirúrgicos, provoca una reducción masiva tumoral con mejor respuesta a la quimioterapia adyuvante y disminuye el riesgo de diseminación tumoral, presentando unas cifras de mortalidad y supervivencia a 1, 3 y 5 años similares a la cirugía secuencial.

Sin embargo presenta múltiples desventajas^{18, 78-83, 89, 90}: aumento de la morbilidad global al combinar un procedimiento quirúrgico limpio con uno contaminado, con mayor riesgo de complicaciones sépticas, aumento del riesgo de dehiscencia

anastomótica en el colon, exposición de un campo quirúrgico inadecuado a través de una incisión única, necesidad de un doble equipo quirúrgico para la cirugía hepática y del colon; asimismo, esta estrategia tiene una aplicabilidad limitada puesto que no está indicada en casos de hepatectomías mayores, neoplasias de recto, estadiaje T4 del CCR, quimiotoxicidad hepática, cirugía del colon de urgencia, edad avanzada, elevado riesgo ASA y la imposibilidad de realizar una resección radical R0.

Cirugía secuencial inversa (Reverse approach): considera las metástasis hepáticas como el objetivo principal del tratamiento, porque es lo que condicionará el pronóstico vital de la enfermedad. Se basa en la intervención inicial sobre las metástasis hepáticas y en segundo lugar sobre el tumor colorrectal primario. De esta forma ni la administración de quimioterapia ni la cirugía hepática se demoran por el tratamiento quirúrgico del tumor primario⁹¹⁻⁹⁶. Enumeramos sus ventajas⁹¹⁻⁹⁶: tratamiento inmediato de las metástasis hepáticas (que es el factor que condiciona el pronóstico vital), permite la selección de pacientes con buena respuesta a la quimioterapia (“test de quimiosensibilidad”) y biología tumoral favorable en los que se puede plantear un tratamiento con intención curativa, evita la progresión de las metástasis hepáticas, permite la administración de quimio-radioterapia neoadyuvante en neoplasias de recto antes de abordar la cirugía pélvica con menor morbilidad y recurrencia que la administración de RT postoperatoria, y mejor morbi-mortalidad que la cirugía en un sólo tiempo. Se trata de una estrategia útil en los pacientes con metástasis sincrónicas inicialmente irresecables que responden a la quimioterapia.

No obstante, también presenta desventajas⁹¹⁻⁹⁶: el tumor primario debe ser asintomático para poder aplicarla (el uso de prótesis o stents favorece su ejecución) y aunque la cirugía hepática presenta menor índice de complicaciones que la del cáncer colorrectal en estadio IV, cuando éstas se presentan, se retrasaría la cirugía del colon, con lo que el tumor localizado aquí podría progresar.

II. OBJETIVOS

1.- Comprobar si se cumplen los estándares de calidad actuales en el tratamiento quirúrgico de los pacientes con MHCCR sincrónicas en nuestra unidad de cirugía hepática, en base a los resultados obtenidos a corto y largo plazo.

2.- Comparar en los pacientes con MHCCR sincrónicas si la cirugía simultánea del CCR primario y de las MH presenta resultados a corto plazo (morbilidad y mortalidad del postoperatorio inmediato) y a largo plazo (supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad) solapables a los de la cirugía diferida.

3.- Determinar qué características han diferenciado a los pacientes con MHCCR sincrónicas en los que se realizó una cirugía simultánea respecto de los que tuvieron una cirugía diferida.

III. MATERIAL Y MÉTODOS

MATERIAL

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

Con el objetivo de ampliar los resultados ya publicados por nuestro grupo⁹⁷ y de evaluar comparativamente el efecto de la cirugía simultánea y de la cirugía diferida en los pacientes con metástasis hepáticas sincrónicas (n=125) dividimos la muestra en 2 cohortes o grupos de pacientes en función de si la cirugía fue simultánea (resección en un mismo tiempo del cáncer colorrectal primario y de las metástasis hepáticas sincrónicas; n=21, 16.8%)^{18, 78-83, 89, 90} o diferida (resección en un primer tiempo del tumor colorrectal primario y en un segundo tiempo de las lesiones hepáticas sincrónicas; n=87, 69.6%)^{78-83, 89}. Quedaron excluidos de la comparación los pacientes con metástasis hepáticas metacrónicas (n=125) y los pacientes con metástasis sincrónicas en los que se llevó a cabo una cirugía combinada de cáncer colorrectal/metástasis hepáticas asociada a hepatectomía en dos tiempos (incluidas embolización venosa portal/ ligadura venosa portal/ In Situ Splitting/ radiofrecuencia) (n=5; 4%), una cirugía secuencial inversa (n=11, 8.8%), y cirugía secuencial inversa asociada a hepatectomía en dos tiempos (incluidas embolización venosa portal/ ligadura venosa portal/ In Situ Splitting/radiofrecuencia) (n=1, 0.8%).

Basándonos en la misma metodología de trabajo llevada a cabo por otros autores^{25, 81, 84, 90, 91, 98-109}, ambos grupos se compararon según las características clinicopatológicas definidas posteriormente en nuestro estudio. Tras realizar esta comparación, procedimos en ambas cohortes de pacientes a determinar y comparar los resultados obtenidos por ambas modalidades de cirugía tanto a corto plazo (morbilidad y mortalidad del postoperatorio inmediato) como a largo plazo (curvas Kaplan-Meier de supervivencia actuarial y de supervivencia libre de enfermedad a 5 años respectivamente).

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

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

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

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

METODOLOGÍA

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

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

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

Tras valorar todos los parámetros se llevó a cabo una codificación general con 26 variables. Se realizó una ficha en soporte informático en la se recogen datos básicos del paciente, datos clínicos y analíticos que posteriormente evaluaremos y que se encuentran reunidas bajo 5 apartados fundamentales:

A. DATOS DE FILIACIÓN/COMORBILIDAD DEL PACIENTE

B. DATOS DEL CÁNCER COLORRECTAL INICIAL

C. DATOS DEL DIAGNÓSTICO DE LAS METÁSTASIS HEPÁTICAS

D. DATOS CLÍNICOS DE AFECTACIÓN EXTRAHEPÁTICA

E. DATOS DE LA RESECCIÓN HEPÁTICA

A. DATOS DE FILIACIÓN/COMORBILIDAD DEL PACIENTE

1. Sexo

- Mujer: 0*
- Hombre: 1*

2. Edad (años hasta la fecha de la hepatectomía)

3. Riesgo ASA¹¹⁰

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

B. DATOS DEL CÁNCER COLORRECTAL INICIAL

1. Clasificación TNM* (T: 1, 2, 3, 4/N: 0, 1, 2/M: 0, 1)

2. Estadio Tumoral

- Estadio I: 1*
- Estadio II: 2*
- Estadio III: 3*
- Estadio IV: 4*

3. Localización tumor colorrectal

- Derecho: 0*
- Transverso: 1*
- Izquierdo incluyendo sigma: 2*
- Recto: 3*

1. QT adyuvante post-colectomía

- No: 0*
- Sí: 1*

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

C. DATOS DEL DIAGNÓSTICO DE LAS METÁSTASIS HEPÁTICAS

1. Sincronicidad de las MH con el CCR

- *No: 0*
- *Sí: 1*

2. Localización

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

3. CEA al diagnóstico (ng/ml)

4. Resecabilidad inicial de las metástasis hepáticas al diagnóstico (MH)

- *No: 0*
- *Sí: 1*

1. QT neoadyuvante prehepatectomía

- *No: 0*
- *Sí: 1*

D. DATOS CLÍNICOS DE AFECTACIÓN EXTRAHEPÁTICA

1. Recidiva sistémica

- *No: 0*
- *Sí: 1*

2. Concomitancia con las MH

- *No: 0*
- *Sí: 1*

3. Resección de las metástasis extrahepáticas/recidiva sistémica

- *No: 0*
- *Sí: 1*

1. Recidiva hepática

- *No: 0*
- *Sí: 1*

2. Rehepatectomía

- *No: 0*
- *Sí: 1*

E. DATOS DE LA RESECCIÓN HEPÁTICA

1. **CEA preoperatorio (ng/ml)**
2. **Número de segmentos resecaados**
3. **Tratamiento local adicional (RF)**
 - *No: 0*
 - *Sí: 1*
4. **Transfusión de sangre**
 - *No: 0*
 - *Sí: 1*
5. **Mortalidad postoperatoria**
 - *No: 0*
 - *Sí: 1*
6. **Complicaciones postoperatorias¹¹¹**
 - *No: 0*
 - *Menores: 1*
 - *Mayores: 2*
7. **Estancia media (días)**
8. **Resección R0/R1***
 - *R0: 0*
 - *R1: 1*
9. **QT adyuvante post-hepatectomía**
 - *No: 0*
 - *Sí: 1*

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

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

Una vez introducidos los diferentes parámetros en la base de datos, los resultados se analizan de tal forma que, en primer lugar se constituya el estudio estadístico descriptivo y posteriormente como variables independientes, para obtener así, el estudio estadístico inferencial, utilizando el correspondiente test de correlación según la naturaleza, tanto cualitativa como cuantitativa, de cada variable¹¹².

Se ha asumido un nivel de significación α del 0.05, debido a que es el que mejor se adapta a las pruebas de contraste de hipótesis de la estadística inferencial en las Ciencias Biomédicas¹¹² porque conjuga los riesgos antagónicos alfa y beta. Consideramos que los valores de probabilidad “ p ”, para pruebas de dos colas, como estadísticamente significativos según un p valor $p < 0.05$ ¹¹².

Respecto a las variables cuantitativas se ha obtenido una descripción de todas ellas mediante el cálculo de la medida de tendencia central (media [X] o mediana [Me]) y su medida de dispersión correspondiente (desviación típica [DT] o recorrido intercuartílico [RI]) con un intervalo de confianza del 95%¹¹². Para emplear una u otra (media [X] o mediana [Me]) hemos valorado la distribución de dicha variable con respecto a la “normal” mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov¹¹². Si la variable cuantitativa sigue una distribución “normal” (p valor $p > 0.05$) hemos empleado como medida de tendencia central la media [X] y como medida de dispersión la desviación típica [DT]. En caso contrario (p valor $p < 0.05$) hemos empleado como medida de tendencia central la mediana [Me] y como medida de dispersión el recorrido intercuartílico [RI].

Para las variables cualitativas, se han calculado sus valores absolutos de frecuencias, así como sus porcentajes¹¹².

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

paramétricas¹¹². Respecto a las variables cualitativas, las comparaciones han sido establecidas mediante la utilización del Test de Chi cuadrado¹¹².

Las curvas de supervivencia se han realizado en base al análisis de Kaplan-Meier¹¹³ que es uno de los métodos de análisis de supervivencia más empleados, donde se presentan proporciones de pacientes vivos (enfermos o no) y fallecidos durante un tiempo determinado. Cuando se analiza el efecto de un tratamiento o padecimiento en relación con el tiempo, generalmente se tienen diseños de antes/después, o de algunos puntos en el tiempo (1, 3 y 5 años después)¹¹³. Con este método pueden observarse las diferencias entre la supervivencia de un tratamiento con respecto a un valor fijo, o entre dos o más tratamientos en un determinado periodo¹¹³. La fórmula para calcularlo es compleja e implica álgebra matricial¹¹⁴, no obstante, casi todos los paquetes estadísticos (incluido el que manejamos en el presente trabajo, Statistical Package for the Social Sciences®-SPSS® versión 15.0 para Windows XP®) incluyen esta función.

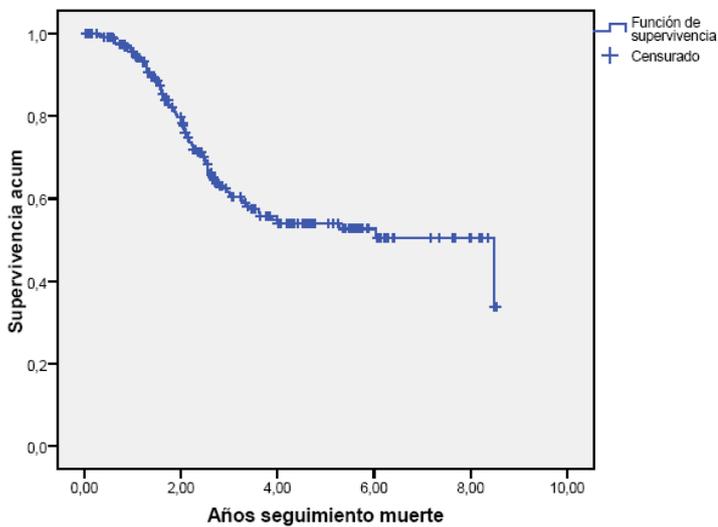
IV. RESULTADOS

CURVAS DE SUPERVIVENCIA O DE KAPLAN-MEIER (Supervivencia actuarial y supervivencia libre de enfermedad tras la hepatectomía a 1-3-5 años) ⁹⁷

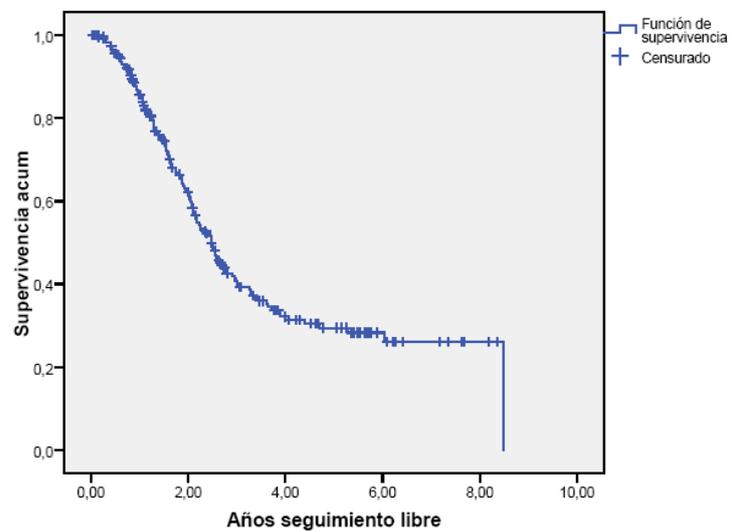
1. Curvas de supervivencia o de Kaplan-Meier en la muestra global (n=243)

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

Función de supervivencia



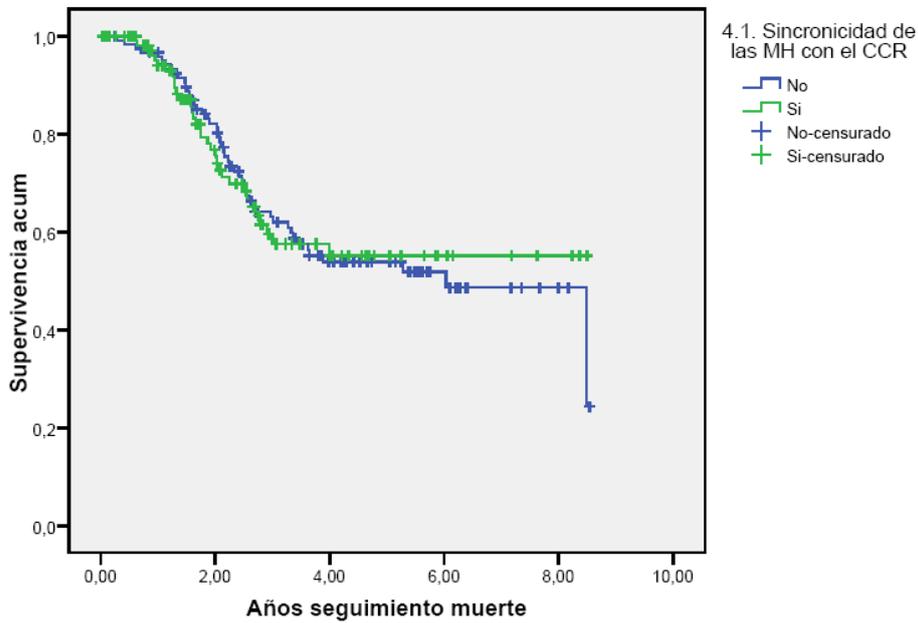
Función de supervivencia



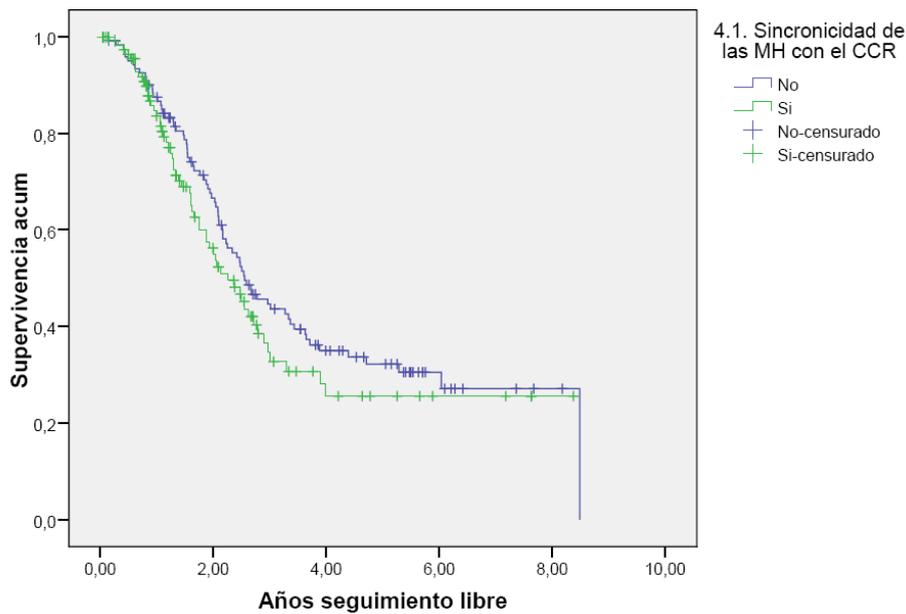
2. Curvas de supervivencia o de Kaplan-Meier en función de si la cirugía fue sobre metástasis hepáticas metacrónicas o sincrónicas.

	Casos, n (%)	SG 1 año, %	SG 3 años, %	SG 5 años, %	P	SLE 1 año, %	SLE 3 años, %	SLE 5 años, %	P
Factores dependientes de las MH									
Sincronicidad (n=243)									
No	122 (50.2%)	96.7%	63.1%	53.9%	0.955	87.5%	44.6%	32.2%	0.223
Si	121 (49.8%)	94%	59.6%	55.1%		83.6%	34.6%	25.6%	

Funciones de supervivencia

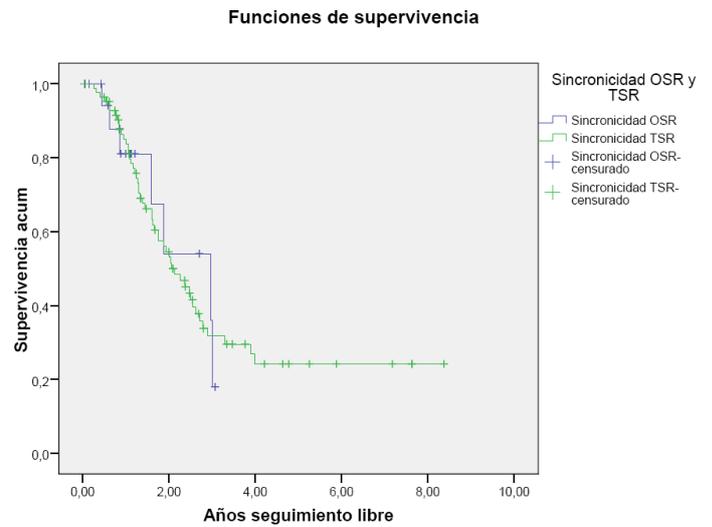
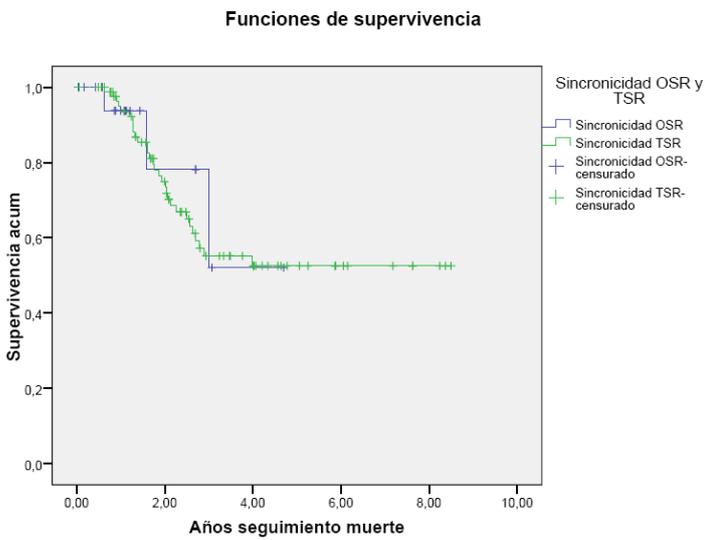


Funciones de supervivencia



3. Curvas de supervivencia o de Kaplan-Meier en función de si la cirugía fue simultánea (resección en un mismo tiempo del CCR- Cáncer Colorrectal primario y de las MH sincrónicas; n=21, 17.3%) o diferida (resección en un primer tiempo del CCR primario y en un segundo tiempo de las MH sincrónicas; n=85, 70.3%).

	MHCCR SINCRÓNICAS (n=121)		P
	One stage resection (n=21)	Two stage resection (n=85)	
Supervivencia actuarial a 5 años (n=121)	52.1%	52.6%	0.769
Supervivencia libre de enfermedad a 5 años (n=121)	18%	24.2%	0.974



ESTADÍSTICA INFERENCIAL

1. Estadística inferencial. Variables comparadas en relación a la morbilidad y a la mortalidad.

	<i>P</i>
Sincronicidad MH/CCR vs Morbilidad postoperatoria	0.224
Sincronicidad MH/CCR vs Mortalidad postoperatoria	0.701

2. Estadística inferencial. Variables comparadas según el tipo de resección en las MH sincrónicas.

		MUESTRA GLOBAL (n=250)	MHCCR SINCRÓNICAS (n=125)		<i>P</i>
			One stage resection (n=21)	Two stage resection (n=87)	
		Casos, n (%)	Casos, n (%)	Casos, n (%)	
Factores dependientes del paciente					
Edad	<70 años	166 (66.4%)	15 (71.4%)	61 (70.1%)	0.906
	>70 años	84 (33.6%)	6 (28.6%)	26 (29.9%)	
Sexo	Hombre	154 (61.6%)	11 (52.4%)	53 (60.9%)	0.475
	Mujer	96 (38.4%)	10 (47.6%)	34 (39.1%)	
Riesgo ASA	ASA 1-2	181 (72.4%)	16 (76.2%)	67 (77%)	0.936
	ASA 3-4	69 (27.6%)	5 (23.8%)	20 (23%)	
Factores dependientes del tumor primario CCR					
Localización	Colon	192 (76.8%)	18 (85.7%)	68 (78.2%)	0.425
	Recto	58 (23.2%)	3 (14.3%)	19 (21.8%)	
T CCR	T1-T2	42 (17.1%)	1 (4.2%)	14 (16.1%)	0.136
	T3-T4	203 (82.9%)	20 (95.2%)	73 (83.9%)	
Afección ganglionar	N0	64 (26.1%)	3 (14.3%)	18 (20.7%)	0.676
	N1	113 (46.1%)	11 (52.4%)	37 (42.5%)	
	N2	68 (27.8%)	7 (33.3%)	32 (36.8%)	

	MUESTRA GLOBAL (n=250)	MHCCR SINCRÓNICAS (n=125)		P	
		Casos, n (%)	One stage resection (n=21)		Two stage resection (n=87)
			Casos, n (%)		Casos, n (%)
Factores dependientes de las MH					
Localización MH (n=250)					
<i>Unilateral</i>	143 (57.2%)	13 (61.9%)	45 (51.7%)	0.401	
<i>Bilateral</i>	107 (42.8%)	8 (38.1%)	42 (48.3%)		
CEA al diagnóstico (ng/ml) (n=250)	250 (44.5±66)	21 (90.4±27.8)	87 (110.3±51.2)	0.851	
QT neoadyuvante prehepatectomía (n=250)					
<i>No</i>	132 (52.8%)	9 (42.9%)	23 (26.4%)	0.139	
<i>Sí</i>	118 (47.2%)	12 (57.1%)	64 (73.6%)		
Factores dependientes de la RH					
CEA preoperatorio (ng/ml) (n=250)	250 (28.75±64)	21 (57.4±25.8)	87 (67.3±20.5)	0.822	
Nº segmentos reseccionados (n=250)					
<i>Hepatectomía menor (<3 segmentos)</i>	139 (55.6%)	11 (52.4%)	25 (28.7%)	0.039	
<i>Hepatectomía mayor (≥3 segmentos)</i>	111 (44.4%)	10 (47.6%)	62 (71.3%)		
Tratamiento local adicional (n=250)					
<i>No</i>	214 (85.6%)	20 (95.2%)	74 (85.1%)	0.213	
<i>Sí</i>	36 (14.4%)	1 (4.8%)	13 (14.9%)		
Factores dependientes de la EHD y seguimiento					
QT adyuvante posthepatectomía (n=240)					
<i>No</i>	32 (13.3%)	0 (0%)	11 (12.9%)	0.033	
<i>Sí</i>	208 (86.7%)	21 (100%)	74 (87.1%)		
Sincronicidad enfermedad extrahepática con las MH (n=34)					
<i>No</i>	18 (53%)	2 (66.7%)	22 (75.9%)	0.726	
<i>Sí</i>	16 (47%)	1 (33.3%)	7 (24.1%)		
Factores dependientes del análisis histológico					
Resección R0/R1 (n=250)					
<i>R0</i>	213 (85.2%)	18 (85.7%)	74 (85.1%)	0.939	
<i>R1</i>	37 (14.8%)	3 (14.3%)	13 (14.9%)		

	MUESTRA GLOBAL (n=250)	MHCCR SINCRÓNICAS (n=125)		P	
		Casos, n (%)	One stage resection (n=21)		Two stage resection (n=87)
			Casos, n (%)		Casos, n (%)
Transfusión intraoperatoria					
<i>No</i>	116 (46.4%)	5 (23.8%)	43 (49.4%)	0.034	
<i>Sí</i>	134 (53.6%)	16 (76.2%)	44 (50.6%)		
Morbilidad postoperatoria					
<i>No</i>	169 (67.6%)	12 (57.1%)	56 (64.4%)	0.538	
<i>Sí</i>	81 (32.4%)	9 (42.9%)	31 (35.6%)		
Morbilidad postoperatoria					
<i>No</i>	169 (67.6%)	12 (57.1%)	56 (64.4%)	0.005	
<i>Complicaciones Menores (Grados I-II de Clavien y Dindo)</i>	42 (16.8%)	1 (4.8%)	20 (23%)		
<i>Complicaciones Mayores (Grados III-IV de Clavien y Dindo)</i>	39 (15.6%)	8 (38.1%)	11 (12.6%)		
Mortalidad postoperatoria					
<i>No</i>	243 (97.2%)	21 (100%)	85 (97.7%)	0.350	
<i>Sí</i>	7 (2.8%)	0 (0%)	2 (2.3%)		
Estancia Media					
<i><15 días</i>	195 (78%)	13 (61.9%)	14 (16.1%)	0.025	
<i>>15 días</i>	55 (22%)	8 (38.1%)	73 (83.9%)		

V. DISCUSIÓN

El tratamiento ideal de las metástasis sincrónicas irresecables de cáncer colorrectal es la quimioterapia^{4, 5, 10, 11, 13, 18, 48, 73, 75, 76}, ya que mejora la calidad de vida, aumenta la supervivencia y puede disminuir el tamaño tumoral, convirtiendo la enfermedad en resecable⁷⁷⁻⁸³. El manejo óptimo de los pacientes con metástasis sincrónicas resecables es más controvertido^{4, 6-8, 12, 18-20, 73, 77-88, 105, 106}, sobre todo en lo que respecta a la elección del tiempo de resección de las metástasis y el cáncer colorrectal primario, pudiéndose realizar una cirugía simultánea (one stage resection)^{18, 78-83, 89, 90} (10.7% del total de pacientes de nuestra muestra) o una cirugía diferida (two stage resection)^{78-83, 89} (35% del total).

En nuestra muestra, el porcentaje de metástasis hepáticas de cáncer colorrectal sincrónicas tratadas es muy similar al de metacrónicas (49.8% vs 50.2%)^{10, 17, 37, 62}, mientras que por lo general en las series analizadas^{11, 13, 15, 25, 30, 32, 48, 63, 66} se presentan mayor número de metástasis metacrónicas que sincrónicas. Este dato, analizado desde la perspectiva de que la sincronicidad es un factor desfavorable^{10, 11, 37} y, por lo tanto, se asocia a un mayor riesgo de recidiva, podría a priori empeorar los resultados obtenidos con nuestros pacientes^{10, 60, 115}, pero sin embargo, esto no se ha materializado en el estudio.

En muchas series, las metástasis hepáticas sincrónicas^{4-9, 12, 18-20, 42, 73, 76, 79-83} conllevan peor pronóstico, por lo que a la hora del tratamiento, es necesario un abordaje multidisciplinar^{9-13, 15, 36, 48, 74} sin existir ninguna guía clínica basada en la evidencia y sin que los expertos hayan llegado a un consenso sobre este tema. La mayor parte de los estudios como el nuestro son retrospectivos, poseen un número limitado de pacientes, los datos están recogidos en diferentes intervalos de tiempo y la definición de sincronicidad no está unificada en la literatura, lo que dificulta su comparación¹⁰⁸. Nosotros y otros grupos^{86, 98, 101} hemos considerado como sincrónicas las metástasis diagnosticadas preoperatoriamente o en el momento de realización de la laparotomía, si bien otros autores la definen como aquellas metástasis que aparecen respecto al diagnóstico del cáncer colorrectal en un tiempo ≤ 12 meses^{90, 104}.

De todos modos, la resección hepática es el único tratamiento potencialmente curativo de las metástasis hepáticas incluso en los pacientes con lesiones sincrónicas, ya que la supervivencia a 5 años tras la cirugía oscila entre 30% y el 40%^{4-9, 12, 18-20, 42, 73, 79-83}.

siendo muy superior a la que se obtiene sin tratamiento o con la administración de QT paliativa^{4, 5, 10, 11, 13, 18, 48, 73, 75, 76}.

Aunque nuestra serie presenta una cifra de sincronidad elevada respecto a la de algunas series de la literatura revisada (23-51%)^{98, 116}, la supervivencia a 5 años de los pacientes con lesiones sincrónicas ha sido del 55.1%, cifra que no difiere de la de los pacientes con lesiones metacrónicas ($p=0.995$). A pesar de ello, la sincronidad se asoció a un mayor índice de recurrencia a 5 años, con cifras de supervivencia libre de enfermedad de 25.6 vs 32.2% en las metacrónicas, si bien estas cifras no mostraron diferencias ($p=0.223$).

Hemos dejado fuera de esta discusión la cirugía secuencial inversa porque este subgrupo de pacientes es poco representativo en nuestra muestra (11 de 125 pacientes).

En nuestro estudio, el 20.8% de los pacientes con MH sincrónicas han sido candidatos a la cirugía combinada de las metástasis hepáticas y del cáncer colorrectal. Según Adam et al⁷⁹, menos del 50% de los pacientes con metástasis hepáticas sincrónicas son candidatos a la resección en un solo tiempo. Ha habido una evolución quirúrgica en relación al manejo de los pacientes con lesiones sincrónicas⁹⁹, de modo que al principio, las resecciones simultáneas se reservaban para los tumores de colon derecho con metástasis sincrónicas resecables mediante hepatectomías menores^{100, 102, 108, 109}. Actualmente, las indicaciones se han ampliado e incluyen procedimientos más complejos. Esta misma evolución es la que ha experimentado nuestro grupo: al principio los tumores de colon izquierdo y recto se consideraban una contraindicación para la resección sincrónica pero al igual que en otros centros, este criterio se ha modificado¹⁰¹. No obstante, dados los resultados desalentadores de algunos grupos^{25, 84, 104} todavía reservamos las hepatectomías mayores^{13, 90, 101, 106} para casos muy excepcionales y cuidadosamente seleccionados en el comité multidisciplinar (pacientes jóvenes o de mediana edad, sin comorbilidad, buenos respondedores a la quimioterapia neoadyuvante con biología tumoral favorable y sin localización rectal^{13, 101}).

Al igual que muchos grupos^{13, 80, 84, 87, 90, 98, 101, 106} mantenemos ciertos criterios de exclusión para las resecciones combinadas: complicación del cáncer colorrectal primario no controlable con quimioterapia, radioterapia o stents, comorbilidad grave del paciente, imposibilidad de resección radical R0, hígado residual insuficiente, cirugía en centros que

no sean de referencia y equipos quirúrgicos con poca experiencia y sin evaluación multidisciplinar del paciente^{40, 90, 98, 101-103, 108, 109, 117}.

En cuanto a la comparativa de los resultados de la cirugía combinada frente a la diferida de las metástasis sincrónicas, ambos grupos de pacientes a estudio han sido homogéneos en cuanto al sexo ($p=0.475$), edad avanzada ≥ 70 años ($p=0.906$), localización del cáncer colorrectal ($p=0.425$) y distribución uni o bilobar de las metástasis hepáticas ($p=0.401$)^{84, 100, 101, 104, 109}. Otras características que para algunos autores los han diferenciado de forma significativa como el número y el tamaño de las MH, no se han analizado en el presente estudio^{84, 100, 101, 109}.

La cirugía combinada no conllevó una disminución de la supervivencia actuarial a 5 años en comparación con pacientes a los que se aplicó una estrategia diferida (52.1 vs 52.6%, $p=0.769$)^{23, 85-87, 104}. Hay distintos estudios que han comparado la supervivencia a 5 años de pacientes con MH sincrónicas en función de la estrategia quirúrgica simultánea o diferida^{84, 87, 99, 100, 104, 106, 109, 116} y sólo en un estudio se han obtenido mejores cifras de supervivencia tras la cirugía diferida¹⁰⁹.

Respecto a la supervivencia libre de enfermedad a 5 años, observamos una mayor recurrencia en la resección sincrónica respecto al grupo de cirugía diferida^{87, 98, 109} (18 vs 24.2% $p=0.974$), aunque esta diferencia no alcanzó significación estadística. En nuestra serie no obtuvimos diferencias en cuanto a la radicalidad de la cirugía o número de resecciones R0/R1 (radical frente a no radical) al comparar ambas estrategias ($p=0.939$), lo que puede explicar, en cierta forma, la ausencia de significación estadística en cuanto a la recurrencia. Otros autores^{48, 100, 106} como de Haas et al¹⁰⁹, en su análisis de la base de datos multicéntrica de LiverMetSurvey[®] también muestran mayor recurrencia (en su caso la diferencia sí es estadísticamente significativa) en el grupo de pacientes sometidos a cirugía simultánea. Nuestros resultados pueden estar sesgados por dos hechos que se compensan en ambos grupos: por un lado, el grupo de cirugía simultánea posee mayor número de pacientes con menor número de segmentos afectados (52.4 vs 28.7%, $p=0.039$)^{99, 102, 108} y, por otro lado, los pacientes del grupo de cirugía diferida con progresión de la enfermedad intra-hepática y/o extrahepática tras la resección del tumor primario pueden haber seleccionado un grupo residual con pronóstico más favorable y que no tenemos en cuenta los autores (datos no mostrados). A pesar de esto, pensamos

como otros grupos^{90, 104} que las resecciones menores se realizan con la misma seguridad que las resecciones simultáneas o diferidas.

En cuanto a la morbi-mortalidad, existen estudios^{25, 78} que comparan la resección simultánea con la cirugía diferida, describiendo un aumento de la morbi-mortalidad en la cirugía simultánea. Estos datos no se han confirmado ni por nosotros ni por otros estudios recientes^{85, 87, 90, 98-101, 108}, ya que no hemos encontrado diferencias ni en cuanto a la morbilidad ($p=0.538$) ni en cuanto a la mortalidad postoperatoria ($p=0.350$) al comparar las dos estrategias, a pesar de la asociación de un procedimiento quirúrgico limpio con uno contaminado¹⁰¹. En este sentido, en tres estudios randomizados¹⁰⁷⁻¹⁰⁹ se prioriza la cirugía hepática sobre la del colon durante el procedimiento quirúrgico sin embargo, otros grupos como el nuestro plantean la estrategia contraria^{84,89}.

No obstante, en relación a la morbilidad, sí que hemos obtenido diferencias significativas en cuanto a una mayor tasa de complicaciones mayores en el grupo de cirugía simultánea. Esto podría explicarse debido a una mayor tasa de transfusión intra y postoperatoria de los pacientes intervenidos mediante cirugía simultánea (76.2 vs 50.6%, $p=0.034$), en discordancia con los resultados de otros grupos^{90, 100, 104}. Estos autores justifican la mayor tasa de transfusión en el grupo de cirugía diferida basándose en un aumento del número de resecciones mayores en estos pacientes^{84, 100, 101, 104} y una mayor frecuencia y duración de la oclusión vascular en este grupo, lo que sugiere que las resecciones con más exigencia técnica se llevan a cabo como cirugía diferida^{90, 104}.

Nuestros resultados muestran una estancia media ≥ 15 días, significativamente mayor en el grupo de cirugía diferida (83.9 vs 38.1 %, $p=0.025$)^{11, 13}, no obstante, hay pocos estudios que se hayan centrado en el estudio de las resecciones simultáneas^{88, 100, 108}. Algunos autores^{86-88, 90, 99-102, 108}, teniendo en cuenta la suma de los dos ingresos hospitalarios distintos en la cirugía diferida, observaron una menor estancia hospitalaria en los pacientes sometidos a resección simultánea. La naturaleza retrospectiva de nuestro estudio tiene la limitación de que no cuenta los días de ingreso de la cirugía del cáncer de colon en el grupo de pacientes con cirugía diferida porque muchos de los pacientes habían sido intervenidos de ello en otros centros, pero a pesar de ello, la estancia fue menor en las resecciones simultáneas.

A modo de resumen, los principales hallazgos de nuestro estudio se basan en que en pacientes seleccionados para la cirugía hepática con un peor pronóstico a priori

(cáncer colorrectal en estadio IV) la supervivencia global y la supervivencia libre de enfermedad, así como la morbi-mortalidad postoperatoria no varían en función de si la cirugía es simultánea o diferida, siendo ambos grupos comparables^{99, 100, 102, 108, 109}.

No obstante, nuestro estudio, al igual que los de otros autores^{80-91, 98-109, 118-121}, tiene varias limitaciones: se trata de una revisión retrospectiva de una base de datos prospectiva, por lo que tienen lugar algunos sesgos de selección^{90, 98, 100, 106}: las resecciones simultáneas se realizan en la mayoría de las ocasiones en pacientes muy seleccionados con menor extensión de la enfermedad lo que conllevan mayor número de hepatectomías menores, introduciendo una importante desventaja metodológica a la hora de comparar resultados¹⁰⁹; los factores pronósticos favorables en el grupo de resección diferida pueden deberse en parte a que no sabemos en cuántos pacientes se produce la progresión de las metástasis hepáticas tras la cirugía del cáncer colorrectal, creándose un grupo residual con pronóstico más favorable en base a la propia biología del tumor. Además, la centralización en centros de referencia de cirugía hepática, tiene que cobrar cada vez más importancia porque muchos pacientes con lesiones múltiples, bilobares o poco diferenciadas no se derivan a estos centros de referencia y se orientan hacia una quimioterapia paliativa¹⁰⁰. En otro sentido, nuestro estudio impide la identificación de factores clínicos y patológicos en pacientes que podrían beneficiarse de tratamiento quimioterápico para evitar que la enfermedad hepática progrese rápidamente tras la cirugía^{106, 109} ya que estos criterios de selección no pueden determinarse de forma retrospectiva¹⁰⁰. Nuestros datos sugieren un ahorro en el gasto con la cirugía simultánea si tenemos en cuenta las dos intervenciones por separado de la cirugía diferida pero no hemos abordado los aspectos económicos implicados dado que muchos de los pacientes del grupo de cirugía diferida no se intervinieron del primario colorrectal en nuestro centro. Por último, no hemos abordado la repercusión de otras modalidades de tratamiento para las metástasis hepáticas sincrónicas como la ablación por radiofrecuencia¹⁰⁰.

VI. CONCLUSIONES

1.- En base a los datos de morbilidad y mortalidad del postoperatorio inmediato y a cifras de supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad, en nuestra unidad de cirugía hepática se cumplen los estándares de calidad actuales en el tratamiento quirúrgico de los pacientes con MHCCR sincrónicas.

2.- En nuestra serie de pacientes intervenidos de MHCCR sincrónicas, la cirugía simultánea del CCR primario y de las MH presentó resultados a corto plazo y a largo plazo solapables a los de la cirugía diferida.

3.- En nuestra serie de pacientes intervenidos de MHCCR sincrónicas, las características que diferenciaron a los pacientes en los que se realizó una cirugía simultánea respecto de los que tuvieron una cirugía diferida fueron un mayor uso de QT neoadyuvante, un menor número de hepatectomías mayores (≥ 3 segmentos), una cifra mayor de transfusión intraoperatoria, una mayor morbilidad postoperatoria y una mayor estancia media hospitalaria.

VII. BIBLIOGRAFÍA

1. International Agency for research on cancer: GLOBOCAN 2008 data. World Health Organization (WHO). *Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2008*. [Consultado en Agosto, 2012]. Disponible en: <http://www-dep.iarc.fr>
2. American Cancer Society. *Global cancer facts and figures*. Atlanta GA: American Cancer Society; 2011 [Consultado en Agosto 2012]. Disponible en: <http://www.cancer.org>
3. Tomlinson JS, Jarnagin WR, DeMatteo RP, Fong Y, Kornprat P, Gonen M, Kemeny N, Brennan MF, Blumgart LH, D'Angelica M. *Actual 10 year survival after resection of colorectal liver metastases defines cure*. J Clin Oncol. 2007; 25: 4575-80.
4. Adam R, Lucidi V, Bismuth H. *Hepatic colorectal metastases: Methods of improving resectability*. Surg Clin N Am. 2004; 84: 659-71.
5. Figueras J. *Metástasis hepáticas masivas de carcinoma colorrectal*. Cir Esp. 2005; 77: 313-4.
6. Abdalla EK, Adam R, Bilchik AJ, Jaeck D, Vauthey JN, Mahvi D. *Improving resectability of hepatic colorectal metastases: expert consensus statement*. Ann Surg Oncol. 2006; 13: 1271-80.
7. Fusai G, Davidson BR. *Strategies to increase the resectability of liver metastases from colorectal cancer*. Dig Surg. 2003; 20: 481-496.
8. Mentha G, Majno P, Terraz S, Rubbia-Brandt L, Gervaz P, Andres A, Allal AS, Morel P, Roth AD. *Treatment strategies for the management of advanced colorectal liver metastases detected synchronously with the primary tumour*. Eur J Surg Oncol. 2007; 33: S76-83.
9. Torras J, Figueras J. *Metástasis hepáticas de carcinoma colorrectal*. Cir Esp. 2003; 73: 68-73.
10. López-Andújar R, Montalvá-Orón E, Moya-Herraiz A, Redondo-Cano C et al. *Reflexiones sobre 250 intervenciones de metástasis hepáticas de cáncer colorrectal*. Cir Esp. 2007; 81: 269-75.
11. Figueras J, Torras J, Martí-Rague J, Valls C, Ramos E, Navarro M et al. *Resección quirúrgica de las metástasis hepáticas de carcinoma colorrectal. Tratamiento de las recidivas*. Cir Esp. 2004; 76: 292-9.
12. Pawlik TM, Schulick RD, Choti MA. *Expanding criteria for resectability of colorectal liver metastases*. The Oncologist. 2008; 13: 51-64.
13. Figueras J, Torras J, Valls C, Ramos E et al. *Resección de metástasis hepáticas de carcinoma colorrectal. Índice de reseccabilidad y supervivencia a largo plazo*. Cir Esp. 2001; 70: 27-33.
14. Durán Giménez-Rico H, García Aguilar J, Iborra P, Guerrero V. *Metástasis hepáticas de origen colorrectal: ¿Es posible la cirugía basada en la mejor evidencia clínica?* Cir Esp. 2005; 78: 75-85.
15. Artigas V, Marín Hargreaves G, Marcuello E, Pey A et al. *Resección quirúrgica de metástasis hepáticas de cáncer colorrectal. Experiencia del Hospital de Sant Pau*. Cir Esp. 2007; 81: 339-44.

16. Robles R, Marín C, Fernández JA, Ramírez P et al. *Hacia la mortalidad cero en las resecciones hepáticas. Presentación de 200 casos consecutivos.* Cir Esp. 2005; 78: 19-27.
17. Marín C, Robles R, Pérez D, López A et al. *Factores pronósticos tras resección hepática de metástasis hepáticas de cáncer colorrectal.* Cir Esp. 2009; 85: 32-39.
18. Adam R, Hoti E, Bredt LC. *Estrategias oncoquirúrgicas en el cáncer hepático metastático.* Cir Esp. 2011; 89: 10-19.
19. Abdalla E. *Surgical management of colorectal liver metastases.* Commun Oncol. 2009; 6: 349-357.
20. Primrose JN. *Surgery for colorectal liver metastases.* Br J Cancer. 2010; 102: 1313-18.
21. Gardner OJ, Rees M, Poston GJ, Mirza D, Saunders M, Ledermann J, Primrose JN, Parks RW. *Guidelines for resection of colorectal cancer liver metastases.* Gut. 2006; 55: 1-8.
22. Rosen CB, Nagorney DM, Taswell HF, Helgeson SL, Ilstrup DM, Van Heerden JA et al. *Perioperative blood transfusion and determinants of survival after liver resection for metastatic colorectal cancer: analysis of survival after liver resection for metastatic colorectal carcinoma.* Ann Surg. 1992; 216: 493-504.
23. Gayowski TJ, Iwatsuki S, Madariaga JR, Selby R, Todo S et al. *Experience in hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of clinical and pathologic risk factors.* Surgery. 1994; 116: 703-10.
24. Scheele J, Stang R, Altendorf-Hofmann A, Paul M. *Resection of colorectal liver metastases.* World J Surg. 1995; 19: 59-71.
25. Nordlinger B, Guiguet M, Vaillant JC, Balladur P, Boudjema K, Bachellier P et al. *Surgical resection of colorectal carcinoma metastases to the liver. A prognostic scoring system to improve case selection, based on 1568 patients.* Association Francaise de Chirurgie. Cancer. 1996; 77: 1254-62.
26. [Taylor M, Forster J, Langer B, Taylor BR et al.](#) *A study of prognostic factors for hepatic resection for colorectal metastases.* Am J Surg. 1997; 173: 467-71.
27. Jamison R, Donohue J, Nagomey D, Rosen CH, Harmsen S, Ilstrup D. *Hepatic resection for metastatic colorectal cancer results in cure for some patients.* Arch Surg. 1997; 132: 505-11.
28. Bakalakos EA, Kim JA, Young DC, Martin EW Jr. *Determinants of survival following hepatic resection for metastatic colorectal cancer.* World J Surg. 1998; 22: 399-404.
29. Cady B, Jenkins RL, Steele GD Jr, Lewis WD, Stone MD et al. *Surgical margin in hepatic resection for colorectal metastasis: a critical and improvable determinant of outcome.* Ann Surg. 1998; 227: 566-71.
30. Fong Y, Fortner J, Sun RL, Brennan MF, Blumgart LH. *Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases.* Ann Surg. 1999; 230: 309-18.

31. [Ambiru S, Miyazaki M, Isono T, Ito H, Nakagawa K, Shimizu H, Kusashio K, Furuya S, Nakajima N.](#) *Hepatic resection for colorectal metastases: analysis of prognostic factors.* Dis Colon Rectum. 1999; 42: 632-9.
32. Iwatsuki S, Dvorchik I, Madariaga JR, Marsh JW et al. *Hepatic resection for metastatic colorectal adenocarcinoma: a proposal of prognostic scoring system.* J Am Coll Surg. 1999; 189: 291-9.
33. [Nagashima I, Oka T, Hamada C, Naruse K, Osada T, Muto T.](#) *Histopathological prognostic factors influencing long-term prognosis after surgical resection for hepatic metastases from colorectal cancer.* Am J Gastroenterol. 1999; 94: 739-43.
34. Seifert JK, Bottger TC, Weigel TF, Gonner U. *Prognostic factors following liver resection for hepatic metastases from colorectal cancer.* Hepatogastroenterology. 2000; 47: 239-46.
35. Minagawa M, Makuuchi M, Torzilli G, Takayama T, Kawasaki S, Kosuge T et al. *Extension of the frontiers of surgical indications in the treatment of liver metastases from colorectal cancer: long term results.* Ann Surg. 2000; 231: 487-99.
36. Figueras J, Valls C, Rafecas A, Fabregat J, Ramos E, Jaurrieta E. *Resection rate and effect of postoperative chemotherapy on survival after surgery for colorectal liver metastases.* Br J Surg. 2001; 88: 980-5.
37. Jaeck D, Nakano H, Bachellier P, Inoue K, Weber JC, Oussoultzoglou E et al. *Significance of hepatic pedicle lymph node involvement in patients with colorectal liver metastases: a prospective study.* Ann Surg Oncol. 2002; 9: 430-8.
38. Choti M, Sitzmann J, Tiburi ME, Sumetchotimetha W, Rangsri R et al. *Trends in long term survival following liver resection for hepatic colorectal metastases.* Ann Surg. 2002; 235: 759-66.
39. Ercolani G, Grazi GL, Ravaioli M et al. *Liver resection for multiple colorectal metastases. Influence of parenchymal involvement and total tumor volume, vs number or location, on long-term survival.* Arch Surg. 2002; 137: 1187-92.
40. Laurent C, Sa Cunha A, Couderc P, Rullier E, Saric J. *Influence of postoperative morbidity on long term survival following liver resection for colorectal metastases.* Br J Surg. 2003; 90: 1131-6.
41. 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 239: 818-825.
42. Adam R, Delvart V, Pascal G, Valeanu A, Castaing D, Azoulay D et al. *Rescue surgery for unresectable colorectal liver metastases downstaged by chemotherapy: a model to predict long-term survival.* Ann Surg. 2004; 240: 644-58.
43. Fernández FG, Drebin JA, Lienhan DC et al. *Five-year survival after resection of hepatic metastases from colorectal cancer in patients screened by positron emission tomography with F-18 fluorodeoxyglucose (FDG-PET).* Ann Surg. 2004; 240: 438-447.

44. Mutsaerts EL, Van Ruth S, Zoetmulder FA, Rutgers EJ, Hart AA, Van Coevorden F. *Prognostic factors and evaluation of surgical management of hepatic metastases from colorectal origin: a 10 year single-institute experience.* J Gastrointest Surg. 2005; 9: 178-86.
45. Pawlik TM, Scoggins CR, Zorzi D, Abdalla EK, Andres A, Eng C, Curley SA, Loyer EM, Muratore A, Mentha G, Capussotti L, Vauthey JN. *Effect of surgical margin status on survival and site of recurrence after hepatic resection for colorectal metastases.* Ann Surg. 2005; 241: 715-22.
46. Belev N, Takorov I, Dimov P, Vladov N, Penov V. *Aggressive surgery in the multimodality treatment of liver metastases from colorectal cancer.* J Buon. 2007; 12: 209-13.
47. Tanaka K, Shimada H, Ueda M, Matsuo K, Endo I, Togo S. *Long-Term characteristics of 5-year survivors after liver resection for colorectal metastases.* Ann Surg Oncol. 2007; 14: 1336-46.
48. Figueras J, Torras J, Valls C, Lladó L, Ramos E, Marti Ragué J, Serrano T, Fabregat J. *Surgical resection of colorectal liver metastases in patients with expanded indications: a single center experience with 501 patients.* Dis Colon Rectum. 2007; 50: 478-88.
49. Tamandl D, Gruenberger B, Herberger B, Schoppmann S, Bodingbauer M, Schindl M, Puhalla H, Fleischmann E, Schima W, Jakesz R, Laengle F, Gruenberger T. *Selective resection of colorectal liver metastases.* Eur J Surg Oncol. 2007; 33: 174-82.
50. Cummings LC, Payes JD, Cooper GS. *Survival after hepatic resection in metastatic colorectal cancer: a population based study.* Cancer. 2007; 109: 718-26.
51. Shah SA, Bromberg R, Coates A, Rempel E, Simunovic M. *Survival after liver resection for metastatic colorectal carcinoma in a large population.* J Am Coll Surg. 2007; 205: 676-83.
52. Jonas S, Thelen A, Benckert C, Spinelli A, Sammain S, Neumann U, Rudolph B, Neuhaus P. *Extended resections of liver metastases from colorectal cancer.* World J Surg. 2007; 31: 511-21.
53. Ahmad A, Chen SL, Bilchik AJ. *Role of repeated hepatectomy in the multimodal treatment of hepatic colorectal metastases.* Arch Surg. 2007; 142: 526-31.
54. Abdalla EK, Ribero D, Pawlik TM, Zorzi D, Curley SA, Muratore A, Andres A, Mentha G, Capussotti L, Vauthey JN. *Resection of hepatic colorectal metastases involving the caudate lobe: perioperative outcome and survival.* J Gastrointest Surg. 2007; 11: 66-72.
55. Malik HZ, Prasad R, Halazun KJ et al. *Preoperative prognostic score for predicting survival after hepatic resection for colorectal liver metastases.* Ann Surg. 2007; 246: 806-814.
56. White RR, Avital I, Sofocleous CT, Brown KT, Brody LA, Covey A, Getrajdman GI, Jarnagin WR, Dematteo RP, Fong Y, Blumgart LH, D'Angelica M. *Rates and patterns of recurrence for percutaneous radiofrequency ablation and open wedge resection for solitary colorectal liver metastasis.* J Gastrointest Surg. 2007; 11: 256-63.
57. Zakaria S, Donohue JH, Que FG, Farnell MB, Schleck CD, Ilstrup DM. *Hepatic resection for colorectal metastases: value for risk scoring systems?* Ann Surg. 2007; 246: 183-91.

58. Lee WS, Yun SH, Chun HK, Lee WY, Kim SJ, Choi SH, Heo JS, Joh JW, Choi D, Kim SH, Rhim H, Lim HK. *Clinical outcomes of hepatic resection and radiofrequency ablation in patients with solitary colorectal liver metastasis*. J Clin Gastroenterol. 2008; 42: 945-9.
59. Rees M, Tekkis PP, Welsh FK, O'Rourke T, John TG. *Evaluation of long-term survival after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: a multifactorial model of 929 patients*. Ann Surg. 2008; 247: 125-35.
60. Viganò L, Ferrero A, Lo Tesoriere R et al. *Liver surgery for colorectal metastases: Results after 10 years of follow up. Long term survivors, late recurrences, and prognostic role of morbidity*. Ann Surg Oncol. 2008; 15: 2458-64.
61. de Jong Mc, Pulitano C, Ribero D et al. *Rates and patterns of recurrence following curative intent surgery for colorectal liver metastases. An international multi-institutional analysis of 1669 patients*. Ann Surg. 2009; 250: 440-448.
62. Martí J, Marta M, Fuster J, Comas J, Cosa R, Ferrer J, Molina V, Romero J, Fondevila C, Charco R, García-Valdecasas JC. *Prognostic factors and time-related changes influence results of colorectal liver metastases surgical treatment: A single-center analysis*. World J Gastroenterol. 2009; 15: 2587-94.
63. House MG, Ito H, Gönen M et al. *Survival after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: Trends in outcomes for 1600 patients during two decades at a single institution*. J Am Coll Surg. 2010; 210: 744-754.
64. Borrego-Estella VM. *Resultados*. En: *Estudio de las metástasis hepáticas de cáncer colorrectal con rescate quirúrgico en un hospital de tercer nivel. Identificación de marcadores biológicos pronósticos*. Borrego-Estella VM, editor. Salamanca: Colección VITOR; 2010. p. 177-193.
65. Chua T, Saxena A, Chu F, Zhao J, Morris D. *Predictors of cure after hepatic resection of colorectal liver metastases: An analysis of actual 5- and 10-year survivors*. J Surg Oncol. 2011; 103: 786-800.
66. Lendoire J, Raffin G, Duck F, Barros P, Quaqrin C, Garay V, Gil L, Imventarza O. *Estudio de factores pronósticos en resecciones hepáticas por metástasis de carcinoma colorrectal. Análisis de dos scores*. Acta Gastroenterol Latinoam. 2011; 41: 96-103.
67. Livermetsurvey. *International registry of liver metastases of colorectal cancer*. [Consultado en Agosto, 2012]. Disponible en: <http://www.livermetsurvey.org>
68. Azoulay D, Castaing D, Smail A, Adam R, Cailliez V, Laurent A, Lemoine A, Bismuth H. *Resection of nonresectable liver metastases from colorectal cancer after percutaneous portal vein embolization*. Ann Surg. 2000; 231: 480-6.
69. Azoulay D, Castaing D, Krissat J, Smail A, Hargreaves GM et al. *Percutaneous portal vein embolization increases the feasibility and safety of major liver resection for hepatocellular carcinoma in injured liver*. Ann Surg. 2000; 232: 665-72.
70. Kianmanesh R, Farges O, Abdalla EK, Sauvanet A et al. *Right portal vein ligation: a new planned two-step all-surgical approach for complete resection of primary gastrointestinal tumors with multiple bilateral liver metastases*. J Am Coll Surg. 2003; 197: 164-70.

71. Baumgart J, Lang S, Lang H. *A new method for induction of liver hypertrophy prior to right trisectionectomy: a report of three cases.* HPB. 2011; 13: 71-2.
72. de Haas RJ, Wicherts DA, Andreani P, Pascal G, Saliba F, Ichai P, Adam R, Castaing D, Azoulay D. *Impact of expanding criteria for resectability of colorectal metastases on short-and long-term outcomes after hepatic resection.* Ann Surg. 2011; 253: 1069-79.
73. 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.
74. Lordan JT, Karanjia ND, Quiney N, Fawcett WJ, Worthington TR. *A 10-year study of outcome following hepatic resection for colorectal liver metastases. The effect of evaluation in a multidisciplinary team setting.* Eur J Surg Oncol. 2009; 35: 302-6.
75. Capussotti L et al. *Preoperative chemotherapy.* En: *Surgical treatment of colorectal liver metastases.* Capussotti L, editor; Italia: Springer-Verlag. 2011. p. 75-100.
76. Lehmann K, Rickenbacher A, Weber A, Pestalozzi BC, Clavien PA. *Chemotherapy before liver resection of colorectal metastases: friend or foe?* Ann Surg. 2012; 255: 237-47.
77. Renehan AG, Egger M, Saunders MP et al. *Impact on survival of intensive follow up after curative resection for colorectal cancer: systematic review and metanalysis of randomised trials.* BMJ 2002; 324: 1-8.
78. Capussotti L et al. *Synchronous colorectal liver metastases.* En: *Surgical treatment of colorectal liver metastases.* Capussotti L, editor; Italia: Springer-Verlag. 2011. p. 101-20.
79. Simmonds PC, Primrose JN, Colquitt JL, Graden OJ et al. *Surgical resection of hepatic metastases from colorectal cancer: A systematic review of published studies.* Br J Cancer. 2006; 94: 982-99.
80. Adam R. *Colorectal cancer with synchronoys liver metastases.* Br J Surg. 2007; 94: 129-31.
81. Moug SJ, Horgan PG. *The role of synchronous procedures in the treatment of colorectal liver metastases.* Surg Oncol. 2007; 16: 53-58.
82. Pathak S, Sarno G, Nunes QM, Poston GJ. *Synchronous resection for colorectal liver metastases: The future.* Eur J Surg Oncol. 2010; 36: 1044-6.
83. Marín-Hargreaves G, Artigas V, Marcuello E, Monill JM, Trías-Folch M. *Cáncer colorrectal con metástasis hepáticas sincrónicas: ¿cuán agresivos podemos ser?* Cir Esp. 2004; 76: 117-9.
84. Capussotti L, Vigano L, Ferrero A, Lo Tesoriere R et al. *Timing of resection of liver metastases synchronous to colorectal tumor: proposal of prognosis-based decisional model.* Ann Surg Oncol. 2007; 14: 1143-50.
85. de Santibañes E, Lassalle EB, McCormack L, Pekolj J et al. *Simultaneous colorectal and hepatic resections for colorectal cancer: postoperative and longterm outcomes.* J Am Coll Surg. 2002; 195: 196-202.

86. Lyass S, Zamir G, Matot I et al. *Combined colon and hepatic resection for synchronous colorectal liver metastases*. J Surg Oncol. 2001; 78: 17-21.
87. Tanaka K, Shimada H, Matsuo K, Nagano Y, Endo I, Sekido H, Togo S. *Outcome after simultaneous colorectal and hepatic resection for colorectal cancer with synchronous metastases*. Surgery. 2004; 136: 650-9.
88. Fujita S, Akasu T, Moriya Y. *Resection of synchronous liver metastases from colorectal cancer*. Jpn J Clin Oncol. 2000; 30: 7-11.
89. Hillingsø JG, Jorgensen PW. *Staged or simultaneous resection of synchronous liver metastases from colorectal cancer. A systematic review*. Colorectal Dis. 2008; 2: 3-10.
90. Martin RC 2nd, Augenstein V, Reuter NP et al. *Simultaneous versus staged resection for synchronous colorectal cancer liver metastases*. J Am Coll Surg. 2009; 208: 842-50.
91. Brouquet A, Mortenson MM, Vauthey JN et al. *Surgical strategies for synchronous colorectal liver metastases in 156 consecutive patients: classic, combined or reverse strategy?* J Am Coll Surg. 2010; 210: 934-41.
92. Marín-Hargreaves G, Artigas V, González JA, Martínez C, Marcuello E, Trías-Folch M. *Cirugía secuencial inversa después de quimioterapia neoadyuvante por metástasis hepáticas sincrónicas de cáncer colorrectal*. Cir Esp. 2007; 82: 235-7.
93. Mentha G, Roth AD, Terraz S, Giostra E, Gervaz P et al. *Liver first approach in the treatment of colorectal cancer with synchronous liver metastases*. Dig Surg. 2008; 25: 430-5.
94. Mentha G, Majno PE, Andres A, Rubbia-Brandt L, Morel P, Roth D. *Neoadjuvant chemotherapy and resection of advanced synchronous liver metastases before treatment of the colorectal primary*. Br J Surg. 2006; 93: 872-8.
95. Verhoef C, van der Pool AEM, Nuyttens JJ, Planting AST et al. *The liver first approach for patients with locally advanced rectal cancer and synchronous liver metastases*. Dis Colon Rectum. 2009; 52: 23-30.
96. de Jong MC, van Dam RM, Maas M, Bemelmans MHA et al. *The liver first approach for synchronous colorectal liver metastasis: a 5-year single-centre experience*. HBP. 2011; 13: 745-52.
97. Molinos Arruebo I. *Surgical treatment of patients with colorectal liver metastases in a third level hospital. Study of the survival prognostic factors* [dissertation]. Zaragoza: University of Zaragoza Editions. 2013.
98. 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.
99. Weber JC, Bachellier P, Oussoultzoglou E et al. *Simultaneous colorectal and hepatic resections for colorectal primary tumor and synchronous liver metastases*. Br J Surg. 2003; 90: 956-62.

100. Chua HK, Sondenaa L, Tsiotos GG et al. *Concurrent vs staged colectomy and hepatectomy for primary colorectal cancer with synchronous metastases*. Dis Colon Rectum. 2004; 47: 1310-16.
101. Capussotti L, Ferrero A, Viganò L et al. *Major liver resections synchronous with colorectal surgery*. Ann Surg Oncol. 2007; 14: 195-201.
102. Martin R, Paty P, Fong Y, Grace A, Cohen A, DeMatteo R, Jarnagin W, Blumgart L. *Simultaneous liver and colorectal resections are safe for synchronous colorectal liver metastasis*. J Am Coll Surg. 2003; 197: 233-41.
103. Bolton JS, Fuhrman GM. *Survival after resection of multiple bilobar hepatic metastases from colorectal carcinoma*. Ann Surg. 2000; 231: 743-751.
104. Thelen A, Jonas S, Benckert C et al. *Simultaneous versus staged liver resection of synchronous liver metastases from colorectal cancer*. Int J Colorectal Dis. 2007; 2: 1269-76.
105. de Santibañes E, Fernández D, Vaccaro C et al. *Short-Term and Long-Term Outcomes after simultaneous resection of colorectal malignancies and synchronous liver metastases*. World J Surg. 2010; 34: 2133-40.
106. Yan TD, Chu F, Black D, King DW, Morris DL. *Synchronous resection of colorectal primary cancer and liver metastases*. World J Surg. 2007; 31: 1496-1501.
107. Moug SJ, Smith D, Leen E, Roxburgh C, Horgan PG. *Evidence for a synchronous operative approach in the treatment of colorectal cancer with hepatic metastases: A case matched study*. Eur J Surg Oncol. 2010; 36: 365-70.
108. Vassiliou I, Arkadopoulos N, Theodosopoulos T, Fragulidis G, Marinis A et al. *Surgical approaches or resectable synchronous colorectal liver metastases: timing considerations*. World J Gastroenterol. 2007; 13: 1431-4.
109. de Haas RJ, Adam R, Wicherts DA, Azoulay D, Bismuth H et al. *Comparison of simultaneous or delayed liver surgery for limited synchronous colorectal metastases*. Br J Surg. 2010; 97: 1279-89.
110. Keats AS. *The ASA classification of physical status, a recapitulation*. Anesthesiology. 1978; 49: 233-6.
111. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. *Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of survey*. Ann Surg. 2004; 240: 205-13.
112. Colton T et al. *Estadística en Medicina*. Brown, editor; Barcelona: Ediciones Masson-Salvat. 1999.
113. Kaplan EL, Meier P. *Non parametric estimation from incomplete observations*. J Am Stat Assoc. 1958; 53: 457-81.
114. Breslow NE. *Covariance analysis of censored survival data*. Biometrics. 1974; 30: 89-99.

115. de Liguori Carino N, van Leeuwen BL, Ghaneh P, Wu A, Audisio RA, Poston GJ. *Liver resection for colorectal liver metastases in older patients*. Crit Rev Oncol Hematol. 2008; 67: 273-8.
116. Minagawa M, Yamamoto J, Miwa S, Sakamoto Y, Kokudo N, Kosuge T, Miyagawa S, Makuuchi M. *Selection criteria for simultaneous resection in patients with synchronous liver metastasis*. Arch Surg. 2006; 14: 1006-12.
117. Tanaka K, Shimada H, Ohta M, Togo S, Saitou S, Yamaguchi S, Endo I, Sekido H. *Procedures of choice for resection of primary and recurrent liver metastases from colorectal cancer*. World J Surg. 2004; 28: 482-7.
118. Ruo L, Gougoutas C, Paty PB, Guillem JG, Cohen AM, Wong WD. *Elective bowel resection for incurable stage IV colorectal cancer: prognostic variables for asymptomatic patients*. J Am Coll Surg. 2003; 196: 722-8.
119. Benoist S, Pautrat K, Mitry E, Rougier P et al. *Treatment strategy for patients with colorectal cancer and synchronous irresectable metastases*. Br J Surg. 2005; 92: 1155-60.
120. Muratore A, Zorzi D, Bouzari H, Amisano M, Massucco P, Sperti E, Capussotti L. *Asymptomatic colorectal cancer with un-resectable liver metastases: immediate colorectal resection or up-front systemic chemotherapy?* Ann Surg Oncol. 2007; 14: 766-70.
121. Poultides GA, Servais EL, Saltz LB, Patil S, Kemeny NE, Guillem JG, Weiser M, Temple LK, Wong WD, Paty PB. *Outcome of primary tumor in patients with synchronous stage IV colorectal cancer receiving combination chemotherapy without surgery as initial treatment*. J Clin Oncol. 2009; 27: 3379-84.