

Sef Saudí Moro

Nuevos factores clínicos
pronósticos e histológicos en el
estudio de las metástasis
hepáticas de origen colorrectal

Departamento
Cirugía, Ginecología y Obstetricia

Director/es

Hörndler Argarate, Carlos
Borrego Estella, Vicente Manuel
Serrablo Requejo, Alejandro

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



Universidad
Zaragoza

Tesis Doctoral

**NUEVOS FACTORES CLÍNICOS PRONÓSTICOS E
HISTOLÓGICOS EN EL ESTUDIO DE LAS
METÁSTASIS HEPÁTICAS DE ORIGEN
COLORRECTAL**

Autor

Sef Saudí Moro

Director/es

Horndler Argarete, Carlos
Borrego Estella, Vicente Manuel
Serrablo Requejo, Alejandro

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA

Cirugía, Ginecología y Obstetricia

2013

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA, GINECOLOGÍA Y
OBSTETRICIA



TESIS DOCTORAL

**“NUEVOS FACTORES PRONÓSTICOS CLÍNICOS E
HISTOLÓGICOS EN EL ESTUDIO DE LAS METÁSTASIS
HEPÁTICAS DE ORIGEN COLORRECTAL”**

SEF SAUDÍ MORO

Zaragoza, 2013

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

CERTIFICA:

Que el presente trabajo, titulado: “Nuevos factores pronósticos clínicos e histológicos en el estudio de las metástasis hepáticas de origen colorrectal” de D. Sef Saudí Moro, se ha realizado bajo mi dirección en el Departamento de Cirugía, Ginecología y Obstetricia de la Facultad de Medicina de la Universidad de Zaragoza, planteando unos objetivos adecuados e innovadores, desarrollando una metodología científica correcta y que concluye con resultados de indudable interés. Por todo ello, considero que se encuentra en condición óptima para su presentación y defensa pública ante un Tribunal para optar al Grado de Doctor, cumpliendo todos los requisitos y criterios de calidad científica.

Y para que así conste y obre los efectos oportunos, firmo la presente en Zaragoza a veintiocho de Febrero de dos mil trece.

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

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

CERTIFICA:

Que el presente trabajo, titulado: “Nuevos factores pronósticos clínicos e histológicos en el estudio de las metástasis hepáticas de origen colorrectal” de D. Sef Saudí Moro, se ha realizado bajo mi dirección en el Departamento de Cirugía, Ginecología y Obstetricia de la Facultad de Medicina de la Universidad de Zaragoza, planteando unos objetivos adecuados e innovadores, desarrollando una metodología científica correcta y que concluye con resultados de indudable interés. Por todo ello, considero que se encuentra en condición óptima para su presentación y defensa pública ante un Tribunal para optar al Grado de Doctor, cumpliendo todos los requisitos y criterios de calidad científica.

Y para que así conste y obre los efectos oportunos, firmo la presente en Zaragoza a veintiocho de Febrero de dos mil trece.

Fdo. Dr. D. Carlos Hörndler Aragarate
Director de la Tesis Doctoral

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

CERTIFICA:

Que el presente trabajo, titulado: “Nuevos factores pronósticos clínicos e histológicos en el estudio de las metástasis hepáticas de origen colorrectal” de D. Sef Saudí Moro, se ha realizado bajo mi dirección en el Departamento de Cirugía, Ginecología y Obstetricia de la Facultad de Medicina de la Universidad de Zaragoza, planteando unos objetivos adecuados e innovadores, desarrollando una metodología científica correcta y que concluye con resultados de indudable interés. Por todo ello, considero que se encuentra en condición óptima para su presentación y defensa pública ante un Tribunal para optar al Grado de Doctor, cumpliendo todos los requisitos y criterios de calidad científica.

Y para que así conste y obre los efectos oportunos, firmo la presente en Zaragoza a veintiocho de Febrero de dos mil trece.

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

*A mis padres María Del Carmen y Samib
y a mis hermanos, Saud e Ismael
por su apoyo incondicional*

Quiero expresar mi más profundo respeto y agradecimiento a todos nuestros pacientes y sus familias, porque sus sentimientos de dolor, sufrimiento, temores y alegrías, deben ser nuestros, y no podemos ni debemos olvidar nunca, que ellos son la piedra angular de nuestro trabajo y gracias a ellos ha sido posible elaborar la presente Tesis Doctoral.

Al Dr. D. Alejandro Serrablo Requejo, director de esta Tesis Doctoral, por su ilusión por el trabajo bien hecho, la prestancia y el empeño en intentar hacer las cosas cada día un poco mejor. Brillante cirujano general pero sobre todo, un gran amigo.

Al Dr. D. Carlos Hörndler Argarate, director de esta Tesis Doctoral, extraordinario anatomopatólogo y mejor persona, por la ingente labor realizada desde el punto de vista histopatológico, su gran confianza y constante apoyo.

Al Dr. D. Vicente Manuel Borrego Estella, director de esta Tesis Doctoral, se le reconoce tanto a nivel quirúrgico, como docente, por su infinita capacidad de superación, esfuerzo y constancia, sin la cual hubiera sido imposible la realización del presente trabajo. A nivel personal, por haber dejado hace mucho de ser un gran amigo, para ser un hermano. Gracias por todo lo que me has enseñado.

Al Dr. D. Jesús María Esarte Muniain, Jefe del Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo, del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza, por haberme dado los medios para formarme como médico especialista en Cirugía General.

Al Dr. D. Gabriel Inaraja Pérez, facultativo del Servicio de Cirugía Vascular y Angiología del Hospital Miguel Servet, un gran médico y mejor amigo, cuya inestimable y altruista colaboración, ha sido imprescindible, para llevar a cabo el análisis estadístico y matemático, de esta Tesis Doctoral.

A la Dra. Dña. Irene Molinos Arruebo, amiga personal, a la que le estoy enormemente agradecido por la ayuda prestada y cuya participación activa, ha sido fundamental e imprescindible, para llevar a cabo este proyecto.

Al Dr. D. Fernando Martínez Ubieto, Jefe del Servicio de Cirugía General del Hospital de Alcañiz y al Dr. Fernando Baqué Sanz, Jefe del Servicio de Cirugía General del Hospital San Jorge de Huesca, por la oportunidad que me han brindado y la confianza que han depositado en mí.

A mis compañer@s de residencia, y a otros grandísimos médicos con los cuales he tenido la suerte de aprender y trabajar codo con codo durante cinco maravillosos años y han sido fuente de inspiración y motivación, Dr. D. Luis Ligorred Padilla, Dr. D. Antonio Martínez Germán, Dr. D. Joaquín Bernal Jaulín, Dr. D. Rafael Cerdán Pascual, Dr. D. Pablo García Fabián, Dr. Alberto Olabera Céspedes, Dr. D. Miguel Ángel Dobón Rascón, Dr. D. José María Miguelena Boadilla, todos ellos cirujanos del Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza.

Al Dr. D. Fermín Sánchez García, Cirujano Torácico, del Hospital Miguel Servet, por lo muchísimo que me ha enseñado y sobre todo por ser una excepcional persona y un grandísimo amigo.

Al Dr. D. Andrés García Martín, gran cirujano general y mejor amigo, le estoy muy agradecido por los consejos y la ayuda que me ha prestado durante estos años.

A mis amigos y compañeros de la Facultad de Medicina de Valladolid y que hoy son grandes profesionales, Teresa, Marta, Carmen, Ángel, Raúl, Fran y Marcos, gracias por lo vivido.

A mis amigos José Luis, Issa, Irene, Cristian y Patricia por haber estado ahí, en los buenos y sobre todos en los malos momentos.

A mis hermanos, Saud e Ismael, por su apoyo, comprensión, paciencia y apoyo infinito.

A mi madre, por ser la mejor madre que uno podría tener, por su enorme tesón, esfuerzo y sacrificio, dándolo todo por y para su familia. A mi padre, el Dr. Saudí, el mejor médico que conozco, del cual tengo tanto que aprender y al cual intento imitar día a día sin conseguirlo. De él, he aprendido el significado de las palabras esfuerzo, responsabilidad y trabajo. Como médico es insuperable, como padre es inalcanzable.

A César y Marisa por acogerme en vuestra casa como uno más.

A María porque sin ti nada sería igual, por tu eterna sonrisa.

ÍNDICE

ÍNDICE	1
ABREVIATURAS	6
CAPÍTULO I.- INTRODUCCIÓN	9
I.1.- CÁNCER COLORRECTAL	15
I.1.1.- EPIDEMIOLOGÍA	15
I.1.2.- SEGUIMIENTO POSTOPERATORIO EN EL CÁNCER DE COLON Y RECTO NO METASTÁSICO RESECADO CON FINALIDAD RADICAL	18
I.2.- METÁSTASIS HEPÁTICAS DE CÁNCER COLORRECTAL	19
I.2.1.- SITUACIÓN ACTUAL	19
I.2.2.- DIAGNÓSTICO Y ESTADIFICACIÓN DE LAS MHCCR	24
I.2.2.1.- Estudios iniciales en el paciente con MHCCR	24
I.2.2.2.- Estudios de imagen en el paciente con MHCCR	25
I.2.2.2.1.- Ecografía preoperatoria	27
I.2.2.2.2.- CEUS (Contrast enhanced ultrasound)	27
I.2.2.2.3.- Tomografía computarizada helicoidal multicorona (MDTC)	28
I.2.2.2.4.- Resonancia magnética	30
I.2.2.2.5.-Tomografía por emisión de positrones	31
I.2.2.2.6.- Equipo híbrido PET-TC	32
I.2.3.- AVANCES EN CIRUGÍA HEPÁTICA	33
I.2.3.1.- Anatomía quirúrgica del hígado. Fundamentos de las resecciones hepáticas. Descripción de la segmentación hepática. Terminología de Brisbane	35
I.2.3.2.- Elección de la incisión	37
I.2.3.3.- Abordaje laparoscópico	39
I.2.3.4.- Ecografía intraoperatoria (ECOI)	42
I.2.3.5.- CEIOUS (contrast enhanced intraoperative ultrasound)	43
I.2.3.6.- Técnicas de transección hepática	44
I.2.3.6.1.- Bisturí ultrasónico-Cavtrion® CUSA Excel™ 36 KHz Prim® S.A. Valleylab®	45
I.2.3.6.2.- Coagulador monopolar-Tissuelink Disecting® Sealer Simply Medical® Inc.	45
I.2.3.6.3.- Otros métodos de transección hepática	46
I.2.3.6.4.- Métodos hemostasia y prevención de hemorragia postoperatoria	46
I.2.3.6.4.1.- Celulosa (Surgicel®)	46
I.2.3.6.4.2.- Colas biológicas	46
I.2.3.6.4.3.- Hemostáticos de fibrina (Tachosil®, Tissucol®)	47
I.2.3.7.- Elección del tipo de resección	48
I.2.3.7.1.- Hepatectomías limitadas o Resecciones “conservadoras” de parénquima	49
I.2.3.7.2.- Resecciones regladas	50
I.2.3.7.2.1.- Hepatectomía o hemihepatectomía	50
I.2.3.7.2.2.- Hepatectomía ampliada (triseccionectomía)	50

I.2.3.7.2.3.- Seccionectomía anterior derecha (o sectorectomía anterior derecha)	50
I.2.3.7.2.4.- Seccionectomía posterior derecha (o sectorectomía posterior derecha)	50
I.2.3.7.2.5.- Seccionectomía medial izquierda	50
I.2.3.7.2.6.- Seccionectomía lateral izquierda	50
I.2.3.7.2.7.- Sectorectomía medial izquierda	51
I.2.3.7.2.8.- Sectorectomía lateral izquierda	51
I.2.3.7.2.9.- Segmentectomías	51
I.2.3.7.2.10.- Bisegmentectomías	51
I.2.3.7.2.10.1.- <i>Bisegmentectomía 2-3 (sectorectomía lateral izquierda)</i>	51
I.2.3.7.2.10.2.- <i>Bisegmentectomía 6-7 (sectorectomía posterior derecha)</i>	51
I.2.3.7.2.10.3.- <i>Bisegmentectomía 5-8</i>	51
I.2.3.7.2.11.- Otras resecciones	51
I.2.3.7.2.11.1.- <i>Hepatectomía central o mesobepatectomía</i>	51
I.2.3.7.2.11.2.- <i>Hepatectomía transversa inferior</i>	51
I.2.3.8.- Técnicas de oclusión y control vascular	52
I.2.3.8.1.- Preacondicionamiento isquémico inicial	53
I.2.3.8.2.- Oclusión del pedículo hepático (Maniobra de Pringle)	54
I.2.3.8.3.- Oclusión selectiva hiliar y suprahiliar	55
I.2.3.8.3.1.- Abordaje hiliar o intraglissonianos	55
I.2.3.8.3.2.- Abordaje suprahiliar o extraglissonianos	55
I.2.3.8.4.- Control y sección vascular aferente-eferente	56
I.2.3.8.5.- Control vascular sin interferencia aferente-ni eferente	57
I.2.3.8.6.- Control vascular aferente-no eferente	57
I.2.3.8.7.- Oclusión vascular intraparenquimatosa con balón intraportal	57
I.2.3.8.8.- Exclusión vascular total	58
I.2.3.8.9.- Exclusión vascular total con refrigeración (Cirugía hepática “extrema”)	58
I.2.3.8.10.- Exclusión vascular con preservación del flujo de la cava	60
I.2.4.- CRITERIOS “CLÁSICOS” Y “AMPLIADOS” DE INDICACIÓN QUIRÚRGICA	61
I.2.4.1.- Respecto al número de las MH	63
I.2.4.2.- Respecto al tamaño de las MH	63
I.2.4.3.- Respecto a la localización bilobar y sincrónica de las MH	63
I.2.4.4.- Respecto a la presencia de enfermedad extrahepática	63
I.2.4.5.- Respecto al margen de resección	64
I.2.5.- FACTORES Y “SCORES” PRONÓSTICOS	66
I.2.5.1.- Factores pronósticos “clásicos”	66
I.2.5.2.- Scores pronósticos	69
I.2.5.3.- Nuevos factores pronósticos	73
I.2.5.3.1.- Factores pronósticos de respuesta a la QT clínicos, histopatológicos y de respuesta inflamatoria	73
I.2.5.3.2.- Los marcadores moleculares como factores pronósticos	83
CAPÍTULO II.- OBJETIVOS	85

CAPÍTULO III.- MATERIAL Y MÉTODOS	87
III.1.- MATERIAL	88
III.1.1.- Población de estudio	88
III.1.2.- Ámbito geográfico	91
III.1.3.- Duración del estudio	91
III.1.4.- Material humano	91
III.1.5.- Recogida de Datos	91
III.2.- METODOLOGÍA	92
III.2.1.- METODOLOGÍA CLÍNICA	92
III.2.1.1.- Estudio preoperatorio	92
III.2.1.2.- Técnica quirúrgica	95
III.2.1.3.- Técnica anestésica	96
III.2.1.4.- Seguimiento postoperatorio	97
III.2.2.- METODOLOGÍA ESTADÍSTICA	98
III.2.2.1.- Parámetros analizados. Codificación de datos	98
III.2.2.2.- Protocolo estadístico	98
III.2.2.3.- Programa estadístico	116
III.2.2.4.- Estudio estadístico	116
III.2.2.4.1.- ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA	117
III.2.2.4.1.1.- Variables cuantitativas	117
III.2.2.4.1.2.- Variables cualitativas	117
III.2.2.4.2.- ESTADÍSTICA INFERENCIAL	118
III.2.2.4.2.1.- TÉCNICAS UNIVARIANTES	118
III.2.2.4.2.1.1.- Variables cuantitativas	118
III.2.2.4.2.1.1.1.- Test paramétricos	118
III.2.2.4.2.1.1.2.- Test no paramétricos	118
III.2.2.4.2.1.2.- Variables cualitativas	119
III.2.2.4.2.2.- TÉCNICAS MULTIVARIANTES	119
III.2.2.4.3.- CURVAS DE SUPERVIVENCIA O DE KAPLAN-MEIER	120
III.2.3.- METODOLOGÍA INFORMÁTICA	121
III.2.3.1.- Hardware	121
III.2.3.2.- Software	121
III.2.3.2.1.- Texto	121
III.2.3.2.2.- Estadística	121
III.2.3.2.3.- Gráficos	121
CAPÍTULO IV.- RESULTADOS	122
IV.1.- ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA	122
IV.2.- CURVAS DE SUPERVIVENCIA O DE KAPLAN-MEIER	135

IV.3.- ANÁLISIS UNIVARIANTE	136
IV.3.1.- VARIABLES CLÍNICAS DE LAS DOS COHORTES DE PACIENTES COMPARADAS EN FUNCIÓN DE LA QT NEOADYUVANTE	136
IV.3.1.1.- Variables dependientes del paciente y del tumor primario	136
IV.3.1.2.- Variables dependientes de las MH, de la RH y de la EHD	137
IV.3.2.- VARIABLES HISTOLÓGICAS E INMUNOHISTOQUÍMICAS PREDICTIVAS DE RESPUESTA A LA QT NEOADYUVANTE	141
IV.3.2.1.- Variables histológicas predictivas de respuesta a la QT neoadyuvante	141
IV.3.2.2.- Variables inmunohistoquímicas predictivas de respuesta a la QT neoadyuvante	143
IV.3.3.- FACTORES PRONÓSTICOS DE SUPERVIVENCIA Y DE RECURRENCIA HISTOLÓGICOS E INMUNOHISTOQUÍMICOS EN LA MUESTRA GLOBAL	146
IV.3.3.1.- Factores pronósticos dependientes del análisis histológico	146
IV.3.3.2.- Factores pronósticos dependientes del análisis inmunohistoquímico	148
IV.3.3.3.- Factores pronósticos dependientes de las MH (QT neoadyuvante)	148
IV.3.4.- FACTORES PRONÓSTICOS DE SUPERVIVENCIA Y DE RECURRENCIA HISTOLÓGICOS E INMUNOHISTOQUÍMICOS EN LA COHORTE DE PACIENTES CON QT NEOADYUVANTE	150
IV.3.4.1.- Factores pronósticos dependientes del análisis histológico	150
IV.3.4.2.- Factores pronósticos dependientes del análisis inmunohistoquímico	152
IV.4.- ANÁLISIS MULTIVARIANTE	155
IV.4.1.- FACTORES PRONÓSTICOS DE SUPERVIVENCIA Y DE RECURRENCIA EN LA MUESTRA GLOBAL	155
IV.4.2.- FACTORES PRONÓSTICOS DE SUPERVIVENCIA Y DE RECURRENCIA EN LA COHORTE QT NEOADYUVANTE	156
IV.4.3.- VARIABLES HISTOLÓGICAS E INMUNOHISTOQUÍMICAS PREDICTIVAS DE RESPUESTA A LA QT NEOADYUVANTE	156
CAPÍTULO V.- DISCUSIÓN	158
V.1.- SOBRE EL MATERIAL Y EL MÉTODO EMPLEADO	159
V.2.- SOBRE LOS RESULTADOS	165
V.2.1.- SOBRE LA SUPERVIVENCIA A LARGO PLAZO Y LA MORBIMORTALIDAD POSTOPERATORIA	165
V.2.2.- SOBRE LOS FACTORES PRONÓSTICOS	168
V.2.2.1.- Sobre la QT neoadyuvante a las MHCCR	170
V.2.2.2.- Sobre los factores pronósticos histológicos y sobre la relación de la QT neoadyuvante con la respuesta histopatológica en las MHCCR	174
V.2.2.3.- Sobre los factores pronósticos inmunohistoquímicos	207
CAPÍTULO VI.- CONCLUSIONES	215
CAPÍTULO VII.- BIBLIOGRAFÍA	218
CAPÍTULO VIII.- ANEXOS	257
VIII.1- ANEXO I. BASE DE DATOS TABULADA	258
VIII.2.- ANEXO II. ANEXO FOTOGRÁFICO	271

ABREVIATURAS

5-FU	5-Fluorouracilo, Capecitabina
>/≥/</≤	Mayor/Mayor o igual/Menor/Menor o igual
AF/LV	Ácido folínico/Leucovorín
AJCC	American Joint Committee on Cancer
ANOVA	Análisis de la varianza
ASA	American Society of Anesthesiologists
ASCO	American Society of Clinical Oncology
CC	Cáncer de colon
CCHH	Concentrados de hematíes/Unidades de transfusión de sangre
CCR	Complete Clinical Response
CEA	Antígeno carcinoembrionario
CE-IOUS	Intraoperative Contrast Enhanced Ultrasound
CEUS	Contrast Enhanced Ultrasound
CID	Coagulación Intravascular Diseminada
CPR	Complete Pathologic Response
CPT-11	Irinotecán
CR	Cáncer de recto
CSC	Cancer Stem Cells
CSI	Cirugía Secuencial Inversa
DT	Desviación típica
DFS/SLE	Disease Free Survival/Supervivencia libre de enfermedad (Recurrencia)
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group (Performance Scale)-Performance Status
ECOI	Ecografía intraoperatoria
EHD	ExtraHepatic Disease (Enfermedad extrahepática)
EGFR	Anticuerpos contra receptor del factor de crecimiento epidérmico
EpCAM	Epithelial cell adhesion molecule
EPOC	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
FDG-PET	Tomografía por emisión de positrones con 2-18-F-fluoro-2-desoxiglucosa
FISH	Fluorescencia de hibridización in situ
FMO	Fallo Multiorgánico
FOD	Fiebre origen desconocido
FUDR	Fluordesoxiuridina
IGT	Indocyanine Green Test
HBP	Hepatobiliopancreática
HCC	Hepatocarcinoma
HIF	Hypoxia Inducible Factor
HTA	Hipertensión arterial
HR	Hazard ratio
IC	Intervalo de confianza
IHPBA	Internacional Hepatopancreaticobiliary Association
ILE	Intervalo Libre de Enfermedad
ISGLS	International Study Group of Liver Surgery
KHz	KiloHercios
Ki-67/MIB-1	Índice de proliferación Ki-67/MIB-1
LHD	Lóbulo hepático derecho
LHI	Lóbulo hepático izquierdo
LOE	Lesión ocupante de espacio
L-OHP	Oxaliplatino
Me	Mediana
MH	Metástasis hepáticas
MHCCR	Metástasis hepáticas de cancer colorrectal
MHz	MegaHercios

MM	Missing Metastases
MLH/MSH/MSI	Inestabilidad de microsátélites
NAFLD	Non alcoholic fatty liver disease o hígado graso no alcohólico
NCRNE	Metástasis hepáticas no colorrectales neuroendocrinas
NCRNNE	Metástasis hepáticas no colorrectales no neuroendocrinas
NHC	Número de historia clínica
NS	No Significativo
OR	Odds ratio
OS/SG	Overall Survival/Supervivencia Global
p	<i>p</i> valor (Log Rank Test)
PCNA	Antígeno nuclear de la célula de proliferación
PCR	Proteína C Reactiva
PET	Tomografía por emisión de positrones
PET-TC	Tomografía por emisión de positrones-Tomografía computarizada
PRG	Pathological Response Grade
PS	Performance Status
PVC	Presión Venosa Central
PVE/PVL	Portal vein embolisation/Portal vein ligation
QIH-HAI	Quimioterapia intraarterial hepática/Hepatic Arterial Infusion
QT	Quimioterapia
RECIST	Response Evaluation Criteria In Solid Tumours
RF	Radiofrecuencia
RFL/VHR	Remanent Future Liver/Volumen Hepático Residual
RH	Resección Hepática
RI	Recorrido intercuartílico
RM	Resonancia magnética
RR	Riesgo relativo
RT	Radioterapia
SOS	Sinusoidal obstruction syndrome o síndrome de obstrucción sinusoidal
TAC	Tomografía axial computarizada
TACE	TransArterial ChemoEmbolisation
TARE	TransArterial RadioTherapy
TC	Tomografía computarizada (helicoidal bi-trifásica)
TMA	Tecnología MicroArray de Tejidos (<i>Tissue-MicroArrays</i>)
TNI	Tumor Normal Interface
TNM	Tamaño tumoral (<i>Tumor</i>), ganglios (<i>Nodes</i>), metástasis (<i>Metastases</i>)
TRG	Tumor Regression Grading
TOP	Técnicas de Oclusión Portal
TSH	Two Stage Hepatectomy (Hepatectomía en dos tiempos)
U.I.	Unidades Internacionales
UICC	Unión Internacional Contra el Cáncer
US	Ultrasound
VCI	Vena Cava Inferior
VGFR	Anticuerpos contra receptor del factor de crecimiento endotelial vascular
VHT	Volumen Hepático Total
VT	Volumen Tumoral
VPN	Valor predictivo negativo
VPP	Valor predictivo positivo
WHO	World Health Organization
X	Media

I. INTRODUCCIÓN

El hígado es un órgano de gran trascendencia que ocupa todo el hipocondrio derecho, manteniendo importantes relaciones anatómicas y funcionales. Desempeña funciones metabólicas complejas que repercuten sobre todo el organismo y tiene capacidad para depurar y eliminar productos del catabolismo proteico, participa en los mecanismos de la coagulación, en la función digestiva, inmunológica, etc.

El hígado puede afectarse por procesos primarios del mismo (infecciones, tumores, traumatismos, etc.) y de forma secundaria por afectación de microorganismos o células tumorales procedentes de otras regiones debido a su papel de filtro vascular. También participa clínicamente en afecciones sistémicas del resto de los órganos y sistemas como el corazón, riñón, endocrino, coagulación, nutrición, etc.

Es uno de los órganos donde con mayor frecuencia metastatizan los tumores primarios. El conocimiento, tanto de la etiología como de las formas de presentación de la enfermedad metastásica hepática, es clave para tomar una decisión sobre las diferentes opciones de tratamiento.

En los años 60 Woodington y Wauhg¹, cirujanos de la Clínica Mayo, publicaron los primeros resultados favorables del tratamiento quirúrgico de las metástasis hepáticas del cáncer colorrectal (MHCCR), enfermedad considerada hasta entonces como incurable. Desde entonces y hasta la actualidad se han intervenido quirúrgicamente gran cantidad de pacientes de estas características obteniéndose una supervivencia global (SG; overall survival o OS) a los 5 años de la cirugía de un 20-58% y a los 10 años de un 16-36%, y una supervivencia libre de enfermedad (SLE; disease free survival o DFS) a los 5 años del 17-35% (ver Tabla 1)²⁻⁴⁸.

En la actualidad, existe suficiente experiencia como para considerar la resección hepática como el tratamiento de elección o gold standard, ya que es el único con capacidad de aumentar la supervivencia a largo plazo en pacientes con MHCCR e incluso conseguir su curación⁴⁹⁻⁶⁷. No obstante, la evidencia clínica de las series consultadas está supeditada a los resultados analizados de forma retrospectiva, algo que ocurre en muchos otros capítulos dentro de la cirugía oncológica. Por tanto, el verdadero beneficio de la cirugía, es decir, el que se concluye a partir de estudios controlados diseñados de forma prospectiva y aleatorizada, es imposible de analizar, ya que la ética profesional nunca permitiría un estudio comparativo de pacientes con MHCCR resecables y de características epidemiológico-patológicas similares en el que a uno de los grupos se le negase la opción quirúrgica⁵².

Esta ausencia de evidencia clínica de nivel I ha incentivado el interés por identificar aquellos factores asociados a un índice mayor de recurrencia, e incluso agruparlos en forma de escalas clínicas o scores pronósticos^{5, 10, 12, 35, 38, 40}, en las que una mayor puntuación se asocia con una peor supervivencia⁵².

Actualmente hay gran interés en el impacto que tienen la especialización y la agrupación de casos sobre los resultados quirúrgicos de ciertas afecciones y se ha preconizado la centralización de algunas patologías, entre ellas la cirugía hepática, en determinados centros⁶⁷. En este sentido, la cirugía de las metástasis hepáticas (MH) está contraindicada en los centros que no puedan realizar una estadificación preoperatoria correcta y que carezcan de los medios y de la experiencia necesarios para la resección hepática.

Hasta hace pocas décadas, las resecciones hepáticas presentaban una mortalidad de un 5-15% (generalmente relacionada con la hemorragia perioperatoria, la sepsis y la insuficiencia hepática) y una morbilidad del 20-40%, pero actualmente estas cifras han descendido de forma importante, con cifras de mortalidad <5% y de morbilidad <20% en centros con gran casuística como es el nuestro^{29, 43, 49-55}.

Son varios los factores que han contribuido a la mejora de estos resultados^{43, 51, 54, 55, 58-61, 63, 65, 66, 68}: mejor selección de los pacientes, mejores técnicas de imagen; nuevas líneas de quimioterapia (QT) neo y adyuvante (con menor hepatotoxicidad); mejora de las técnicas radiológicas intervencionistas, quirúrgicas y anestésicas; mejor conocimiento de la anatomía quirúrgica del hígado; mayor experiencia de los equipos gracias al trasplante hepático; desarrollo de nuevos aspectos técnicos (maniobra de Pringle, exclusión vascular total, ligadura extrahepática de grandes vasos, técnicas de oclusión portal, etc.); desarrollo de nuevo instrumental auxiliar (ecografía intraoperatoria, bisturí ultrasónico, coagulador monopolar, etc.), mejores cuidados perioperatorios de los pacientes; etc.

Dado que la resección hepática es la única opción terapéutica con intención potencialmente curativa y con el objetivo de aumentar el número de pacientes que se beneficiarían del tratamiento quirúrgico, a lo largo de esta última década se ha producido un cambio en los criterios “clásicos” de selección de los enfermos con MHCCR, evolucionando hacia unos criterios menos restrictivos o “ampliados” con el objetivo de rescatar y convertir en reseccables a los pacientes con lesiones inicialmente irresecables^{28, 50, 55, 58-60, 68}.

Sólo un equipo multidisciplinar^{16, 28, 50, 51, 53, 54, 57, 60, 69} descartará la resecabilidad de las MHCCR, decisión que no depende exclusivamente del número, ni del tamaño, ni de la localización, ni de la sincronidad, ni de la presencia de enfermedad extrahepática, etc.

TABLA 1.- Resultados de la cirugía en la resección de MHCCR en distintas series publicadas *.

Autor Referencia Bibliográfica	Año	Casos, n	Mortalidad	Morbilidad	Supervivencia 1 año, %	Supervivencia 3 años, %	Supervivencia 5 años, %	Supervivencia 10 años, %	SLE 1 año, %	SLE 3 años, %	SLE 5 años, %
Rosen et al ²	1992	280	4%			47%	25%				
Gayowski et al ³	1994	204	0%		91%	43%	32%				
Scheele et al ⁴	1995	496	5%	22%		41%	33%	24%			34%
Nordlinger et al ⁵	1996	1568	2.3%			44%	28%			35%	23%
Taylor et al ⁶	1997	123					34%				
Jamison et al ⁷	1997	280	4%		84%		27%	20%			
Bakalakov et al ⁸	1998	301	1.1%	17%			28.8%				
Cady et al ⁹	1998	244	3.6%	16%			20%				
Fong et al ¹⁰	1999	1001	2.8%	31%	89%	57%	37%	22%			
Ambiru et al ¹¹	1999	168	3.5%			42%	26%				
Iwatsuki et al ¹²	1999	305	0%	8.2%			32.3%				
Nagashima et al ¹³	1999	63			87.8%	55.2%	47.3%				
Seifert et al ¹⁴	2000	120	5.8%	28.3%			31%				
Minagawa et al ¹⁵	2000	235	0%			51%	38%	26%		30%	26%
Figueras et al ¹⁶	2001	235	4%	37%	79%	71%	37%				
Jaeck et al ¹⁷	2002	221	0%	35.5%	85%	56%	42%				
Choti et al ¹⁸	2002	226		18.6%		57%	40%	26%		63%	28%
Ercolani et al ¹⁹	2002	245	0.8%			53%	34%				
Laurent et al ²⁰	2003	311	3%	30%		53%	36%				21%
Abdalla et al ²¹	2004	190				73%	58%			40%	32%
Adam et al ²²	2004	335				66%	48%	30%		30%	22%
Fernández et al ²³	2004	100	1%			66%	59%			35%	35%
Mutsaerts et al ²⁴	2005	102					29%				
Pawlik et al ²⁵	2005	557			97%	74%	58%				

*Fuente: Modificada de Capussotti L et al. *Result of surgery and prognostic factors*. En: *Surgical treatment of colorectal liver metastases*. Capussotti L, editor; Italia: Springer-Verlag. 2011. p. 56-59.

Autor Referencia Bibliográfica	Año	Casos, n	Mortalidad	Morbilidad	Supervivencia 1 año, %	Supervivencia 3 años, %	Supervivencia 5 años, %	Supervivencia 10 años, %	SLE 1 año, %	SLE 3 años, %	SLE 5 años, %
Belev et al ²⁶	2006	29	2.2%	15.9%							
Tanaka et al ²⁷	2007	156			85.9%	54.4%	42%		53%	26.2%	23%
Figueras et al ²⁸	2007	501			88%	67%	45%	36%			
Tamandl et al ²⁹	2007	200	0%	10%							
Cummings et al ³⁰	2007	833	4.3%	31.9%			32.8%				
Shah et al ³¹	2007	841	3%		88%	59%	43%				
Jonas et al ³²	2007	660	1.5%				37%	23%			29%
Ahmad et al ³³	2007	64					53%				
Abdalla et al ³⁴	2007	540	1%	28%			58%				44%
Malik et al ³⁵	2007	700				62%	45%			39%	31%
White et al ³⁶	2007	30					58%				
Tomlinson et al ³⁷	2007	612						16.6%			
Zakaria et al ³⁸	2007	662					37%				
Lee et al ³⁹	2008	116					65.7%				30.1%
Rees et al ⁴⁰	2008	929	1.5%	25.9%			36%	23%			24%
Viganò et al ⁴¹	2008	125				42%	23%	16%		28.7%	17%
De Jong et al ⁴²	2009	1669					47.3%			38%	30%
Martí et al ⁴³	2009	189	1.7%	45.8%	91%	54%	47%				
House et al ⁴⁴	2010	1600	1%			63%	44%			37%	30%
Borrego-Estella et al ⁴⁵	2010	100	0%	34%	92%	48%	30%		85%	42%	24%
Chua et al ⁴⁶	2011	455					34%	25%			
Lendoire et al ⁴⁷	2011	89	0%	32.6%	90%	55%	39%				
LiverMetSurvey ⁴⁸	2012	15509	2.8%	28.8%	91%	60%	42%	26%			

I.1.- CÁNCER COLORRECTAL

I.1.1.- EPIDEMIOLOGÍA

A nivel mundial, el cáncer colorrectal (CCR) es el tercero en frecuencia en el sexo masculino en países desarrollados (tras los tumores de pulmón y próstata), y el segundo en el sexo femenino (tras el cáncer de mama), con una incidencia aproximada de 1235000 casos al año en todo el mundo (663000 hombres, 10% del total de tumores malignos; y 571000 mujeres, 9.4% del total de tumores malignos), representando de forma global alrededor del 9.8% de todos los tumores malignos diagnosticados. El CCR es el cuarto cáncer más letal tras el cáncer de pulmón, la totalidad de los tumores hepáticos y el cáncer de estómago, con un número de muertes cada año que supera las 609000 (en hombres 320000, 7.6% del total de muertes por cáncer; 288000 en mujeres de, 8.2% del total) y equivale al 8.1% de muertes por cáncer. Presenta una prevalencia estimada a 5 años de más de 3260000 casos. Más del 60% de los casos tienen lugar en países desarrollados^{70,71}.

En la Unión Europea, el CCR es el tercero en frecuencia entre los hombres (tras los tumores próstata y pulmón) y el segundo entre las mujeres (tras el cáncer de mama), con una incidencia aproximada de 334000 de casos al año (182600 hombres, 13.7% del total; y 151400 mujeres, 13.5% del total), representando alrededor del 13.7% de todos los tumores malignos diagnosticados en la UE. El CCR provoca un número de muertes cada año que supera las 149150 (en hombres 80150, 11.6% del total; y en mujeres de 69000, 12.8% del total) y equivale al 12.1% de muertes por cáncer. Presenta una prevalencia estimada a 5 años de más de 924800 casos. No obstante, considerando ambos sexos, es el cáncer más frecuente en la UE y también en nuestro país^{70,71}.

En España, el CCR es el tercero en frecuencia en el sexo masculino en países desarrollados (tras los tumores próstata y pulmón), y el segundo del sexo femenino (tras el cáncer de mama), con una incidencia aproximada de 28550 casos al año (16670 hombres, 13.9% del total; y 11880 mujeres, 15.4% del total), representando alrededor del 14.5% de todos los tumores malignos diagnosticados en nuestro país. La incidencia en nuestro país, se puede considerar alta en ambos sexos; sin embargo en un contexto exclusivamente europeo, se puede considerar media-baja. Dentro del CCR, el cáncer de colon (CC) representa un 60% en los hombres y un 70% en las mujeres y el cáncer de recto (CR), un 40% en los hombres y un 30% en las mujeres^{70,71}.

El CCR en España provoca un número de muertes cada año que supera las 28550 (en hombres 8310, un 12.7% del total; y en mujeres de 5990, 15.6% del total) y equivale al 14.5% de muertes por cáncer. Presenta una prevalencia estimada a 5 años de más de 79430 casos^{70,71}.

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 mujeres.

Se considera CR aquel cuyo extremo distal esté localizado a menos de 12 cm. del anillo anal por colonoscopia a excepción de que se observe que el tumor se encuentre por encima de la reflexión peritoneal durante el acto quirúrgico^{67,72}.

El CC, cuando se presenta como enfermedad localizada en el intestino, tiene una elevada tasa de curación (50%) con el tratamiento quirúrgico radical. La recurrencia de la enfermedad después de la cirugía radical constituye el problema más grave, siendo en la mayoría de los pacientes la causa de la muerte. El pronóstico del CC viene determinado principalmente por el grado de penetración tumoral en la pared del colon y por la afectación o no de los ganglios linfáticos regionales, así como la presencia o no de metástasis, constituyendo estos tres factores la base de la clasificación de estadificación TNM^{72,73}.

Otros factores pronósticos adversos son la presencia de perforación o/y oclusión intestinal y los niveles preoperatorios elevados del antígeno carcinoembrionario (CEA). Se han evaluado otros factores pronósticos, como la pérdida alélica del cromosoma 18q o la expresión de la enzima timidilato sintetasa, aunque no se han validado en estudios prospectivos. La inestabilidad de microsatélites se ha asociado con una supervivencia superior en los pacientes afectados de CCR⁷².

El CR, cuando se presenta como enfermedad localizada tiene, al igual que el CC, una elevada tasa de curación (45%) con tratamiento quirúrgico radical. La mayor limitación de la radicalidad quirúrgica viene determinada por la situación de la pelvis ósea que impide en muchas ocasiones obtener márgenes de resección quirúrgica amplios^{72,73}.

La recurrencia de la enfermedad, tanto a nivel local (debido a su situación anatómica, lo que conlleva una mayor tasa de recidiva por afectación del extremo radial de resección) como a distancia, constituye el problema más grave, siendo en la mayoría de los pacientes la causa de muerte^{72,73}.

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^{72, 73}. Los CCR hereditarios no polipósicos (Síndrome de Lynch), en los que existe una inestabilidad de microsatélites, se asocian generalmente a series de individuos más jóvenes⁷².

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 (incluyen criterios de Amsterdam). Se aconseja remitir a estos pacientes a una Unidad de Consejo Genético específico^{72, 73}.

I.1.2.- SEGUIMIENTO POSTOPERATORIO EN EL CÁNCER DE COLON Y RECTO NO METASTÁSICO RESECADO CON FINALIDAD RADICAL

En la actualidad, está universalmente aceptado que la vigilancia sistemática de los enfermos con CCR esporádico no metastásico después de una intervención con intención radical favorece la detección precoz de la recidiva neoplásica y de lesiones metacrónicas en un estadio inicial susceptible de tratamiento, aumentando así su supervivencia⁷²⁻⁷⁴.

Sin embargo, se desconoce cuál es la estrategia de seguimiento más adecuada, tanto en relación con las exploraciones que ésta debe incluir como con la periodicidad de las mismas⁷²⁻⁷⁴.

El grupo de expertos de la Sociedad Americana de Oncología Clínica considera que, en estos pacientes, existe evidencia suficiente para recomendar la monitorización de los niveles séricos de CEA cada 2-3 meses durante un periodo de dos años o más después de la intervención, así como la realización de una colonoscopia durante el primer año y después cada 3-5 años para detectar posibles lesiones metacrónicas⁶⁷.

Por otra parte, a pesar de que no hay datos suficientes para recomendarla, en nuestro hospital, se define como opción de consenso la realización de controles clínicos (anamnesis y exploración física) y pruebas de imagen abdominal como la ecografía en alternancia con la TC toraco-abdomino-pélvica, cada 3-6 meses durante los 3 primeros años, y de forma anual hasta los 5 años tras la resección quirúrgica^{67,74}.

Los pacientes que pertenecen a determinados grupos de riesgo, como el CCR hereditario no polipósico, la poliposis adenomatosa familiar o la enfermedad inflamatoria intestinal, entre otros, pueden beneficiarse de estrategias de vigilancia más estrecha mediante la realización de colonoscopias con intervalos de tiempo más cortos^{67, 72-74}.

Otras exploraciones periódicas como radiografía de tórax, pruebas de función hepática, etc, se consideran opcionales^{67, 72-74}.

I.2.- METÁSTASIS HEPÁTICAS DE CÁNCER COLORRECTAL

I.2.1.- SITUACIÓN ACTUAL

Las metástasis hepáticas (MH) son tumores secundarios del hígado cuyo tumor primario se sitúa, por orden de frecuencia en colon, páncreas, mama, ovario, recto y estómago⁷⁰. En términos absolutos, las MH son los tumores malignos más frecuentes del hígado⁷⁰.

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 el hígado^{37, 66}. El CCR es el cáncer más frecuente del aparato digestivo en nuestro medio (considerando ambos sexos)^{70, 71}, y entre el 50-70% de los pacientes presentan o presentarán MHCCR en el momento del diagnóstico o a lo largo de su evolución (generalmente antes de los 3 primeros años), por lo que las MHCCR deben considerarse un problema epidemiológico y socio-sanitario importante, del mismo modo que constituyen un factor pronóstico determinante para todos los pacientes con CCR (dos tercios de estos pacientes fallecen como consecuencia de las MHCCR)^{49, 61, 62, 65}.

Las células metastásicas del CCR pueden llegar al hígado, primer filtro que capta las células tumorales que llegan a través de la porta, a través cuatro vías: portal, linfática, arterial y por contigüidad⁷². En este sentido, el comportamiento biológico y clínico de las MHCCR es menos agresivo que el de las MH procedentes de otros tumores sólidos, como el de mama o el del pulmón, en los que el hígado es un asiento más en su diseminación por todo el organismo⁷².

En torno a un 10-30% de los casos de CCR, las MH están presentes en el momento del diagnóstico (MHCCR sincrónicas) y alrededor del 40-50% de los pacientes presentarán afectación hepática durante el seguimiento, tras la resección del CCR (MHCCR metacrónicas)^{49, 51, 53, 57, 60, 61}.

Aunque la cirugía es el gold standard y el único tratamiento que aumenta la supervivencia a largo plazo de los pacientes con MHCCR, sólo un pequeño porcentaje de pacientes (10-30%)^{28, 49, 53, 57, 58, 64, 66}, son candidatos a la cirugía en el momento del diagnóstico. Las razones son, en primer lugar, la imposibilidad técnica para realizar una cirugía radical con márgenes adecuados de resección (proximidad de las MH a estructuras biliares o vasculares, multinodularidad, etc); en segundo lugar, la limitación funcional hepática debido a un volumen hepático residual estimado tras la cirugía incapaz de llevar a cabo las funciones vitales propias del hígado y, en tercer lugar, por motivos oncológicos, como por ejemplo la presencia de enfermedad extrahepática irresecable^{52, 66}.

Las indicaciones “clásicas” de resección incluyen MH descubiertas metacrónicamente, únicas ó <4 nódulos pero unilobulares, con un tamaño <5 cm. y ausencia de enfermedad extrahepática. Actualmente, algunos grupos con gran experiencia han ampliado las indicaciones quirúrgicas (indicaciones “ampliadas o expandidas”), a otras situaciones clínicas en las cuales hasta hace poco tiempo se descartaba la opción quirúrgica (como tumores múltiples, bilobares, de gran tamaño, presencia de enfermedad extrahepática resecable, ganglios linfáticos afectados en el hilio hepático, imposibilidad de obtener margen de seguridad >1 cm., recidiva hepática, locorregional y pulmonar, etc.), demostrando que, incluso en pacientes con varios factores de mal pronóstico, es posible alcanzar cifras de supervivencia de más de 5 años^{16, 28, 50, 56, 60}.

En la actualidad, se admite que la única premisa para la resección de las MHCCR es que sea posible extirpar toda la enfermedad neoplásica con un margen libre de seguridad adecuado y dejando suficiente parénquima hepático remanente^{16, 28, 50, 51, 57, 60, 67}. Los límites de la resecabilidad ya no vienen definidos por la cantidad de parénquima hepático resecado, actualmente se basa en el remanente hepático que queda tras la resección y su capacidad funcional^{53, 60}.

La historia natural de los pacientes con MHCCR está bien documentada y ningún paciente de estas características que no se someta a una intervención quirúrgica sobrevive a los 5 años del diagnóstico (supervivencia media 6-18 meses)^{16, 28, 37, 43, 60, 64}. 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 operados⁶⁶.

El protagonismo de la cirugía en el tratamiento de las MHCCR es un capítulo cerrado a cualquier debate; así lo demostraron Wilson y Adson en el año 1976⁷⁵, quienes observaron en una serie de pacientes con MHCCR resecables no operados por diferentes motivos, una supervivencia media de 21 meses para las metástasis únicas y de 15 meses para las metástasis múltiples, con supervivencia cero a los 5 años (en su propia serie de MHCCR resecadas presentaron una supervivencia del 28% a los 5 años)⁵².

Actualmente, en pacientes seleccionados con MHCCR resecables, es posible obtener una tasa de supervivencias a los 5 años que oscila, según las series, entre un 20 y un 58%²⁻⁴⁹ (elevando esta cifra hasta el 70% para MHCCR únicas en algunas series)^{34, 36, 39, 59}.

El objetivo de mejorar los índices de supervivencia y conseguir índices de operabilidad y resecabilidad más altos, se basa en un tratamiento multidisciplinario^{16, 28, 50, 51, 53, 54, 57, 60, 69}: cirugía

oncológica del tumor primario, seguimiento sistemático, estudio de extensión preoperatorio e intraoperatorio sensible y específico, política agresiva de resección con procedimientos para el rescate quirúrgico (QT neoadyuvante, métodos de destrucción local, métodos de hipertrofia hepática, etc.), realización de hepatectomías y administración de QT adyuvante. Esto sólo es posible si los pacientes con esta patología se remiten a centros con la experiencia e infraestructura necesaria. Sólo así los resultados pueden cumplir y mejorar los estándares establecidos^{28, 50, 51, 55, 58}.

Los criterios “clásicos” de irresecabilidad de las MHCCR descritos por Ekberg et al⁷⁶ en 1986, deben ser poco a poco abandonados y sólo un equipo especialmente cualificado descartará la resecabilidad de las metástasis, decisión que no depende como ya se expondrá posteriormente, ni del número, ni del tamaño, ni de la localización bilateral de las lesiones. Son numerosas las publicaciones que resaltan la idea de que la toma de decisiones multidisciplinarias y una específica dedicación a la cirugía hepática, tal como sucede en nuestro hospital, proporcionan una baja morbilidad postoperatoria e incrementan la supervivencia de los pacientes sometidos a una resección de MHCCR^{28, 50, 51, 53, 54, 57, 60, 67, 69}. En este sentido, en nuestro hospital, todos los casos se exponen individualmente en el Comité de Tumores que semanalmente realiza una sesión multidisciplinar con la participación de radiólogos, radioterapeutas, digestólogos, anatomopatólogos, anestesiistas, oncólogos y cirujanos hepáticos.

Dado que la resección hepática es la única opción con intención potencialmente curativa, el objetivo primordial del tratamiento es rescatar y convertir en resecables las lesiones de los pacientes que inicialmente son irresecables^{43, 51, 52, 54, 55, 58, 59, 64}. El empleo de QT neoadyuvante, para disminuir el tamaño de las lesiones (downsizing-downstaging quimiotherapy) cuando éste es el motivo de considerar una lesión como irresecable, la realización de técnicas de oclusión portal o bipartición hepática (para conseguir la hipertrofia del hígado remanente en casos en que la resección hepática necesaria implique un futuro remanente hepático insuficiente con el consiguiente riesgo de desarrollar una insuficiencia hepática postoperatoria letal), la aplicación de métodos de destrucción local (en situaciones donde el margen quirúrgico es insuficiente o para destruir MH contralaterales), la resección hepática en dos tiempos (two stage hepatectomy) tras un intervalo de que permita la regeneración hepática y otras estrategias terapéuticas que ya serán expuestas posteriormente, pueden rescatar para resección hasta un 15-30% de los casos considerados inicialmente como irresacables^{16, 28, 43, 51, 52, 54, 55, 58, 61-66}. Por tanto, hoy en día, se puede afirmar que de los pacientes con CCR y presencia de metástasis exclusivamente hepáticas,

aproximadamente una tercera parte, pasan a ser técnicamente resecables gracias a las técnicas previamente comentadas^{50, 67}.

Junto a estas cifras, moderadamente optimistas, por tratarse de una enfermedad oncológica avanzada en estadio IV, hay otras a tener en cuenta:

- La resección de las MHCCR en el momento de su diagnóstico es sólo posible en un 10-30% de los casos^{50, 53, 57, 58}.

- El 70-90% de los pacientes que no son candidatos a la cirugía tienen mal pronóstico a pesar de recibir tratamiento con QT neoadyuvante, sufriendo, muchos de ellos, progresión de su enfermedad^{28, 52}. Este alto porcentaje de pacientes con lesiones irresecables y supervivencia inferior a 2 años (supervivencia media 20 meses)¹⁶ ha implicado a diferentes grupos de trabajo (entre los que nos encontramos) en el desarrollo de la cirugía de rescate tras la administración de QT neoadyuvante (downsizing-downstaging chemotherapy), con índices de respuesta próximos al 70% tras la introducción de los agentes biológicos (Cetuximab-Erbitux[®], Panitumumab-Vectibix[®], Bevacizumab-Avastin[®], etc.)^{52, 57, 58, 61}.

- A pesar de los esfuerzos dirigidos hacia una mejor selección preoperatoria de los pacientes con MHCCR, hacia innovaciones tecnológicas en el instrumental quirúrgico empleado, hacia la constitución de unidades quirúrgicas especialmente formadas para la realización de este tipo de cirugía y a la aparición de nuevas líneas de quimioterapia adyuvante administrada de forma regional (mediante bombas de infusión en la arteria hepática o bien de forma sistémica) la supervivencia media a los 5 años no ha registrado grandes variaciones y se ha estancado en torno al 20-60%^{2, 43, 48}.

- Finalmente, el 50-75% de los pacientes con MHCCR resecadas fallecerá a causa de una recidiva de la enfermedad que, en la mitad de los casos, tendrá lugar en el propio hígado remanente. El alto índice de recidiva después de la hepatectomía es, sin duda, debido a que las metástasis hepáticas de CCR son la expresión de una enfermedad sistémica, por lo que la resección por sí sola puede ser un tratamiento insuficiente^{16, 27, 37, 43, 50, 52, 57, 64, 66}.

En nuestro centro de trabajo, se aplica, desde hace más de 8 años, una política agresiva en cuanto a la indicación quirúrgica en el tratamiento de las MHCCR y en el seguimiento intencionado de las recidivas. Dada la baja morbilidad de este tipo de resección en los centros con experiencia, actualmente se indica la resección hepática incluso en los casos con factores predictivos de mala evolución^{50, 67}. Por ello, aunque las bases del tratamiento de las MHCCR están bien establecidas, es preciso revisar sus puntos débiles para superarlos y aumentar en la medida de lo posible el rendimiento de los tratamientos aplicados. La recogida prospectiva y sistemática de los datos y variables que se ha llevado a cabo a lo largo de estos años convierte a nuestra serie de pacientes, en un buen instrumento para analizar en ella las cuestiones antes planteadas.

I.2.2.- DIAGNÓSTICO Y ESTADIFICACIÓN DE LAS MHCCR

I.2.2.1.- Estudios iniciales en el paciente con MHCCR

En la práctica clínica convencional ante la sospecha de MHCCR, se debe solicitar sistemáticamente en todos los pacientes pruebas de función hepática que incluyen determinación de transaminasas, bilirrubina, enzimas de colostasis, factores de coagulación, etc. Las pruebas de función hepática sirven para detectar la enfermedad, tratar de establecer y perfilar el diagnóstico exacto, estimar la severidad del mismo y evaluar el tratamiento. Sin embargo, una de las características del hígado es su importante reserva funcional, por lo que el diagnóstico clínico de algunas hepatopatías se realiza de forma tardía⁷⁷.

Además de las pruebas de función hepática, actualmente la evaluación preoperatoria para la resección hepática debe incluir, exploración clínica, determinación del antígeno carcinoembrionario (CEA), radiografía de tórax, colonoscopia (si no la tiene realizada en los 6 meses previos) y una prueba de imagen como método de estadificación de las MH (número de nódulos, diámetro, relación con las estructuras vasculares, etc.), metástasis ganglionares, peritoneales y conocer la existencia de lesiones hepáticas benignas que puedan ser confundidas con metástasis durante el seguimiento^{16, 28, 50, 53, 57, 67, 77}.

La determinación aislada de los niveles de marcadores tumorales no es suficiente para el diagnóstico específico porque pueden elevarse en enfermedades no neoplásicas, no se encuentran en concentraciones elevadas en todos los casos de CCR/MHCCR (especialmente en los estadios precoces de la enfermedad) y no son específicos (por lo que sus niveles pueden alterarse en más de un tipo de tumor). No obstante, su contribución al diagnóstico y tratamiento del paciente oncológico es muy significativa, por lo que el estudio de estos marcadores constituye un campo activo de investigación en constante desarrollo. En combinación con las adecuadas pruebas de imagen, la determinación de estos marcadores proporciona la máxima eficacia en el momento actual^{56, 74, 77}. Los marcadores tumorales constituyen asimismo, un parámetro adecuado para la evaluación de la respuesta terapéutica y el seguimiento de los pacientes con tumores hepáticos^{67, 77}.

En las MHCCR, el nivel sérico de CEA es un factor pronóstico significativo de supervivencia a largo plazo^{56, 77}. Para López et al⁷⁸, cifras muy elevadas de CEA se correlacionan con un volumen tumoral grande orientando hacia una alta agresividad biológica tumoral. Su normalización tras la QT neo/adyuvante o tras la cirugía es un factor de buen pronóstico.

I.2.2.2.- Estudios de imagen en el paciente con MHCCR

Actualmente, las imágenes radiológicas obtenidas con ecografía, tomografía computarizada (TC) y resonancia magnética (RM) proporcionan una excelente resolución espacial de las estructuras abdominales. Estas técnicas se han convertido en una herramienta esencial en el diagnóstico, estadificación, valoración de la respuesta al tratamiento y seguimiento de las neoplasias abdominales (entre las que se incluyen las MHCCR) sin necesidad de llevar a cabo procedimientos invasivos⁷⁹⁻⁸².

Es evidente que el diagnóstico precoz y la estadificación preoperatoria son factores fundamentales para decidir si un paciente es candidato a cirugía y, en el caso de que sea operado, que la enfermedad sea completamente resecable⁷⁹⁻⁸².

Para el diagnóstico de extensión intrahepática en los pacientes con MHCCR (número de nódulos, tamaño, relación con pedículos portales y venas suprahepáticas, etc.) la exploración más sensible, específica y coste-efectiva es la TC en fase portal y de equilibrio, en la que es fundamental para aumentar su sensibilidad, el volumen y el débito de inyección de contraste. Para la exclusión de enfermedad extrahepática debe practicarse TC torácica (no obstante, la presencia de metástasis pulmonares resecables no es contraindicación para la cirugía hepática). La RM complementa o sustituye a la TC en pacientes con marcada esteatosis hepática, en los pacientes que han recibido QT neoadyuvante y en alérgicos al contraste yodado. Dada la baja incidencia de metástasis óseas, muchos grupos no consideran necesaria la práctica sistemática de gammagrafía ósea⁷⁹⁻⁸².

Aunque todas estas exploraciones tienen una sensibilidad y especificidad muy altas, para el diagnóstico de extensión hepática (y poder determinar así la mejor opción de tratamiento), su fiabilidad para el diagnóstico de la enfermedad extrahepática a distancia es baja (ver Tabla 2). La TC por emisión de positrones (PET) es un método muy sensible y específico para el diagnóstico de la enfermedad extrahepática y la recidiva después del tratamiento quirúrgico. No obstante, es una exploración costosa y habría que definir muy bien en qué pacientes estaría indicada su realización. Tampoco está establecido si la mayor sensibilidad y especificidad de la PET para el diagnóstico de la enfermedad extrahepática podría evitar tratamientos quirúrgicos innecesarios ni cuál es la eficacia de esta exploración comparada con su coste. En este aspecto hay que mencionar el equipo híbrido PET-TC, que combina la PET con una TC helicoidal multicorte^{83, 84}.

Como se ha expuesto con anterioridad, la supervivencia media a los 5 años de los pacientes intervenidos de MHCCR no ha registrado grandes variaciones y se ha establecido en torno al 20-60%. Ello se debe, entre otras causas, a que el éxito de esta cirugía depende en gran parte de la precisión del estudio de extensión preoperatorio. En un análisis retrospectivo de una serie de 506 pacientes, Elías et al⁸⁵ observaron que, al menos en un 30% de las laparotomías se descubre nueva enfermedad tumoral intrahepática o extrahepática. Por otra parte, después de una resección hepática aparentemente curativa, se produce una recidiva tumoral intrahepática o extrahepática en el 50-60% de los casos durante los primeros 3 años. Esta observación indica que, con frecuencia, hay enfermedad tumoral no identificada en el estudio preoperatorio habitual que incluye TC o/y RM. Un conocimiento más preciso de la extensión tumoral permitiría evitar resecciones hepáticas innecesarias y, en algunos casos, tratar simultáneamente más de una localización tumoral, con lo que podrían evitarse falsas recidivas precoces⁸³.

I.2.2.2.1.- Ecografía preoperatoria

La ecografía (con transductores de 3.5 MHz, modo B) es el método de exploración hepática más rápido, realizado a tiempo real, accesible y de bajo coste. Es una técnica no invasiva que, junto con las determinaciones de laboratorio, debe realizarse en todo paciente con sospecha de enfermedad hepática^{51, 79-82, 86}. Además de ser una exploración muy útil en el seguimiento de pacientes oncológicos que pueden desarrollar MH, la ecografía permite determinar con una elevada sensibilidad la naturaleza (líquido, sólido, etc.) de cualquier lesión hepática^{51, 79-82, 86}.

Se utilizan transductores de 3.5 MHz en modo B. A sus altas prestaciones como método diagnóstico de patología hepática, se une la posibilidad de efectuar punciones dirigidas con rapidez y seguridad además permite la valoración de la vascularización hepática mediante ecodoppler.

La multiplicidad de las lesiones y la presencia de un halo hipoecoico periférico son características que sugieren un origen metastásico, aunque no son hallazgos patognomónicos.

I.2.2.2.2.- CEUS (Contrast enhanced ultrasound)

Es una modalidad ecográfica en la que se administran, a través de una vía periférica, microesferas de 2.5 micras de diámetro con un contraste intravascular (Lipiodol[®], Sonovue[®], Sonazoid[®], etc.). Dada la hipervascularización de las MH respecto al parénquima sano, con la administración de contraste se detectan y caracterizan mejor las lesiones, complementando la ECO convencional y aumentando su sensibilidad. El tiempo de exploración es de 3 a 6 minutos⁸².

Es particularmente útil en la caracterización de lesiones hepáticas focales (pre e intraoperatoriamente), en el seguimiento tras RF, TACE, PVE/PVL y en el control de las MH tras QT con antiangiogénicos. Este procedimiento no irradia, no es neurotóxico, la reacción alérgica es excepcional y es una exploración bien tolerada. Sin embargo, el precio del contraste es elevado y no es aconsejable su uso en pacientes con patología cardiorrespiratoria severa asociada^{79, 82}.

Presenta varias fases: arterial (entre los 15 y 35 seg. de la administración de contraste), venosa-portal (entre los 40 y 120 seg. de la administración de contraste), y tardía (>120 seg. del inicio de la inyección). Las MHCCR presentan un lavado o “wash out” del contraste en la fase venosa-portal volviéndose hipoecogénicas (incluso anecogénicas en fase tardía) en relación al parénquima hepático⁸².

I.2.2.2.3.- Tomografía computarizada helicoidal multicorona (MDTC)

La TC helicoidal preoperatoria, tiene como objetivos descartar la presencia de enfermedad extrahepática, conocer el número, tamaño y localización de las metástasis y planear el tipo de resección más adecuada. Así, la TC helicoidal, es el método con mayor fiabilidad diagnóstica para la evaluación de las MH. Permite obtener de igual modo, datos volumétricos de todo el territorio anatómico (ventaja de suma importancia si se pretende realizar una hepatectomía ampliada y se realizan técnicas de hipertrofia hepática) y no sólo secciones transversales como con la TC convencional^{80-82, 86}.

La TC helicoidal tiene una gran fiabilidad diagnóstica con una sensibilidad superior al 90%, una especificidad aproximada del 85% y un valor predictivo positivo superior al 90% (ver Tablas 2 y 3). El estudio por MDTC se puede complementar con reconstrucciones 3D, mejorando la detección de lesiones pequeñas menores de 1-2 cm.^{80-82, 86}.

La capacidad de combinar una rápida adquisición de las imágenes junto con la optimización de la administración de contraste y la utilización de colimación más fina, han hecho que la TC se haya convertido en la piedra angular del diagnóstico de procesos tumorales del hígado. Las unidades TC deben realizar un mínimo de dos fases, con 40-64 coronas, colimación fina (3-5 mm.) y un "pitch" (cociente colimación/traslación) <2 . El estudio por MDTC debe ser multifásico, incluyendo una fase arterial (entre los 5 y 35 seg. de la administración de contraste), una fase portal precoz (entre los 55 y 90 seg. de la administración de contraste), y una fase portal tardía de equilibrio-retardada (>120 seg. del inicio de la inyección)^{80-82, 86}.

En el estudio preoperatorio de las MHCCR es necesario realizar una TC en fase portal y de equilibrio. Es imprescindible una inyección adecuada del contraste con un débito alto (3-5 ml./seg.) y dosis altas de contraste (150-180 ml.), para obtener imágenes de alta calidad porque en el hígado, la diferencia de densidad intrínseca entre el parénquima hepático y la mayoría de lesiones tumorales es muy pequeña y generalmente es necesario administrar contraste endovenoso para aumentar estas diferencias de densidad. Sin embargo, otros factores como la dosis total de yodo administrado son también importantes. Es decir, cuanto mayor sea la dosis de contraste administrada, mayor será la captación de contraste del parénquima hepático y, por consiguiente, aumentarán las diferencias de densidad entre el parénquima hepático normal y las lesiones focales, lo cual tendrá como consecuencia una detección más precisa de las mismas. Una inyección más rápida de contraste aumentará también el pico de captación hepática^{80-82, 86}.

Gracias a su gran velocidad de exploración la TC permite estudiar el hígado sucesivamente en fase arterial (FA) y en fase portal (FP). Esto es lo que se conoce como TC helicoidal bifásico y su capacidad de detección de las lesiones focales se basa en las diferencias de densidad entre la lesión focal y el resto del parénquima. Si además realizamos reconstrucciones vasculares en ambas fases, podremos evitar la realización de exploraciones cruentas como la arteriografía^{80-82, 86}.

Por tanto, si el estudio es sólo en fase venosa-portal (estudio de MHCCR), un débito de inyección de 3 ml/seg. es suficiente, pero si el estudio es bifásico, arterial y venoso-portal (estudio de HCC), el débito de inyección deberá ser alto (5 ml/seg) para separar las dos fases. En el estudio con TC, las MH se observan en fase portal (o tardía) como lesiones hipodensas con respecto al parénquima normal, con una captación periférica y continua de contraste y rodeadas de un halo hipodenso, pero su semiología puede ser muy variable en función de la vascularización y del tipo de protocolo de inyección de contraste (un 10-15% pueden presentar realce periférico como los hemangiomas, calcificaciones, zonas necróticas heterogéneas o un comportamiento radiológico no habitual)^{80-82, 86}.

TABLA 2.- Sensibilidad y especificidad de las diferentes pruebas de imagen en los pacientes con MHCCR según el metanálisis de Floriani et al*.

	Por Paciente		Por Lesión	
	Sensibilidad	Especificidad	Sensibilidad	Especificidad
US	63% (25-87%)	97.6% (95-100%)	86.3%	
TC	74.8% (48.4-100%)	95.6% (80-100%)	82.6% (60-100%)	82.6% (60-100%)
RM	81.1% (64.3-100%)	97.2% (90.6-98.4%)	86.3% (64.3-100%)	87.2% (81.3-90.5%)
FDG-PET	93.8% (77.8-100%)	98.7% (96-100%)	86% (53.5-95.5%)	97.2% (80-98.7%)

*Fuente: Floriani I, Torri V, Rulli E et al. *Performance of imaging modalities in diagnosis of liver metastases from colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis*. J Magn Reson Imaging; 2010; 31: 19-31. Citado por Capussotti L et al. *Diagnosis and staging*. En: *Surgical treatment of colorectal liver metastases*. Capussotti L, editor; Italia: Springer-Verlag. 2011. p. 17.

I.2.2.2.4.- Resonancia magnética

La RM con gadolinio (Gd-enhanced MRI) es la exploración de elección en pacientes con antecedentes de reacciones adversas severas al contraste yodado, esteatosis hepática o infiltración grasa focal, en casos con dudas diagnósticas no resueltas mediante TC y la determinación de la extensión intrahepática de las MHCCR en pacientes que han recibido QT neoadyuvante (algunos quimioterápicos inducen entre otras alteraciones hepáticas similares a la esteatosis, modificando la densidad del parénquima hepático normal)⁸⁰⁻⁸².

Generalmente, las MHCCR son hipointensas en secuencias T1 y ligeramente hiperintensas en T2, por lo que se emplean secuencias T1-eco de gradiente dual en fase y en oposición de fase, secuencias T2 con supresión de grasa y secuencias T1-eco de gradiente dinámico (2D ó 3D) tras inyección de gadolinio (15 ml. a 2 ml/seg). La adquisición de imágenes generalmente es multifásica en fase arterial portal y de equilibrio. Tras la administración del contraste, la apariencia de las MHCCR es muy similar a la que presentan en la TC⁸⁰⁻⁸².

La utilización de contrastes hepatoespecíficos con eliminación biliar ferromagnéticos-captación por hepatocitos (captación hepatocitaria-células Kuppfer y eliminación biliar) (Ferrumox[®]- Endorem[®] o SPIO-enhanced MRI), o de manganeso-captación por células Kuppfer (Teslascan[®]-Mangafodipir[®] o Mn-enhanced MRI), consiguen resultados similares o incluso superiores a la TC en la detección de lesiones <1 cm. y a la FDG-PET en todo tipo de lesiones (ver Tabla 3). El contraste no es captado por las MH que presentan un marcado comportamiento hipointenso en comparación con la hiperintensidad del parénquima circundante⁸⁰⁻⁸².

TABLA 3.- Sensibilidad y especificidad de la MnDpDp MRI y del FGD-PET en el diagnóstico de los pacientes con MHCCR, según Sahani et al*.

	Por Paciente		Por Lesión	
	Sensibilidad	Especificidad	Sensibilidad	Especificidad
MnDpDp-RM	96.6%	97.7%	81.4%	75.5%
FDG-PET	93.3%	85.3% (80-98.7%)	67%	64.1% (80-98.7%)

La MRI diagnosticó más MH que el FDG-PET (p<0.05); las 33 lesiones <1 cm. confirmadas por el la prueba de referencia estándar fueron identificadas por MRI, mientras que sólo 12 se detectaron a través del FDG-PET.

*Fuente: Sahani D, Metha A, Blake M et al. *Preoperative hepatic vascular evaluation with CT and MR angiography: implications for surgery*. Radiographics. 2004; 24: 1367-80. Citado por Capussotti L et al. *Diagnosis and staging*. En: *Surgical treatment of colorectal liver metastases*. Capussotti L, editor; Italia: Springer-Verlag. 2011. p. 21.

I.2.2.2.5.- Tomografía por emisión de positrones

Desde hace varias décadas se sabe que muchos tumores presentan una tasa aumentada de utilización de glucosa. Esta característica ha permitido desarrollar una modalidad de técnica de imagen denominada tomografía por emisión de positrones (PET). La PET permite detectar el consumo glucídico aumentado de las células tumorales tras la inyección de un radiofármaco análogo de la glucosa denominado 2-18-F-fluoro-2-desoxiglucosa (FDG). Esta exploración podría ser un buen instrumento para complementar las exploraciones diagnósticas convencionales, mediante la detección de lesiones antes de que sean anatómicamente aparentes o la caracterización de lesiones dudosas⁸²⁻⁸³.

Algunos estudios retrospectivos²³ y varios metanálisis⁸⁷⁻⁸⁸ afirman que esta exploración permite la detección de la enfermedad extrahepática en el 20-30% de los pacientes con MH consideradas resecables por estudio convencional, modificando así la conducta terapéutica. Algunos autores⁸⁸ consideran que deberían realizarse estudios prospectivos aleatorizados, para demostrar si la PET utilizada sistemáticamente es capaz de mejorar los resultados de supervivencia a largo plazo, al permitir una mejor selección de los pacientes y, posiblemente, un mejor tratamiento de la enfermedad tumoral. Fernández et al²³ comunicaron una supervivencia a los 5 años del 58% en 100 pacientes en cuyo estudio preoperatorio se realizó sistemáticamente una PET. Concluyen que el cribado con esta exploración es un factor fundamental para explicar estos excelentes resultados. Sin embargo, otras características de la serie, como una incidencia del 63% de metástasis hepáticas únicas, podría contribuir a explicar también estos buenos resultados. Malik et al⁸⁹ en el año 2007, sobre 134 pacientes, obtuvieron un 20% de casos con recidiva precoz. El factor pronóstico en el análisis multivariante de recidiva precoz, fue la presencia de ≥ 8 MH. Concluyen que estos pacientes, deben ser estudiados con PET.

Sin embargo, no todos los resultados publicados coinciden en las aportaciones de la PET (naturaleza retrospectiva de los estudios, la disparidad de diseños, la gran variedad de situaciones clínicas de los pacientes, captación del contraste por tejidos inflamatorios y hepatocitos normales, ubicación anatómica poco precisa, detección defectuosa en pacientes con QT neoadyuvante, etc.)⁸³. El efecto de la QT neoadyuvante en los resultados de la PET fue el objeto de una publicación del Memorial Sloan-Kettering Cancer Center⁹⁰, en la se expone que la administración reciente de QT aumenta la tasa de MH no detectadas del 23 al 37% y que lesiones de hasta 3.2 cm. pueden quedar sin diagnosticar. La explicación se encuentra, probablemente, en una reducción de las células viables, así como de los transportadores de glucosa en las células tumorales.

I.2.2.2.6.- Equipo híbrido PET-TC

Este sistema combina la PET con una TC helicoidal multicorte que generalmente no tiene tantas coronas como la convencional. Las imágenes positivas en la PET se proyectan en la TC para obtener información simultánea funcional y anatómica, con una mejora evidente en el diagnóstico de extensión de la enfermedad, tanto en la caracterización como en la localización de las lesiones⁸³.

En la mayor parte de las publicaciones, incluido un reciente metanálisis de Patel et al⁸⁴ en 2011, queda patente la utilidad de la PET-TC en la detección de la enfermedad extrahepática.

De igual modo, es especialmente útil para detectar recidivas locales⁸³. Probablemente, la eficiencia de la PET-TC para diagnosticar una recidiva local aumenta en función de la estadificación del tumor primario. Podría considerarse ya como una exploración imprescindible en pacientes con tumores primarios avanzados en los que se planea realizar cirugía hepática. En caso de tumores primarios en estadio más precoz y tratados con una cirugía correctal, una PET-TC donde se observe una recidiva local debe contemplarse con precaución. Para Ramos et al⁸³, la utilización de la PET-TC produjo un cambio significativo beneficioso en la decisión terapéutica en el 6.4% de los casos y permitió tratar precozmente un segundo tumor no colorrectal. Para este grupo, la mayor eficiencia de la PET-TC, con respecto a las exploraciones convencionales, se obtiene en el diagnóstico de la recidiva local pélvica.

El uso rutinario de la PET/TC en la evaluación preoperatoria de pacientes con sospecha (por aumento en el valor de los marcadores tumorales, etc.) o certeza de la existencia de MHCCR es controvertido. De hecho, en el estudio de Ramos et al⁸³, la PET-TC no mejora los resultados de la estadificación hepática en comparación con la TC-RM, ya que presenta un número elevado de falsos negativos, especialmente cuando el paciente ha recibido QT neoadyuvante. No obstante, en el metanálisis de Patel et al⁸⁴, la sensibilidad y la especificidad de esta prueba son superiores a las de la TC y debe realizarse en aquellos pacientes de alto riesgo como los que presentan MHCCR múltiples, sincrónicas, etc. porque puede evitar una cirugía innecesaria.

I.2.3.- AVANCES EN CIRUGÍA HEPÁTICA

La situación anatómica del hígado lo convierte en un órgano singular de manera que el sistema porto-cava ejerce una función de filtro para la diseminación metastásica de los tumores colorrectales, por lo que en muchos casos la diseminación sistémica se limita al hígado. De esta forma, el tratamiento quirúrgico de las MHCCR puede llegar a ser curativo^{52,77}.

La elección de la técnica de resección se basa en el objetivo de conseguir un margen libre de tumor, conservando la mayor cantidad posible de parénquima hepático y con las mínimas pérdidas hemáticas. Las pérdidas hemáticas están relacionadas directamente con la morbilidad y la mortalidad postoperatorias, por lo que es necesario minimizarlas utilizando técnicas específicas como mantener la presión venosa central (PVC) por debajo de 4-5 mmHg.^{55,56} durante la sección del parénquima hepático, la exclusión vascular hepática (maniobra de Pringle⁹¹ o exclusión vascular total sin clampaje de la cava) y el uso de técnicas de autotransfusión^{92,93}. Es deseable, aunque no imprescindible, disponer de bisturí ultrasónico o armónico, coagulador monopolar, de adhesivos de fibrina o similares, etc.^{51,55,56,81,92}.

La cirugía hepática ha progresado de forma paralela a los avances en otros ámbitos como el de la QT, la radiología, la anestesia, etc.^{55,56,58} Estas mejoras en la planificación y técnicas quirúrgicas son directamente responsables de la baja mortalidad hospitalaria^{55,56,58}. El riesgo asociado a la realización de una resección hepática por MHCCR ha disminuido en los centros hepatobiliares especializados, probablemente por debajo de las cifras observadas tras cirugía colorrectal^{51,55,56,81,92}. Si se cumplen los estándares de calidad actuales en el tratamiento de las MHCCR, las cifras de mortalidad deben ser inferiores al 5% con una morbilidad por debajo del 20% en centros con gran casuística como es el nuestro^{29,43,49-55}.

Como se ha expuesto anteriormente, son varios los factores que han contribuido a la mejora de los resultados en los pacientes con MHCCR^{43,51,54,55,58-61,63,65,66,68}: mejor selección de los pacientes, mejores técnicas de imagen, nuevas líneas de QT neo y adyuvante, mejora de las técnicas radiológicas intervencionistas, quirúrgicas y anestésicas, mejor conocimiento de la anatomía quirúrgica del hígado, mayor experiencia de los equipos, desarrollo de nuevos aspectos técnicos (ligadura extrahepática de grandes vasos, embolización portal, etc.), nuevo instrumental auxiliar (ecografía intraoperatoria, etc.), mejores cuidados perioperatorios de los enfermos; etc.

Los tumores con una ubicación difícil (situados en íntima relación con estructuras vasculares o biliares vitales) pueden someterse a una resección segura gracias a la disponibilidad de complejos instrumentos como el bisturí ultrasónico, el coagulador monopolar y técnicas anestésicas como el mantenimiento de PVC en cifras <5 mmHg. consiguiendo un campo quirúrgico prácticamente isquémico. Con el uso rutinario de ecografía en el intraoperatorio, es posible localizar de forma precisa las lesiones hepáticas y planificar la resección⁸⁶. De esta forma se pueden resecar todas las lesiones posibles con un margen claro y, al mismo tiempo, preservar el máximo parénquima hepático posible^{51, 55, 56, 81, 93}.

Además, la edad de los pacientes y la complejidad de las enfermedades van en aumento, junto con los cambios asociados al síndrome de obstrucción sinusoidal (SOS) y la esteatohepatitis asociada a la QT⁹⁴⁻⁹⁷.

La experiencia del centro tiene una repercusión importante sobre el desenlace: la morbimortalidad en las resecciones hepáticas disminuye en razón inversa al número de casos realizados en el centro hospitalario^{51, 58, 81, 98}. Se ha demostrado en Estados Unidos que los pacientes sometidos a resección hepática en centros con un número elevado de intervenciones (>25 casos/año) por cáncer hepático no sólo da mejores resultados perioperatorios, sino también una tasa de supervivencia superior⁹⁹ a largo plazo. Esto mismo se observó en Europa¹⁰⁰ respecto a la correlación entre un número elevado de intervenciones quirúrgicas, la especialización del equipo quirúrgico y el desenlace clínico^{51, 58, 81}.

Como parte de estas mejoras quirúrgicas, hay que destacar algunas técnicas, pero comenzaremos con una breve reseña anatómica.

I.2.3.1.- Anatomía quirúrgica del hígado. Fundamentos de las resecciones hepáticas

Descripción de la segmentación hepática. Terminología de Brisbane

La cirugía hepática ha tenido un desarrollo exponencial en la segunda mitad del siglo XX. La descripción de la segmentación hepática hizo posible la realización de resecciones hepáticas cada vez más regladas, hasta llegar a la práctica de un gran número de hepatectomías para pacientes con patología tumoral cada vez más compleja¹⁰¹.

La aplicación de la ECOI para el estudio de la anatomía hepática por parte de los cirujanos japoneses, ha supuesto un paso importante y definitivo para la planificación de resecciones hepáticas de todo tipo. El cirujano debe conocer la anatomía hepática, tanto morfológica como funcionalmente, para poder planificar una resección segura sin complicaciones¹⁰¹.

En este apartado se describe la segmentación hepática junto con las nuevas terminologías sobre resecciones hepáticas descritas por el Comité científico de la Asociación Internacional de HPB, también conocida como clasificación de Brisbane¹⁰².

La cirugía hepática moderna se fundamenta en la anatomía funcional hepática sistematizada por Couinaud¹⁰³ en 1957, basada en la distribución en el interior del hígado de los pedículos portales y las venas suprahepáticas (derecha, media e inferior).

La proyección vertical de las venas suprahepáticas divide el hígado en cuatro secciones: posterior derecha, anterior derecha, medial izquierda y lateral izquierda. Las fronteras anatómicas entre las cuatro secciones así definidas se denominan cisuras (cisura portal derecha, cisura sagital o media y cisura portal izquierda) y no se corresponden con las cisuras de la anatomía morfológica clásica. Su importancia radica en que se trata de líneas fundamentales para la penetración en el interior del parénquima durante una resección reglada¹⁰¹.

Si se traza un plano horizontal imaginario sobre el eje de la bifurcación portal, se observa cómo las cuatro secciones antes definidas se dividen en ocho segmentos, que componen la base de la anatomía funcional hepática¹⁰¹.

Cada segmento recibe una rama de la triada portal (formada por rama arterial, rama portal y conducto biliar) rodeada por una vaina de tejido conectivo, que es una prolongación de la cápsula de Glisson que rodea al hígado, de ahí la denominación de pedículo glissoniano¹⁰¹.

La triada portal derecha se divide en una rama anterior y otra posterior (sectores anterior y posterior derechos), cada una de las cuales, a su vez, se bifurca en una rama superior y otra inferior (segmentos 8, 5, 7 y 6). El pedículo izquierdo se divide en tres ramas (una posterior y dos anteriores) (segmentos 2, 3 y 4)¹⁰¹.

El segmento 1 se halla por detrás del hilio hepático, entre las venas porta y cava inferior y recibe vascularización tanto de la mitad derecha como de la mitad izquierda del hígado. Desde un punto de vista anatómico, se han descrito tres porciones¹⁰¹:

- lóbulo caudado (lóbulo de Spiegel) a la izquierda de la vena porta
- proceso caudado, porción entre la vena cava y vena porta
- porción paracaval, localizada en su porción más craneal cerca de las venas suprahepáticas (que se reconoce como segmento 9).

I.2.3.2.- Elección de la incisión

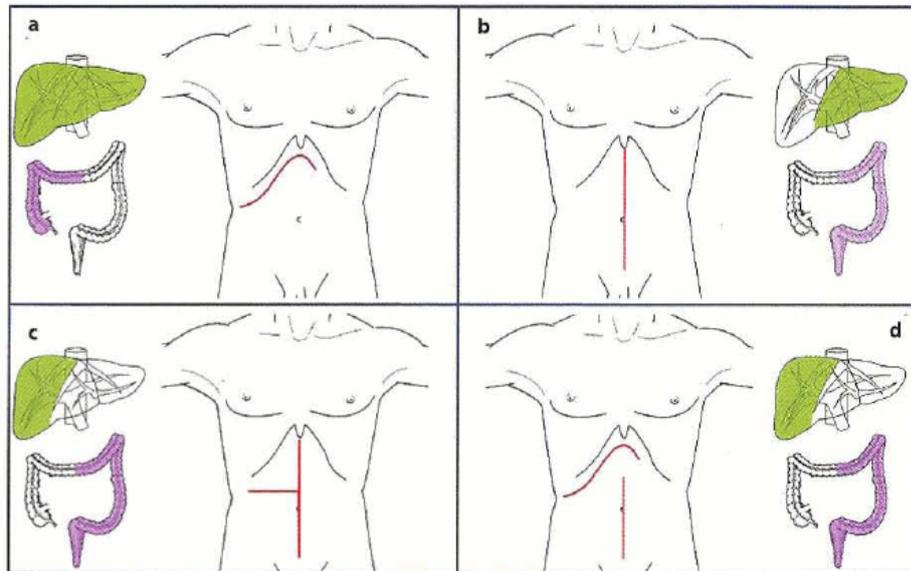
En pacientes con arco costal ancho se utiliza una incisión subcostal derecha sobrepasando la línea media y ampliándola hacia la izquierda. Esta incisión puede prolongarse por la línea media hacia el xifoides (incisión tipo “Mercedes”), sin que sea necesario ampliar estas incisiones al tórax¹⁰⁴.

En pacientes con arco costal estrecho o muy delgados, se puede realizar una incisión media amplia que permite un buen acceso a la parte izquierda del hígado, pero inadecuada para los segmentos VI y sobre todo VII. Ésta es la razón por la que determinados grupos emplean una incisión en “J” descrita por Makuuchi, que permite adicionalmente una gran exposición tanto de la cava infrahepática como suprahepática. La incisión en “J” se puede practicar en los pacientes que han sido intervenidos de su CCR por línea media aprovechando ya el recorrido vertical de su anterior incisión¹⁰⁴.

En el caso de las MHCCR sincrónicas, si se plantea la posibilidad de actuar en un mismo acto quirúrgico sobre el CCR y sobre las MHCCR, las posibilidades de incisión varían en función de la localización del CCR y de las MHCCR (ver Figura 1). Una incisión subcostal derecha permite la intervención sobre el CC situado en el colon derecho independientemente de la localización hepática; una incisión media permitiría trabajar sobre el CC situado en colon izquierdo y sobre el CR a la vez que permite una buena exposición del hemihígado izquierdo. Si la incisión de laparotomía media se amplía a una “T” derecha (incisión transversa supraumbilical derecha) o se prefiere realizar una incisión doble (subcostal derecha y media), se expone un campo quirúrgico adecuado para tratar el el CC situado en colon izquierdo y el CR junto con MH situadas en el hemihígado izquierdo que, en determinados pacientes delgados y longuilíneos, es suficiente para abordar el CCR y las MH de cualquier localización¹⁰⁴.

Como ya se desarrollará en el siguiente apartado, este tipo de incisiones se pueden combinar con el abordaje laparoscópico del CCR, utilizando la incisión del abordaje hepático para extraer la pieza del CCR¹⁰⁴.

FIGURA 1.- Incisiones quirúrgicas para el abordaje del CCR con MHCCR sincrónicas* .



Incisiones quirúrgicas (líneas rojas) de acuerdo con las localizaciones del CCR primario (área violeta) y de las MHCCR (área verde). (a) Una incisión subcostal derecha permite tratar el CC situado en el colon derecho independientemente de la localización hepática; (b) una incisión media permitiría trabajar sobre el CC situado en colon izquierdo y sobre el CR a la vez que permite una buena exposición del hemihígado izquierdo; (c) si la incisión de laparotomía media se amplía a una “T” derecha (incisión transversa supraumbilical derecha) o se prefiere realizar una incisión doble (subcostal derecha y media) (d), se expone un campo quirúrgico adecuado para tratar el CC situado en colon izquierdo y el CR junto con MH situadas en el hemihígado izquierdo.

*Fuente: Capussotti L et al. *Synchronous colorectal liver metastases*. En: *Surgical treatment of colorectal liver metastases*. Capussotti L, editor; Italia: Springer-Verlag, 2011. p. 106.

I.2.3.3.- Abordaje laparoscópico

Desde la década de los noventa, los procedimientos laparoscópicos se han aceptado para el tratamiento de diferentes enfermedades. La cirugía laparoscópica de los órganos sólidos, como el bazo, las glándulas suprarrenales o el riñón, se ha consolidado de forma clara. Sin embargo, no ha sido así en el caso del hígado. Esto se debe a que la cirugía hepática se considera, en general, técnicamente difícil y además existe la posibilidad de hemorragia grave que puede poner en peligro la vida del paciente, así como el teórico riesgo de la embolia gaseosa debida al neumoperitoneo. A pesar de todo ello y, en parte debido a la aparición de nuevas tecnologías aplicadas a los instrumentos laparoscópicos, un reducido grupo de cirujanos hepatobiliares se ha decidido a iniciar la cirugía hepática por vía laparoscópica¹⁰⁵.

La primera resección no anatómica hepática por laparoscopia se realizó en 1992, la primera resección anatómica en 1996 y la primera en España en el año 2000¹⁰⁶. Desde su inicio hasta la actualidad se han realizado más de 3000 resecciones hepáticas laparoscópicas en todo el mundo, se ha ido desarrollando la curva de aprendizaje y la mayoría de los grupos que la realizan, coinciden en señalar que la resección hepática laparoscópica estaría indicada en casos muy seleccionados como lesiones ≤ 5 cm., localizadas en la región anterior del lóbulo derecho (segmentos IVb, V y VI) o en el lóbulo izquierdo (segmentos laterales izquierdos II y III). En los segmentos I, IVa, VII y VIII, se considera que la dificultad es mayor debido al difícil acceso y a que estos segmentos poseen comunicaciones con las venas hepáticas y VCI^{93, 105-108}.

Los beneficios de la cirugía mínimamente invasiva respecto a la cirugía abierta están demostrados en una larga serie de procedimientos quirúrgicos: menor dolor postoperatorio, menor estancia hospitalaria, menor tamaño de las incisiones y una mejor recuperación de los pacientes con unos períodos de convalecencia más cortos¹⁰⁵⁻¹⁰⁸. Sin embargo, actualmente la resección laparoscópica de las MHCCR es un tema más controvertido debido, entre otros aspectos, a la especialización requerida para realizar este tipo de cirugía y a los resultados oncológicos iniciales obtenidos por este abordaje (mayor número de implantes peritoneales, implantes tumorales en los orificios de los trócares, etc.). En lo que respecta a la especialización quien debe decidir sobre el abordaje laparoscópico en cirugía hepática es el propio cirujano hepático que posee los conocimientos necesarios para solucionar cualquier incidencia en caso de conversión a cirugía abierta y está formado en la utilización de técnicas básicas de cirugía hepática, como la ECOI que debe aplicarse igualmente en los procedimientos de cirugía hepática laparoscópica¹⁰⁵⁻¹⁰⁸.

En relación a los resultados oncológicos, el uso de técnicas “non touch”, manipulación de la pieza con bolsas, etc., ha llevado a que las series más actuales cuestionan a los resultados iniciales^{105, 107}.

La aparición de nuevas tecnologías como el bisturí armónico-Ultracision[®], el sellado bipolar-Ligasure-Atlas[®], distintas sondas ecográficas laparoscópicas, terminales laparoscópicos de ablación local por RF, etc., permiten tratar hoy en día a un mayor número de pacientes, y aumentar el número de cirujanos que apliquen esta técnica de resección hepática por laparoscopia. Además, estos avances han permitido realizar resecciones hepáticas mayores con más seguridad, incluso algunos grupos han realizado hepatectomías para trasplante hepático de donante vivo¹⁰⁵⁻¹⁰⁸.

En este contexto, cabe destacar que el grupo de Robles et al¹⁰⁷, ha añadido una variación a la cirugía laparoscópica, en la que se combina el abordaje laparoscópico con un handport (cirugía “hand assistance”), realizando una incisión transversa en el flanco derecho. El cirujano introduce su mano izquierda por el handport y realiza la movilización de todo el lóbulo derecho manejando los instrumentos de sección con la mano derecha. Adicionalmente a través de este handport se puede realizar ecografía intraoperatoria con sondas convencionales de mayor resolución que las empleadas por vía laparoscópica y permite además la palpación hepática.

Actualmente existen diferentes estudios retrospectivos pero no estudios prospectivos randomizados que comparan los resultados del abordaje laparoscópico con el convencional, debido los impedimentos existentes para conseguir una muestra amplia de pacientes, la gran variabilidad de técnicas empleadas por los distintos grupos, la negativa de los pacientes a ser aleatorizados al grupo de una cirugía más invasiva, etc. No obstante, la técnica laparoscópica es factible siempre y cuando la estrategia oncológica no varíe y el objetivo sea la resección R0 (por ejemplo, en el caso concreto de los segmentos IVb y V, se debe tener especial cuidado en conseguir R0 del margen posterior que es de difícil acceso)¹⁰⁵⁻¹⁰⁸.

El índice de conversión a cirugía abierta es algo superior al 4% según diferentes series (en más del 80% de los casos debido a sangrado que no se puede resolver por laparoscopia)¹⁰⁵⁻¹⁰⁸. En los datos referentes a morbilidad, la resección laparoscópica parece tener menor índice de complicaciones (menor pérdida hemática, menor índice de transfusión, menor estancia media, etc.) con cifras de mortalidad similares a las de la cirugía convencional, si bien muchos estudios carecen de criterios de inclusión claros a la hora de comparar los dos abordajes¹⁰⁵⁻¹⁰⁸.

No cabe duda de la gran aceptación que tiene actualmente la cirugía por vía laparoscópica del CCR, por lo que las posibilidades de esta vía son tan amplias como planteamientos quirúrgicos proponga el equipo quirúrgico en el tratamiento del CCR y de las MHCCR. Este hecho permite combinar el tratamiento laparoscópico del CCR con el de las MHCCR ya sean metacrónicas o sincrónicas mediante un único abordaje laparoscópico de toda la enfermedad, o lo que más común y dada la poca experiencia existente hasta el momento, abordaje laparoscópico del CCR en combinación con el abordaje por vía abierta para las MHCCR¹⁰⁴.

En el caso de MHCCR metacrónicas, el abordaje del hígado puede ser totalmente laparoscópico ya sea one stage o two stage hepatectomy, tal y como se expondrá más adelante¹⁰⁴.

En el caso de las MHCCR sincrónicas y su posibilidad terapéutica en un solo acto quirúrgico (one stage resection o cirugía combinada CCR/MHCCR), en casos seleccionados podría realizarse por el mismo abordaje laparoscópico, sobre todo en colon sigmoide y recto donde la incisión por laparotomía sería o dual o de gran amplitud. En caso de realizar una hepatectomía por vía laparoscópica que requiera clampaje vascular del hilio hepático, el equipo quirúrgico debe tener en cuenta tanto el tipo de maniobra y como la duración de la misma, para minimizar el efecto sobre la futura anastomosis intestinal por el edema producido por el estasis venoso. De igual modo, en las MHCCR sincrónicas, la laparoscopia se puede utilizar en otras estrategias como la one stage resection o cirugía combinada CCR/MHCCR asociada a two stage hepatectomy (tal y como se ha comentado anteriormente para las MHCCR metacrónicas) o en un reverse approach-cirugía secuencial inversa CCR/MHCCR¹⁰⁴, tal y como se expondrá posteriormente.

I.2.3.4.- Ecografía intraoperatoria (ECOI)

El estudio preoperatorio mediante una prueba de imagen no invasiva, con un alto valor predictivo positivo y baja tasa de falsos positivos, junto con la toma de decisiones en sesiones multidisciplinarias regulares son claves para una correcta evaluación de los pacientes con MH para una mejor selección de los candidatos a cirugía curativa^{51, 55, 81, 82, 86, 93}.

La ECOI representa el primer paso en la cirugía hepática sin necesidad de movilización hepática, no obstante la sección del ligamento falciforme y la individualización previa del ligamento redondo permiten llevar a cabo, a través de la ECOI, la exploración de la bifurcación portal y de la confluencia de las VSH en la VCI. La ECOI se considera actualmente un estándar de calidad en la cirugía hepática con una sensibilidad y especificidad >90% y, a pesar de ser una técnica muy dependiente del explorador, es la que tiene mayor rendimiento diagnóstico, superior a la ecografía convencional, la TC helicoidal y la palpación. La ECOI detecta un 5-20% de las lesiones no detectadas por la TC helicoidal o no palpables y permite modificar la actitud quirúrgica planificada preoperatoriamente. Se necesita una sonda especial en forma de “T” de 5 ó 7.5 MHz. (o bien, se pueden utilizar terminales ecolaparoscópicos) que, asociada a tecnología doppler-color, permite estudiar el flujo vascular hepático tanto arterial como venoso^{51, 55, 81, 82, 86, 93}.

A pesar de los avances en las pruebas de imagen preoperatorias, la ECOI es de obligada ejecución en el acto quirúrgico debido a que permite la exploración de la anatomía hepática (reconociendo las VSH y su confluencia en la VCI, la horquilla portal, los pedículos segmentarios izquierdos-derechos, el pedículo hepático, diferentes anomalías vasculares, etc.). De igual modo, permite explorar el parénquima hepático y sus lesiones ocupantes de espacio (LOES), detectando el número exacto de MH y con una mejor caracterización de las lesiones en tamaño y relaciones anatómicas, lo que conlleva una mejor identificación del plano de transección para conseguir un adecuado margen quirúrgico (factor que como se verá posteriormente, condiciona el pronóstico de forma más determinante) y facilita la realización de ciertas técnicas quirúrgicas como la “hanging maneuver”¹⁰⁹ (en tumores muy voluminosos localizados en el LHD), cirugía “conservadora” de parénquima (minimizando la insuficiencia hepática postoperatoria, facilitando las rehepatectomías en recidivas hepáticas, etc.)^{93, 110}.

Distintas situaciones clínicas ponen de manifiesto la importancia del uso de la ECOI, como la presencia de MH en los segmentos III-IV cerca del ligamento falciforme, cuando el tumor entra en conflicto con alguna VSH y se plantea la posibilidad de no reseca todo el parénquima correspondiente a su drenaje venoso, dilataciones biliares secundarias a la adhesión tumoral, etc.⁹³

Actualmente, se ha producido una ampliación importante en los criterios de selección de los pacientes candidatos a cirugía curativa, así como un aumento en el uso de la QT neoadyuvante, que también exige una mayor sensibilidad en las exploraciones radiológicas preoperatorias^{55, 86, 93}. La QT sistémica ocasiona una alteración del parénquima hepático (principalmente la esteatosis hepática) y una disminución en el tamaño de las MH, lo que dificulta el estudio ecográfico y de localización de las mismas. Revisiones retrospectivas apuntan a que una reducción del volumen de las MH respecto al tamaño inicial podría ser indicativo de alto riesgo de presentar MH ocultas^{55, 86, 93}.

I.2.3.5.- CEIOUS (contrast enhanced intraoperative ultrasound)

A pesar de que la ECOI es una técnica que presenta todas las ventajas que se han expuesto anteriormente, tiene una serie de limitaciones como la dificultad para detectar lesiones superficiales, menor sensibilidad en pacientes con hígado graso, cirrótico etc. Estas deficiencias se pueden subsanar en gran medida a través de la ECOI con contraste intraoperatorio o CEIOUS (contrast enhanced intraoperative ultrasound). La CEIOUS permite detectar lesiones no detectadas mediante la ECOI convencional hasta en el 20% de los pacientes según distintas series^{79, 93}.

La CEIOUS puede caracterizar lesiones isoecogénicas difíciles de delimitar con la ECOI convencional, convirtiéndolas en lesiones hipovasculares con anillo hiperrefringente en fase arterial y permaneciendo hipovasculares en fase venosa-portal y tardía^{79, 93}.

I.2.3.6.- Técnicas de transección hepática

En los últimos años se han desarrollado múltiples instrumentos para realizar la transección hepática pero persiste la preocupación de los equipos quirúrgicos por disminuir la morbi-mortalidad relacionada directamente con la cirugía (hemorragia intraoperatoria, tiempo quirúrgico, etc.)¹¹¹.

Hoy en día se dispone de múltiples evidencias que relacionan la hemorragia intraoperatoria y la necesidad de transfusiones con una elevada tasa de mortalidad, complicaciones postoperatorias (sobre todo de tipo infeccioso) y un aumento del riesgo de recidiva tumoral¹¹¹. Las unidades de cirugía hepática han tomado medidas encaminadas a reducir el binomio hemorragia/necesidades transfusionales y con ello han mejorado de forma progresiva los resultados obtenidos tras la hepatectomía, con una tasa de mortalidad inferior al 5% en muchas ocasiones¹¹¹.

Respecto a los instrumentos de transección se pueden distinguir dos tipos¹¹¹: aquellos cuya función primordial es la disección (pinza hemostática, disector-bisturí ultrasónico, etc.)^{55, 81, 92} y aquellos cuya función más notable es la hemostasia-coagulación (suturas, endograpadoras, sellador bipolar, etc.)^{81, 92}. Dentro del segundo grupo, han surgido en los últimos años los que utilizan la radiofrecuencia (RF) como fuente de energía (ej. Habib[®], Inline[®], TissueLink[®], etc.)⁹², hecho que supone el salto de la RF de estrategia ablativa-paliativa a la resectiva-curativa y que ha conseguido reducir de forma significativa la hemorragia intraoperatoria, sobre todo si se asocian a otros dispositivos (suturas o clips) para completar la hemostasia de las ramas venosas o portales^{92, 111}.

I.2.3.6.1.- Bisturí ultrasónico-Cavitron® CUSA Excel™ 36 KHz Prim® S.A. Valleylab®

Es un sistema de disección basado en la cavitación por ultrasonidos, combinando la aspiración y la irrigación. El extremo de la pieza contiene un cono de titanio que consigue la cavitación del tejido mediante un movimiento de vibración de altísima velocidad desde delante hacia atrás unas 23000 veces por segundo (23 KHz). La irrigación ayuda a emulsionar el tejido a la vez que actúa como un refrigerador del sistema que, de otra forma, terminaría sobrecalentándose con el uso. La aspiración desde el interior del cono de titanio succiona el tejido hepático, detritus y sangre del campo quirúrgico. Con este sistema, el tejido hepático se aspira manteniendo indemnes las estructuras vasculares y biliares que pueden ser ligadas o coaguladas de forma individualizada. Este sistema permite disminuir el tiempo de transección y a la vez minimizar las pérdidas sanguíneas^{55, 81, 92}.

I.2.3.6.2.- Coagulador monopolar-Tissuelink Disecting® Sealer Simply Medical® Inc.

Es un sistema de hemostasia-coagulación monopolar que lleva incorporado un sistema de perfusión salina, cuya misión es actuar como electrodo y conseguir que la temperatura a nivel del tejido hepático no supere los 100°C y de esta manera no produzca escaras. Proporciona la identificación y disección de los vasos y permite a su vez coagularlos y seccionarlos con facilidad si no superan los 5 mm. de diámetro. Debe utilizarse con precaución cerca de estructuras vitales, evitando coagular en profundidad, debido al riesgo de provocar lesiones, dada la alta temperatura y difusión que puede tener^{55, 81, 92}.

En definitiva, en centros de referencia con cirujanos con experiencia en este campo, la utilización de soportes técnicos de última generación ha conseguido ofrecer una cirugía hepática más segura. Cada grupo debe elegir entre la amplia gama de productos en función de la eficacia y el coste beneficio^{55, 81, 92}.

I.2.3.6.3.- Otros métodos de transección hepática

Existen otros instrumentos nuevos que utilizan otros grupos de trabajo para realizar la transección, como por ejemplo el dispositivo Coolinside® (Apeiron Medical, Valencia, España) que realiza simultáneamente la coagulación (mediante RF) y el corte (mediante bisturí frío) del hígado (Burdío et al¹¹²) o el Helix Hydro-Jet® (ERBE Tubingen, Germany) que es un sistema de disección mediante la expulsión de agua a alta presión, a través de un hilo muy fino para separar planos tisulares dejando intactas estructuras vasculares y biliares y asociando un sistema de succión (Shekarriz et al¹¹³).

I.2.3.6.4.- Métodos hemostasia y prevención de hemorragia postoperatoria

Nos limitaremos en este apartado a aquellas técnicas más utilizadas en cirugía hepática, señalando que existen muchos otros sistemas que también pueden resultar útiles.

I.2.3.6.4.1.- Celulosa (Surgicel®)

La celulosa oxidada es una sustancia de origen vegetal, que una vez regenerada logra una hemostasia rápida y eficaz por mecanismo de contacto. Tiene varias ventajas: acción bactericida, reabsorción rápida (7-14 días), no precisa de preparación previa y está disponible en distintas presentaciones (fibrilar, mallas o gasas), lo que la hace aplicable a diversas situaciones⁹².

I.2.3.6.4.2.- Colas biológicas

Utilizadas sobre todo en cirugía cardiovascular pueden resultar útiles en el sellado de sangrados persistentes en la superficie de sección tras intentar la llevar a cabo la hemostasia por puntos. Generalmente constan de dos componentes que se mezclan previamente o en el momento de la aplicación. Como ejemplo de los primeros comentaremos FloSeal®, combinación de partículas de colágeno y trombina. De los segundos BioGlue®, pegamento a partir de seroalúmina y glutaraldehído⁹².

I.2.3.6.4.3.- Hemostáticos de fibrina (Tachosil[®], Tissucol[®])

Existen diversos hemostáticos cuyo principio fundamental es la fibrina. Generalmente constan de dos componentes, fibrinógeno y trombina, que se unen en el momento de la aplicación. El mecanismo de acción corresponde a la última fase de la coagulación. El fibrinógeno, bajo la acción de la trombina, se transforma en fibrina. Los monómeros de fibrina formados, polimerizan en dímeros y posteriormente se unen entre sí mediante enlaces covalentes, por acción del factor XIII previamente activado por la trombina y en presencia de iones de calcio. La fibrina producida se adhiere a los tejidos expuestos con especial afinidad hacia las fibras de colágeno. La malla de fibrina formada sirve de soporte para la proliferación de fibroblastos y capilares que se producen en el proceso de cicatrización. Este proceso depende de muchos factores y entre ellos, la trombina, fibrina y factor XIII estimulan la proliferación de fibroblastos⁹².

Generalmente se utilizan como sellantes al finalizar la transección, para tratar pequeños sangrados, pero sobre todo para prevenir el sangrado del lecho quirúrgico en el postoperatorio inmediato. También se pueden aplicar sobre anastomosis vasculares para asegurar su estanqueidad⁹².

Generalmente ambos componentes son de origen humano, como el clásico Tissucol[®] que se reconstituía por calentamiento o actualmente Tissucol Duo[®], que se distribuye congelado y se descongela a temperatura ambiente previo a su uso. Estos productos, que contienen componentes que provienen de bancos de sangre humana, tienen el riesgo potencial de infección por agentes patógenos de transmisión hematógena (VIH, VHB, VHC, etc.). Para evitar este riesgo se han desarrollado sellantes basados en fibrina autóloga obtenida de sangre del paciente como son Vivostat[®] que no utiliza trombina. Se extraen unos 120 cc. de sangre del paciente de la que se obtienen unos 4-5 cc. de fibrina, la cual polimeriza rápidamente al aplicarse en spray sobre la superficie cruenta⁹².

La fibrina del sellante y hemostático en forma de esponja llamado Tachosil[®] (Takeda, GMBH Austria) es una combinación de fibrinógeno y trombina también de origen humano y permite un control rápido, efectivo y seguro de la hemostasia y linforragia intraoperatoria, constituyéndose en un material biológico muy bien tolerado⁹².

I.2.3.7.- Elección del tipo de resección

En el año 2000, el comité científico de la Asociación Internacional Hepato-Bilio-Pancreática (IHPBA)¹⁰², aprobó de forma unánime una nueva terminología elaborada por un grupo de expertos mundiales, para poner fin a la confusión entre los términos franceses y anglosajones, tanto referentes a la anatomía como a los tipos de resecciones hepáticas. Esta nueva clasificación se conoce como clasificación de Brisbane¹⁰² y desde su aprobación en el año 2000, la nueva terminología debe ser empleada universalmente, tanto para describir la anatomía como para definir los distintos tipos de resecciones hepáticas.

Para enfrentarse a la cirugía de las metástasis hepáticas es necesario conocer las diferentes opciones de resección hepática, incluyendo las técnicas de exclusión vascular.

Como se desarrollará en los siguientes apartados, las resecciones hepáticas se clasifican según el plano de sección utilizado¹⁰¹:

- *Resecciones limitadas o “conservadoras”*: las que no siguen marcas anatómicas.
- *Resecciones regladas*: las siguen marcas anatómicas.
 - o *Hepatectomías y lobectomías*: siguiendo cisuras anatómicas.
 - o *Segmentectomías*: extirpación de uno o varios segmentos del hígado siguiendo la clasificación de Couinaud.

I.2.3.7.1.- Hepatectomías limitadas o Resecciones “conservadoras” de parénquima

Los grandes avances tecnológicos y los conocimientos de la anatomía y fisiología hepática han permitido mejorar significativamente los resultados de las resecciones hepáticas. Una parte importante de estos conocimientos se debe al desarrollo del trasplante de hígado. Sin embargo, el hecho más relevante ha sido la introducción de la ECOI, realizada e interpretada por el propio cirujano, que permite conocer en el mismo acto quirúrgico datos imprescindibles para una correcta planificación de la resección, tales como la anatomía hepática del caso concreto, la localización exacta de la lesión, permite establecer las relaciones con los vasos, conocer márgenes de resección, realizar punciones dirigidas, etc.^{55, 93, 110}

La reducción de las complicaciones asociadas a la cirugía hepática es muy importante, sobre todo porque en los últimos años se ha producido un cambio en la estrategia del tratamiento de las MH, que se traduce en un aumento del número de intervenciones. Esto se debe a la ampliación de forma gradual de los criterios de reseabilidad en los que se tiene en cuenta «lo que se deja» en lugar «de lo extirpado», con tendencia a llevar a cabo cirugías más económicas/conservadoras del parénquima hepático que permiten resecciones R0 con la máxima preservación de parénquima^{29, 55, 93, 110}.

En este sentido, nunca deben olvidarse dos aspectos muy importantes: la situación funcional del órgano o reserva hepática que va a quedar tras la resección (importante tras el uso de QT neoadyuvante o técnicas de regeneración hepática) y las rehepatectomías que puede llegar a necesitar un paciente en el curso evolutivo de su enfermedad.

Determinadas situaciones aconsejan esta técnica en base a la necesidad de preservar la máxima cantidad posible de parénquima, como por ejemplo, pacientes con hepatopatía crónica, lesiones ≤ 3 cm. superficiales o palpables y situadas en los segmentos más accesibles (II, III, IV, V y VI), cuando hay que realizar varias resecciones, o combinar la hepatectomía de un lóbulo con una o varias resecciones contralaterales (como en una estrategia two stage hepatectomy), etc.^{55, 93, 110}

I.2.3.7.2.- Resecciones regladas

Se definen como la resección de una parte del parénquima que sigue una o más cisuras anatómicas^{101, 102}. De este modo, se evita dejar tejido desvitalizado que pueda ser origen de complicaciones postoperatorias ulteriores. Su denominación debe ajustarse a la clasificación de Brisbane¹⁰²:

I.2.3.7.2.1.- Hepatectomía o hemihepatectomía

El plano de disección de referencia es la vena suprahepática media (cisura sagital). En la hepatectomía derecha se extirpan los segmentos 5, 6, 7 y 8, mientras que la izquierda conlleva la resección los segmentos 2, 3 y 4. El segmento 1 puede researse en ambas.

I.2.3.7.2.2.- Hepatectomía ampliada (triseccionectomía)

Esta resección incluye los segmentos extirpados en una hemihepatectomía pero ampliándose a segmentos contralaterales, por lo que debe ligarse la vena suprahepática media. En la hepatectomía derecha ampliada (triseccionectomía derecha o hemihepatectomía derecha ampliada), se resecan los segmentos 5, 6, 7 y 8 añadiendo el segmento 4 (el plano de disección es la vena suprahepática izquierda). En la hepatectomía izquierda ampliada se extirpan los segmentos 2, 3 y 4, añadiendo los segmentos 5 y 8 (el plano de disección es la vena suprahepática derecha). Del mismo modo, el segmento 1 puede ser reseado en ambas.

I.2.3.7.2.3.- Seccionectomía anterior derecha (o sectorectomía anterior derecha)

Incluye los segmentos 5 y 8.

I.2.3.7.2.4.- Seccionectomía posterior derecha (o sectorectomía posterior derecha)

Incluye los segmentos 6 y 7.

I.2.3.7.2.5.- Seccionectomía medial izquierda

Incluye los segmentos 4a y 4b.

I.2.3.7.2.6.- Seccionectomía lateral izquierda

Incluye los segmentos 2 y 3.

I.2.3.7.2.7.- Sectorectomía medial izquierda

Incluye los segmentos 3 y 4.

I.2.3.7.2.8.- Sectorectomía lateral izquierda

Incluye el segmento 2.

I.2.3.7.2.9.- Segmentectomías

La denominación incluye el segmento resecado.

I.2.3.7.2.10.- Bisegmentectomías

Incluyen dos segmentos contiguos. Existen bisegmentectomías con características propias:

I.2.3.7.2.10.1.- *Bisegmentectomía 2-3 (sectorectomía lateral izquierda)*

Se extirpan los segmentos II y III del lóbulo hepático izquierdo. El plano de resección se inicia a nivel del ligamento redondo y sigue el plano de la vena suprahepática izquierda.

I.2.3.7.2.10.2.- *Bisegmentectomía 6-7 (sectorectomía posterior derecha)*

Se reseca el sector posterior derecho de Couinaud, para lo que debe ligarse la rama posterior de la vena porta derecha y seguir el plano de la vena suprahepática derecha.

I.2.3.7.2.10.3.- *Bisegmentectomía 5-8*

Es la resección del sector anterior derecho; para ello debe ligarse la rama anterior de la vena porta derecha y seguir los planos de las venas suprahepáticas derecha y media.

I.2.3.7.2.11.- Otras resecciones**I.2.3.7.2.11.1.- *Hepatectomía central o mesohepatectomía***

Permite evitar hepatectomías derechas ampliadas conservando los segmentos 6 y 7 (sección o sector posterior derecho) y está constituida por la resección de los segmentos 4, 5, 7 y 8.

I.2.3.7.2.11.2.- *Hepatectomía transversa inferior*

Es una trisegmentectomía que comprende la resección de los segmentos 4, 5 y 6.

I.2.3.8.- Técnicas de oclusión y control vascular

La extirpación de los tumores hepáticos tiene dos objetivos fundamentales¹¹⁴: la resección de todas las lesiones y su realización con la menor morbimortalidad posible. Estos dos objetivos están íntimamente relacionados.

Para conseguir el primer objetivo¹¹⁴, a lo largo de esta última década se han ido realizando progresivamente resecciones más extensas junto con intervenciones cada vez más complejas lo que ha llevado tasas más elevadas de supervivencia global en los pacientes con tumores hepáticos pero también a un aumento de la morbilidad (sobre todo en pacientes con cirrosis, esteatosis, fibrosis, etc.).

Para el segundo objetivo¹¹⁴ es necesario reducir al máximo el sangrado y la necesidad de transfusión. La hemorragia intraoperatoria es quizás uno de los factores pronósticos más importantes en relación a la cirugía hepática. La aplicación de los métodos de oclusión vascular, con el objetivo de minimizar la pérdida de sangre mientras se lleva a cabo la resección, ha supuesto un gran avance. La combinación de todas las técnicas permite de igual modo, incrementar la tolerancia del remanente hepático al daño isquemia-reperfusión.

Existen múltiples aspectos a tener en cuenta cuando se plantea una oclusión vascular hepática basados en daño isquemia-reperfusión que se puede producir, tales como el preconditionamiento isquémico inicial, su carácter selectivo o no, el abordaje intra o extraglissoniano, su aplicación intermitente o continua, su duración, etc.^{114, 115}

La combinación de estas técnicas, que tienen como objetivo el control aferente-eferente junto con el mantenimiento de unas PVC bajas (<5 cm. H₂O) evitando así el sangrado retrógado a través de las venas suprahepáticas (VSH) durante la intervención, han ayudado a minimizar el sangrado intraoperatorio. Este aspecto subraya la colaboración que debe existir entre el equipo quirúrgico y el anestésico. Sin embargo, el mantenimiento de una PVC baja aumenta el riesgo de embolia gaseosa, hecho que se debe tener en cuenta durante la intervención quirúrgica y para lo que, tanto el equipo quirúrgico como el anestésico, deben estar preparados en caso de que se produzca^{115, 116}.

I.2.3.8.1.- Preacondicionamiento isquémico inicial

Está descrito ampliamente en la literatura que un preacondicionamiento isquémico inicial a través de una maniobra Pringle⁹¹ (clampaje de la triada portal a nivel del hilio hepático), protege el tejido hepático frente al daño por isquemia-reperfusión tras la hepatectomía, sobre todo en hígados con esteatosis o fibrosis primaria o inducida por la QT neoadyuvante. Este proceso, previo a la transección hepática, se basa en que un corto periodo de isquemia (10 minutos en clampaje-isquemia continua con otros 10 minutos de perfusión) incrementa la tolerancia del hígado a un periodo prolongado de isquemia posterior^{93, 114-116}.

Sin embargo, las ventajas de la realización de este preacondicionamiento no son concluyentes y no son pocos los autores que no encuentran ventajas en cuanto a cambios en la morbimortalidad en función de la realización o no de esta técnica. Una revisión de 2009¹¹⁶ sobre 4 estudios clínicos aleatorizados que comparaban directamente datos en función de la realización o no de este preacondicionamiento, además de encontrar menor elevación de marcadores enzimáticos hepáticos y menor índice de transfusión en el grupo del preacondicionamiento, no demostró diferencias significativas en cuanto a morbimortalidad entre los dos grupos.

Del mismo modo, Azoulay et al¹¹⁴ en 2006, en base a un estudio aleatorizado con dos grupos de pacientes en cada uno de los cuales se realiza una hepatectomía mayor con y sin preacondicionamiento isquémico inicial, concluyeron que no existían diferencias ni en cuanto a morbimortalidad ni en cuanto a estancia en UCI entre los dos grupos, por lo que no recomiendan la realización de esta técnica en la práctica clínica habitual al no quedar establecido su papel protector en el daño por isquemia-reperfusión.

I.2.3.8.2.- Oclusión del pedículo hepático (Maniobra de Pringle)

Esta maniobra, descrita en 1908 por J. Hogarth Pringle⁹¹, se realiza tomando en bloque la totalidad de la tríada del pedículo hepático mediante un clamp vascular o mediante un torniquete ajustable. El tejido linfograso que rodea el pedículo impide la lesión de las estructuras vasculares o biliares durante la oclusión. Se accede a la cara posterior del hilio a través del hiato de Winslow y se requiere la apertura del epiplon menor (una oclusión inefectiva puede deberse a la existencia de flujo arterial de una variante arterial hepática procedente de la arteria gástrica izquierda)¹⁰¹.

Esta maniobra puede aplicarse de forma continua o intermitente, con periodos de isquemia de 15 minutos y tiempos con reperfusión de 5 minutos, con el objetivo de evitar el efecto perjudicial de una isquemia prolongada. La mayoría de las publicaciones están de acuerdo en que el tiempo de isquemia normotérmica o “caliente” sobre hígado sano (normal liver), si se aplica de forma continua, no debe sobrepasar los sesenta minutos, siendo este intervalo de 120 minutos en caso de oclusión intermitente. En un hígado “enfermo” o “dañado” (injured liver), estos tiempos deben de reducirse a 30 minutos para un clampaje continuo y a 60 minutos para un clampaje intermitente¹¹⁷⁻¹¹⁹.

Algunos autores¹¹⁷⁻¹¹⁹ han descrito una disminución del daño isquemia-reperfusión con la aplicación del clampaje intermitente, sobre todo en pacientes con resecciones hepáticas complejas-extensas y con hígados no “sanos”, mientras que algunos metanálisis no han observado tal diferencia.

Dados los múltiples avances que hemos expuesto anteriormente en los diferentes campos de la cirugía hepática (técnica anestésica, quirúrgica, etc.), hay que tener muy en cuenta que muchas de las resecciones hepáticas que se practican en los diferentes centros, se realizan sin ningún tipo de clampaje. Además, de un total de 4 estudios randomizados¹¹⁶, 3 de ellos encontraron diferencias significativas respecto a la realización de la maniobra de Pringle en cuanto a su asociación con menor sangrado intraoperatorio y un menor tiempo quirúrgico.

I.2.3.8.3.- Oclusión selectiva hiliar y suprahiliar

En 1982 Makuuichi¹²⁰ y en 1987 Bishmuth¹²¹ y propusieron el clampaje vascular hemihepático con el fin de disminuir el retorno venoso y evitar la congestión en el territorio esplácnico que se producía con la maniobra de Pringle⁹¹. Mediante esta técnica se interrumpe el flujo aferente de un hemihígado (derecho o izquierdo) o bien de uno de los sectores del hígado derecho (anterior o posterior).

Este abordaje, que también es especialmente útil en las hepatectomías centrales o mesohepatectomías, puede utilizarse como método de control vascular selectivo durante la resección hepática, ligando y seccionando los elementos antes o después de la sección del parénquima hepático. La principal ventaja de la oclusión selectiva se basa en que el control vascular no está limitado por el tiempo, puesto que habitualmente se va a extirpar la porción de tejido hepático sometida a control vascular y además se evita el daño sobre la rama biliar que se pretende conservar. Sin embargo, es una técnica que prolonga el tiempo quirúrgico^{101, 117-119}.

I.2.3.8.3.1.- Abordaje hiliar o intraglissonianiano

Se debe seccionar el tejido conectivo que rodea la tríada portal a nivel del hilio hepático para disecar la rama portal y arterial en su bifurcación extraparenquimatosa, sin necesidad de abrir la placa hiliar ni de controlar la vía biliar^{101, 117-119}.

I.2.3.8.3.2.- Abordaje suprahiliar o extraglissonianiano

Este abordaje, descrito por Launois¹²², se basa en que la prolongación de la cápsula de Glisson, que rodea los elementos de la tríada portal, los protege durante las maniobras de disección para realizar la oclusión. El abordaje extraglissonianiano requiere la penetración en tejido hepático por encima y por debajo de la placa hiliar. Para ello, debe realizarse una incisión en el hígado a nivel de la cara anterior y posterior del pedículo portal y mediante una ligera disección con un disector o con el dedo pulgar e índice se completa la individualización del pedículo. De este modo puede practicarse la oclusión o ligadura y sección en bloque de los pedículos del hígado derecho o izquierdo. Esta última maniobra se facilita si se usa una sutura mecánica vascular¹⁰¹.

Asimismo, este método de abordaje permite, traccionando el pedículo derecho y disecando distalmente, el control selectivo de los pedículos portales de los sectores anterior (segmentos 5 y 8) y posterior (segmentos 6 y 7) derechos^{101, 117-119}.

I.2.3.8.4.- Control y sección vascular aferente-eferente

El fundamento de esta técnica, descrita por Lortat-Jacob¹²³ para la hepatectomía derecha, consiste en el control y ligadura de los elementos vasculares de la porción hepática que se va a extirpar antes de iniciar la transección del parénquima. Su principal ventaja es la reducción de la hemorragia intraoperatoria y, además, durante la sección hepática permite evidenciar en la superficie hepática el límite de resección^{101, 117-119}.

El control de la rama portal suele ser fácil si se lleva a cabo la disección cerca de la vena (es de gran ayuda conocer la disposición anatómica a través de la ecografía). La disección de la bifurcación arterial se facilita si se inicia desde la arteria hepática común, situada a la izquierda del conducto biliar. Debe recordarse que la bifurcación biliar es la que se produce a nivel más alto de la tríada portal y que suele ser necesario abrir la placa hiliar para su individualización^{101, 117-119}.

El principal inconveniente de esta técnica es la dificultad en el control de las venas suprahepáticas y los riesgos derivados de su lesión. La disección de la VSH derecha se facilita si se realiza previamente una liberación de todo el hígado respecto a la VCI, ligando y seccionando las pequeñas venas que drenan directamente la vascularización hepática generalmente de los segmentos 1, 6 y 7 a la VCI retrohepática^{101, 117-119}.

Otro hecho a tener en cuenta es la existencia del ligamento hepato-cava o de Makuuchi, localizado entre el hígado derecho y porción paracaval del segmento 1 que rodea la VCI y que debe seccionarse para así abrir el ángulo de disección, ayudando a individualizar la VSH derecha. La vena puede ligarse y seccionarse mediante sutura mecánica vascular que facilita la maniobra. A nivel de la VSH izquierda el control suele ser más difícil, ya que normalmente desemboca en la VCI junto a la VSH media y dicha unión tiene lugar a nivel intrahepático^{101, 117-119}.

En casos de dificultad en la disección debe optarse por la visualización a nivel extrahepático a su entrada en la VCI y ante la presencia de dificultades se debe colocar un clamp en dicha vena que realizará las funciones de control eferente sin necesidad de rodear completamente el vaso. Una ligadura intrahepática posterior permitirá retirar este clamp^{101, 117-119}.

I.2.3.8.5.- Control vascular sin interferencia aferente-ni eferente

Esta técnica fue descrita por Ton That Tung y Nguyen Duong Quang¹²⁴. Se realiza la transección del parénquima hepático sin seccionar los elementos vasculares previamente.

Inicialmente se llevaba a cabo sin ninguna maniobra de oclusión, con lo que era necesaria una extremada rapidez en su realización; actualmente se utiliza la maniobra de Pringle⁹¹. Los pedículos portales y suprahepáticos se controlan intrahepáticamente. Presenta la ventaja de no estar influenciada por posibles variaciones anatómicas; sin embargo, la hemorragia suele ser mayor^{101, 117-119}.

I.2.3.8.6.- Control vascular aferente-no eferente

Esta técnica, descrita inicialmente por Bismuth¹²¹, intenta combinar las dos técnicas anteriores.

Inicialmente se realiza una disección de los elementos portales que son pinzados y no ligados y posteriormente se realiza la transección del parénquima con la ligadura intrahepática de los elementos portales y suprahepáticos^{101, 117-119}.

I.2.3.8.7.- Oclusión vascular intraparenquimatosa con balón intraportal

La rama portal correspondiente al segmento a reseca se puede ocluir con un catéter balón que se introduce por punción con ayuda de la ecografía peroperatoria. La rama arterial del hemihígado correspondiente se ocluye en el hilio hepático mediante disección intraglissoniana^{101, 117-119}.

Esta técnica requiere amplios conocimientos de ecografía intraoperatoria y una gran pericia para puncionar la rama portal, colocar una guía y después el catéter balón, por lo que no está muy difundida^{101, 117-119}.

I.2.3.8.8.- Exclusión vascular total

Consiste en excluir completamente el flujo vascular del hígado, tanto aferente como eferente. Fue descrita por Heaney¹²⁵ en 1966 y popularizada por Huguet¹²⁶ en 1978.

Se utiliza para abordar tumores de gran tamaño o centrales, adyacentes a vena cava y venas suprahepáticas. Esta técnica produce un trastorno hemodinámico considerable, con descenso del retorno venoso y aumento de las resistencias vasculares periféricas, por lo que sólo debe realizarse de forma programada y no como método de urgencia.

La intolerancia hemodinámica del paciente puede requerir la utilización un sistema de bypass venovenoso desde el territorio infradiafragmático al supradiafragmático.

La secuencia de oclusión debe iniciarse mediante una maniobra de Pringle⁹¹, seguida de la oclusión de la VCI infrahepática por encima de las venas renales (ocluyendo también la vena suprarrenal) y por último la VCI suprahepática. Al finalizar la resección deben retirarse los clamps en orden inverso al de la oclusión.

La duración de la exclusión vascular total no debería sobrepasar los 45 minutos en hígado sano y los 30 minutos en hígado cirrótico o que ha recibido QT neoadyuvante “agresiva”^{101, 117-119}.

I.2.3.8.9.- Exclusión vascular total con refrigeración (Cirugía hepática “extrema”)

Bajo el impulso de Claude Huguet¹²⁶, se ha utilizado de forma rutinaria la exclusión vascular hepática (EVH) como base de todas las técnicas de resección hepática que se practican hoy en día en nuestro centro y de sus variantes, permitiendo la resección de la mayoría de los tumores. La EVH, la embolización portal PVE y los conocimientos en el área del trasplante hepático, han permitido reconsiderar el enfoque terapéutico de tumores bilaterales, grandes, centrales, posteriores, etc. que contactan o invaden la VCI o/y las VSH que son fuente de hemorragias importantes y aumentan la probabilidad de embolia gaseosa.

El término *cirugía hepática “extrema”*, se aplica a las técnicas de exéresis que requieren isquemia hepática prolongada, mayor de 60 minutos, debido a la complejidad de la resección y de las reconstrucciones vasculares necesarias por la invasión tumoral de la VCI, tanto a nivel aferente de la vena porta (VP), como eferente a nivel de la confluencia de las VSH^{58, 117-119, 127, 128}.

Aunque se considera segura la interrupción del flujo sanguíneo hepático durante un periodo máximo de 60 minutos, en un procedimiento de resección y reconstrucción vascular, este periodo de tiempo de isquemia puede no ser suficiente para llevarlo a cabo. Por lo tanto, debe instaurarse una perfusión hipotérmica del hígado que permita prolongar el tiempo de isquemia. El objetivo de esta técnica *in situ*, descrita por Fortner¹²⁹, es favorecer la tolerancia del hígado a la isquemia producida en la exclusión vascular total mediante la perfusión de líquido a 4°C a través del sistema venoso portal (y en ocasiones arterial) que disminuye la actividad metabólica, la degradación tisular y la lesión de membrana celular.

Como vemos, en estos casos de infiltración de la cava por las MH, la exclusión vascular con preservación del flujo de la cava no es factible. Si adicionalmente se produce inestabilidad hemodinámica durante el clampaje de la VCI, debe instaurarse un *by-pass veno-venoso* o *derivación veno-venosa* para superar esta complicación (según técnica de Seldinger se colocan las 3 cánulas en vena mesentérica inferior, vena femoral derecha y vena yugular interna izquierda). Este *by-pass* permite proteger las funciones hepática y renal evitando la congestión esplácnica y favoreciendo así el mantenimiento de la estabilidad hemodinámica^{117-119, 127, 128}.

En el Hospital Paul Brousse, el grupo de Azoulay et al¹²⁷ en 2005 evaluó la combinación de la EVT con una perfusión hipotérmica *in situ* en 69 pacientes. Esta combinación se asoció con una mejor tolerancia hepática y renal a la isquemia y una tasa significativamente inferior de complicaciones por paciente (con menor estancia en UCI) comparadas con la EVT estándar >60 minutos. Para ellos el tamaño del tumor, la PVE preoperatoria y una probable reconstrucción vascular orientaba hacia una EVT superior a 60 minutos.

Azoulay et al¹²⁸ en 2006 mostraron que se puede obtener una supervivencia a los 5 años del 38.3% en un grupo de 22 pacientes en los que se practicó resección combinada hepática y vascular de la VCI (en 10 casos fue necesaria la colocación de una prótesis anillada de PTFE). Para ellos esta tasa de supervivencia a 5 años justifica este tipo de intervenciones, teniendo en cuenta los pobres resultados obtenidos con los tratamientos no quirúrgicos así como las cifras aceptables de morbimortalidad de la resección.

Basándose en la experiencia acumulada en el trasplante de hígado, Pichlmayr et al¹³⁰ describieron la hepatectomía total, con resección hepática *ex situ-ex vivo* en el banco, y recolocación del hígado sobre el paciente, mediante una EVT con refrigeración y uso del *by-pass* venovenoso para mantener la estabilidad hemodinámica hasta su posterior reimplantación¹¹⁷⁻¹¹⁹.

Hannoun et al¹³¹ han descrito una técnica *ante-situm* que combina ambas (*in-situ* y *ex-situ*), en la que se realiza una exclusión vascular con perfusión de líquido refrigerado seccionando únicamente la VCI suprahepática para desplazar anteriormente el hígado, dejando el hilio hepático intacto *in vivo* y realizar la cirugía *ex situ*. Belguiti et al¹³² describieron una variante de esta técnica en la que seccionaban tanto la VCI suprahepática como la infrahepática.

En conclusión, si se utiliza la EVT y técnicas de reconstrucción vascular en casos que presentan compromiso de la VCI o de las VSH, la resección no está necesariamente contraindicada, sin embargo, debe realizarse una selección muy cuidadosa de los casos^{101, 117-119}.

I.2.3.8.10.- Exclusión vascular con preservación del flujo de la cava

Con el fin de evitar los trastornos hemodinámicos que aparecen en la EVT y siguiendo los mismos principios hemodinámicos que en el trasplante de hígado con preservación de la VCI, se ha descrito esta técnica en la que se asocian la maniobra de Pringle⁹¹ y la oclusión de las venas suprahepáticas, sin oclusión de la VCI^{101, 117-119}.

Puede realizarse de forma total (ocluyendo la tríada portal y todas las venas suprahepáticas) o parcial (cuando se ocluyen únicamente los vasos de alguno de los lóbulos). Para su aplicación es necesario disecar completamente las VSH, derecha por un lado y habitualmente el tronco de la media e izquierda por otro. Siempre se debe descartar la presencia de una vena suprahepática derecha inferior que generalmente drena el segmento 6 que también deberá ser ocluida^{101, 117-119}.

Esta técnica es efectiva y segura en los casos de tumores grandes o/y centrales sin invasión de la vena cava, en los que se debería plantear la EVT^{101, 117-119}.

I.2.4.- CRITERIOS “CLÁSICOS” Y “AMPLIADOS” DE INDICACIÓN QUIRÚRGICA

La resección quirúrgica es el gold standard en el tratamiento de las MHCCR. Es el único tratamiento que ofrece la posibilidad de curación y ha demostrado aportar un claro beneficio en cuanto a la supervivencia⁴⁹⁻⁶⁸. Desafortunadamente, sólo entre el 10 y el 30% de los pacientes con MHCCR reúnen inicialmente los requisitos necesarios para someterse a dicho procedimiento^{51, 53, 61, 62, 66}.

No obstante, en los últimos años se han producido importantes avances en el manejo de esta enfermedad, principalmente, en tres campos: la oncología (agentes antineoplásicos nuevos y más eficaces), la radiología intervencionista (técnicas de embolización portal y radiofrecuencia) y la cirugía (mejores instrumentos y nuevas técnicas quirúrgicas). Estos avances radiológicos y quirúrgicos, junto con el desarrollo de una QT neoadyuvante y adyuvante mucho más eficaz, han llevado a los equipos multidisciplinares a un manejo más agresivo de los pacientes con MHCCR, aumentando de forma gradual y eficaz la tasa de reseabilidad (15-20%), llegando al 20-30% de la totalidad de los casos^{58, 59, 60-66, 68, 133}.

Dado que la resección hepática es el único tratamiento disponible con intención potencialmente curativa y con el fin de aumentar el número de pacientes que se beneficiarían del tratamiento quirúrgico, a lo largo de esta última década se ha producido un cambio en los criterios “clásicos” de selección de los enfermos con MHCCR, evolucionando hacia unos criterios menos restrictivos y más “ampliados” con el objetivo de rescatar y convertir en reseables a los pacientes que inicialmente tienen lesiones irresecables y sólo un equipo multidisciplinar descartará la reseabilidad de las MHCCR, decisión que no depende ni del número, ni del tamaño, ni de la localización, ni de la sincronidad, ni de la enfermedad extrahepática, etc.^{28, 50, 51, 58-60, 68, 69, 133} (ver Tabla 4).

Hoy en día se acepta que, siempre que la comorbilidad del paciente permita plantear este tipo de cirugía (ausencia de contraindicación para la cirugía mayor), el objetivo de la resección quirúrgica de las MHCCR es la extirpación de todas las lesiones con un margen libre de tumor sin poner en peligro la vida del paciente, bien sea por insuficiencia hepática o por las complicaciones postoperatorias^{16, 28, 50, 51, 53, 57, 58, 60, 68, 133}.

No obstante, no son pocos los autores que han apuntado a que esta ampliación o “extensión” de criterios ha conseguido mantener la supervivencia global a 5 años en torno a unas cifras similares del 35-58%, pero ha llevado sin embargo, a un índice mayor de recurrencia, lo que denota la importancia de la selección de pacientes que se beneficiarían de la cirugía^{2-47, 60, 68, 133}.

TABLA 4.- Criterios “clásicos” y “ampliados” de indicación quirúrgica de las MHCCR*.

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

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

I.2.4.1.- Respecto al número de las MH

Muchos estudios han analizado la relación entre el número de metástasis y la tasa de supervivencia⁶⁰. Por ejemplo, estudios iniciales como los de Cady et al⁹, Ekberg et al⁷⁶ y Hughes et al¹³⁴ encontraron una menor supervivencia en aquellos pacientes con cuatro ó más MH. Sin embargo, otros grupos como los de Altendorf-Hofmann y Scheele¹³⁵ y el de Pawlik et al⁶⁰ han obtenido cifras de supervivencia similar independientemente del número de MH. Estos mismos autores apuntan que la respuesta a la QT neoadyuvante es un factor pronóstico mucho más importante que el número de MH. Por tanto, actualmente el número de metástasis no se considera una contraindicación formal para plantear la reseccabilidad de un paciente⁶⁰.

I.2.4.2.- Respecto al tamaño de las MH

Hay un gran número de publicaciones que han estudiado la relación entre el tamaño de las MH y la supervivencia, obteniendo resultados muy contradictorios^{60, 136}. Por este motivo, el tamaño de las MH no debe ser actualmente un criterio de irreseccabilidad pero sí que puede tener relación con la afectación de los márgenes quirúrgicos o bien plantear dificultades para conservar un remanente hepático adecuado^{60, 136}.

I.2.4.3.- Respecto a la localización bilobar y sincrónica de las MH

El uso de QT neoadyuvante, la realización de técnicas de oclusión portal (TOP) o bipartición hepática (para hipertrofiar el hígado remanente en casos en que la resección hepática necesaria implique un futuro remanente hepático insuficiente con el consiguiente riesgo de desarrollar una insuficiencia hepática postoperatoria letal), la aplicación de métodos de destrucción local como la RF (en situaciones donde el margen quirúrgico es insuficiente o para destruir MH contralaterales), la resección hepática en dos tiempos (two stage hepatectomy) tras un intervalo de que permita la regeneración hepática y otras estrategias terapéuticas que se expondrán posteriormente, han llevado a no considerar las MHCCR de distribución bilobar o de presentación sincrónica al CCR como una contraindicación para el planteamiento de la cirugía radical^{60, 133, 136}.

I.2.4.4.- Respecto a la presencia de enfermedad extrahepática (EHD)

La mayoría de los autores consideran que la presencia de EHD asociada, siempre que ésta pueda researse, no supone una contraindicación para la resección hepática de las MH, por lo que situaciones como la presencia de metástasis pulmonares, recidiva locorregional reseable del CCR o de las MH, ganglios positivos del hilio hepático e infiltración por contigüidad en diafragma o pared abdominal, ya no se consideran contraindicación para la intervención^{60, 133, 136}.

I.2.4.5.- Respecto al margen de resección

Actualmente, la ampliación gradual de los criterios que definen los límites de la reseabilidad hacen que ya no vengán definidos por la enfermedad que se extirpa, sino por la cantidad de parénquima o remanente hepático viable que queda tras la resección y su capacidad funcional. Se debe tener en cuenta que si la cirugía finaliza con tumor residual sin márgenes libres de tumor microscópico (R1) o macroscópico (R2), el índice de recurrencia es muy alto y no prolonga la supervivencia^{58-66, 133, 136-141}. Aunque algunos grupos defienden el concepto de que la biología tumoral es un factor más importante que el margen de resección, el problema consiste en definir, desde un punto de vista oncológico, cuál es el mínimo margen requerido^{60, 133, 136-141}.

Durante muchos años se ha considerado como gold estándar que un margen de resección adecuado debía de ser >1 cm.^{9, 58-66, 133, 136-141} No obstante, con el aumento del número de resecciones hepáticas cada vez más complejas (múltiples, bilobares, sincrónicas con CCR, etc.) especialmente tras conseguir la disminución del tamaño de las lesiones a través de QT neoadyuvante, se ha incrementado la necesidad de obtener márgenes negativos aunque sean mínimos. En este sentido, en las series del Paul Brousse de Adam et al²², el 81% de los pacientes que inicialmente presentaban lesiones irresecables y que, gracias a la QT neoadyuvante se rescataron para cirugía, tuvieron un margen tumoral <1 cm. (0-1 mm. en el 67% de los casos).

Son muchos los estudios que hoy en día han obtenido resultados a largo plazo comparables a los de los pacientes con margen >1 cm. sin modificación significativa en las curvas de supervivencia global ni de recurrencia, como en el estudio de la MD Anderson de Are et al¹⁴², y desde la Conferencia de Consenso de la Asociación Americana de HPB (Charnsangavej et al¹⁴³) ya se considera que un margen <1 cm. es oncológicamente adecuado (R0)⁶⁰.

Antes de llevar a cabo la cirugía de las MH es imprescindible plantearse una serie de consideraciones y tener la seguridad de que el tumor primario está controlado (no hay recurrencia del CCR), realizar un diagnóstico de extensión intrahepática, excluir la enfermedad extrahepática no resecable, que las cifras del centro hospitalario en cuanto a mortalidad sean <5% y de morbilidad <25%, presencia de unidad de cuidados intensivos o equivalente, banco de sangre, disponibilidad de ECOI, respuesta a la QT neoadyuvante y posible hepatotoxicidad, experiencia del equipo quirúrgico en cirugía hepática, preservación del flujo vascular aferente (inflow) y eferente (outflow) así como el drejane biliar del remanente hepático, etc. ^{18, 28, 50, 51, 53, 54, 56, 58, 60, 66}

Si todos estos criterios se cumplen, se acepta que es posible técnicamente la resección (posibilidad de exéresis globalmente curativa con margen libre de la enfermedad hepática y extrahepática), si la condición del hígado remanente es la adecuada para evitar la insuficiencia hepática postoperatoria (mantenimiento de parénquima viable suficiente o RFL-Remenant Function Liver $\geq 25-30\%$) y la condición del paciente permite este tipo de cirugía (ausencia de comorbilidad severa), el equipo multidisciplinar debe plantear la cirugía como primera opción terapéutica ^{18, 28, 50, 51, 53, 54, 56, 58, 60, 66}.

I.2.5.- FACTORES Y “SCORES” PRONÓSTICOS

I.2.5.1.- Factores pronósticos “clásicos”

Los factores pronósticos son aquellos que se correlaciona directamente con la supervivencia global o con el intervalo libre de enfermedad y que sirven como guía para estimar al el beneficio potencial que el paciente puede obtener de la cirugía^{52, 60}.

Son innumerables los factores pronósticos que se han estudiado en distintos trabajos publicados¹⁴⁴⁻¹⁵⁸ (ver Tabla 5), involucrados en el pronóstico y basados generalmente, en factores perioperatorios y en la extensión de la enfermedad (estadio y localización del tumor primario, grado de diferenciación celular del CCR, número, tamaño y localización de las MH, momento del diagnóstico, sincronidad con el CCR, radicableidad de la cirugía, índice de transfusión por sangrado durante la cirugía, presencia de enfermedad extrahepática, etc)^{133, 159-161}.

Hoy en día no existe un factor pronóstico “ideal” considerando como tal a un predictor que reúna las características de tener un bajo coste, fácilmente medible, reproducible en todos los hospitales y que sea mensurable antes y después del tratamiento aplicado^{133, 159-161}.

Estos factores pronósticos sin embargo, no son lo suficientemente fiables como para basar en ellos una contraindicación absoluta para la resección hepática, principalmente por dos motivos: en primer lugar porque la cirugía es el tratamiento gold standard, el único capaz de conseguir tasas de supervivencia elevadas e incluso la curación del paciente. En la literatura de esta última década, hay muchas discrepancias respecto a los factores pronósticos significativos obtenidos y es difícil contraindicar la cirugía en los casos en que se pueda conseguir una resección R0. En segundo lugar, se debe tener en cuenta que en todas las series publicadas hay pacientes que sobreviven a largo plazo en casos teóricamente de mal pronóstico lo que indica que existen factores biológicos inherentes al propio tumor no conocidos que determinan estas diferencias en la evolución^{16, 37, 43}.

Actualmente, el verdadero valor de cada uno de los factores pronósticos considerados como “clásicos” en la era de la QT sistémica moderna es desconocido^{133, 159-161}.

TABLA 5.- Factores pronósticos de distintas series publicadas según significación estadística en análisis uni/multivariante *.

Autor Referencia Bibliográfica	Año	Edad	Sexo	Localización CCR	Estadificación CCR	CEA preoperatorio	CEA postoperatorio	Tamaño MH	Número MH	Sincronicidad	Localización bilobar	Intervalo libre enfermedad CCR/MH	Enfermedad extrahepática	Tipo de resección	Margen tumoral	Margen positivo (R1)	Morbilidad	Margen negativo (R0)	Grado de diferenciación	QT adyuvante	Ganglios positivos (N+)
Fortner et al ¹⁴⁴	1984	U-	U-	U-	U-	U-	U-	U-	U-			U-									
Scheele et al ⁴	1995	U-	U-	U-	M+	U-	U-	M+	U-	M+	U-		U-	U+	U-						
Nordlinger et al ⁵	1996	U-	U-	U+	M+	U-	U-	M+	M+	M+	U-	M+	U+	U-	M+			M+		U-	
Ohlsson et al ¹⁴⁵	1998				U-	M+	U-	U-	U-				M+								U+
Cady et al ⁹	1998				U-	M+	U-	M+	U-	U-	U-				U+						
Fong et al ¹⁰	1999	U-	U-	U-	M+	M+	U-	M+	U+	U-	U+	M+	M+	U+		M+		M+			
Ambiru et al ¹¹	1999	U-	U-	U-	M+	U-	U-	U-	M+	U+	U-			U-	M+					M+	U+
Iwatsuki et al ¹²	1999	U-	U-	U-	U+		U-	M+	M+		M+	M+	U+	U+	U+	U+		M+		U-	U+
Adachi et al ¹⁴⁶	1999				M+																M+
Minagawa et al ¹⁵	2000	U-	U-	U-	M+	U-	U-	U-	M+	U-	U-	U-	U-	U-	U-						M+
Ueno et al ¹⁴⁷	2000	U-	U-	U-	M+	U+	U-	U-	M+		U-	M+	U-								U-
Lise et al ¹⁴⁸	2001	U-	U-	U-	M+	U-	U-	M+	M+	U-				U-	M+		U+	M+		U-	
Figueras et al ¹⁶	2001					M+	U-	U-	M+	U-	U+		U+			M+				M+	
Choti et al ¹⁸	2002				U-	M+	U-	U-	U-	U-	U-			U-		M+					
Tanaka et al ¹⁴⁹	2004				U-		U-	U-			M+		U-						M+		U-
Nagashima et al ¹⁵⁰	2004	U-	U-	U-	U-	U-	U-	M+	M+	U-	U-	U-	M+								
Schindl et al ¹⁵¹	2005	U-	U-	U+	M+	M+	U-	U+	M+	U-	U-							M+			
Wei et al ¹⁵²	2006	U+	U-	U-	M+		U-	M+	M+		U-	U-			U+						
Nagashima et al ¹⁵³	2006				M+	U-	U-	M+	M+		U-	M+	M+								M+

*Fuente: Modificada de Capussotti L et al. *Result of surgery and prognostic factors*. En: *Surgical treatment of colorectal liver metastases*. Capussotti L, editor; Italia: Springer-Verlag. 2011. p. 62-63.

Autor Referencia Bibliográfica	Año	Edad	Sexo	Localización CCR	Estadificación CCR	CEA preoperatorio	CEA postoperatorio	Tamaño MH	Número MH	Sincronicidad	Localización bilobar	Intervalo libre enfermedad CCR/MH	Enfermedad extrahepática	Tipo de resección	Margen tumoral	Margen positivo (R1)	Morbilidad	Margen negativo (R0)	Grado de diferenciación	QT adyuvante	Ganglios positivos (N+)
Leporrier et al ¹⁵⁴	2006	M+			M+						M+	M+									
Minagawa et al ¹⁵⁵	2007					M+		U-	M+		U-	U-							U-		M+
Zakaria et al ³⁸	2007	U-	U-	U+	M+	U-		M+	U-		U-	M+		U-		U-				U-	M+
Malik et al ³⁵	2007	U-	U-		U-	U-		U+	M+	U-		U-			U+					U-	U-
Figueras et al ²⁸	2007							U+	M+	U-	U-		M+							M+	
Artigas et al ⁵⁴	2007							M+	M+		M+										
Cummings et al ³⁰	2007	M+	M+		M+												M+				
Jonas et al ³²	2007								M+			M+						M+			M+
Yamaguchi et al ¹⁵⁶	2008				M+			M+	M+			M+									M+
Tan et al ¹⁵⁷	2008					U-		U-	U-		U-								M+		M+
Marín et al ⁵⁶	2008	M+					M+	M+								M+					
Rees et al ⁴⁰	2008	U-	U-	U-	M+	M+		U+	U-	U-	U-	U-	M+	U-		M+				U-	U-
Vigano et al ⁴¹	2008	U-	M+	U-	U-			U-	M+	M+	U-	U+	M+	U-			M+	U+			
Kishi et al ¹⁵	2009	U-	U-		U-	U-		U-	U-			U-		U-		M+		U+			
Martí et al ⁴³	2009					M+		U+	M+				M+								
Konope et al ¹⁵⁸	2009					M+		U-	M+		U-										
Borrego-Estella et al ⁴⁵	2010	M+										U+				M+	U+		U+		
Lendoire et al ⁴⁷	2011													U+	M+						
LiverMetSurvey ⁴⁸	2012	U+		U+	U+			U+	U+	U+	U+		U+					U+		U+	

U+ Significación estadística en el estudio univariante

U- Ausencia de significación estadística en el estudio univariante

M+ Significación estadística en el estudio multivariante

I.2.5.2.- Scores pronósticos

Un 60-70% de los pacientes intervenidos de MHCCR presentarán recidiva hepática en la evolución de su enfermedad, de los cuales sólo un tercio se podrá beneficiar de una nueva resección hepática¹⁵⁹⁻¹⁶¹. Desde los años ochenta muchos autores han analizado factores preoperatorios de mal pronóstico (relacionados con la cirugía del CCR, con las características de las MHCCR, presencia o no de enfermedad extrahepática, etc.), para seleccionar pacientes en los que evitar una cirugía innecesaria, decidir entre el tratamiento quirúrgico y/o tratamiento QT, predecir el riesgo de recurrencia hepática y finalmente estimar tasas de supervivencia global y libre de enfermedad a largo plazo (ver Figura 2). Con estos factores de mal pronóstico se elaboran escalas o scores pronósticos que contraindican la cirugía en casos cuyo cómputo indica una supervivencia nula a 5 años (el más usado ha sido el score pronóstico de Fong)^{10, 52-56, 133, 159-161}.

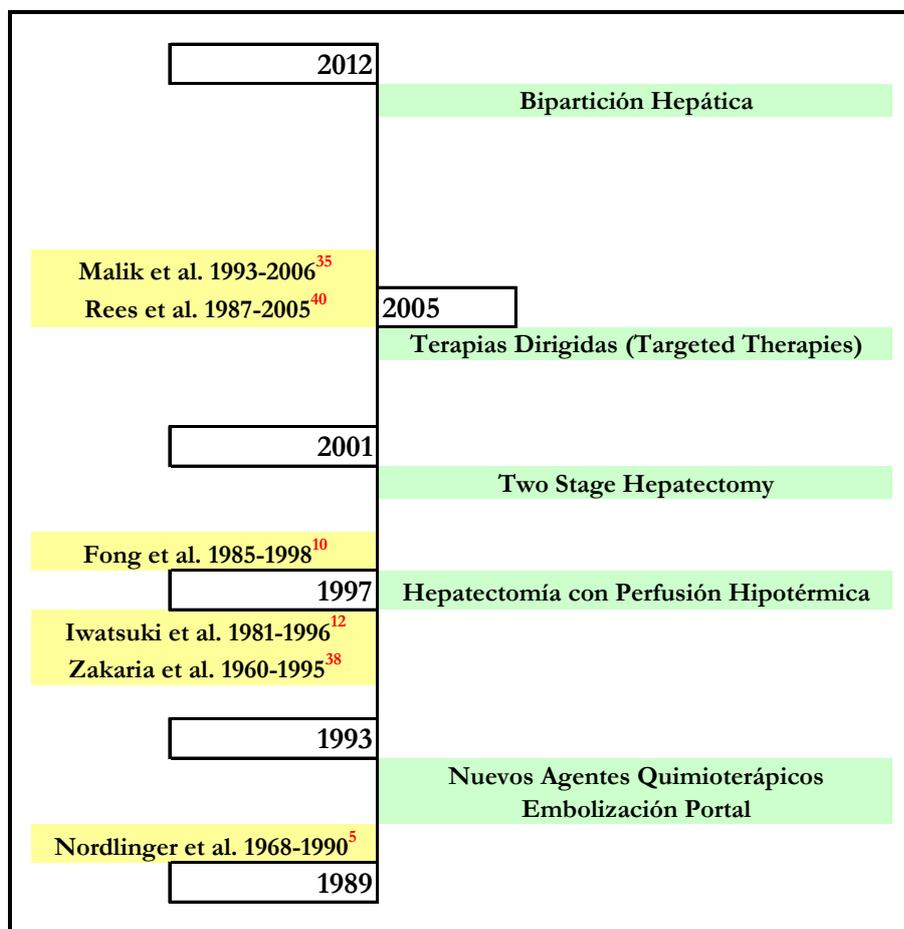
Aunque los pacientes con MHCCR están agrupados dentro de un estadio IV de la enfermedad según la AJCC/UICC 2010*, la ampliación de las indicaciones quirúrgicas ha incrementado la heterogenicidad de los pacientes intervenidos de MHCCR, pudiendo influir este hecho en su pronóstico. En un intento por tener mayor información pronóstica, algunos grupos han encontrado en esta explicación la posibilidad de combinar diferentes factores clinicopatológicos y formular distintos scores pronósticos (ver Tabla 6)^{52-56, 133, 159-161}.

Sin embargo, en la actualidad, más que basarse en ellos para contraindicar una intervención en un paciente técnicamente resecable, la utilidad de los scores pronósticos radica en estratificar a los pacientes en grupos de riesgo para realizar estudios clínicos comparativos, evaluar procedimientos y técnicas utilizadas^{50-56, 133, 159-165}.

Existen muchas razones por las que generalizar el uso de estos scores es complicado. Algunos de los factores incluidos en los scores, dependen de cada centro hospitalario, de cada unidad oncológica e incluso del cirujano hepático. Los scores propuestos categorizan estos factores pronósticos de forma diferente, empleando puntos de corte o “cut-offs” diferentes (esto sucede con la edad; número de MH; tamaño de las MH; sincronidad de las MH a 1, 3, 6 ó 12 meses; etc.), se cometen sesgos de selección al elegir para la cirugía a los mejores candidatos con una biología tumoral más favorable (lo que limita su comparación con grupos de muy alto o muy bajo riesgo), los esquemas de QT neo y adyuvante varían según los centros, etc.^{52, 133, 159-165}

*AJCC: Colon and rectum. En: Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al., eds.: AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed. New York, NY: Springer, 2010, p. 143-164.

FIGURA 2.- Evolución de los scores pronósticos y estrategias quirúrgicas en MHCCR*.



El hecho de que los scores estén basados exclusivamente en características clinicopatológicas sin tener en cuenta el escaso conocimiento que se tiene de la biología tumoral junto con los sesgos de selección de los pacientes incluidos y su carácter unicéntrico generalmente retrospectivo (con pacientes incluso tratados hace más de 20 años por lo que no consideran los recientes avances en cirugía, oncología, radiología intervencionista, etc.), hace que la utilidad y la generalización de los mismos sea muy cuestionable (ver Tabla 7)^{133, 159-161}.

Para intentar mejorar la capacidad de predicción de estos scores pronósticos, otros grupos en publicaciones más recientes han realizado una serie de “normogramas”¹⁵⁹ específicos en vez de agrupar los factores pronósticos, teniendo en cuenta el peso específico de cada uno de ellos sobre la supervivencia de los pacientes con MHCCR. No obstante, al igual que sucede con los scores, también presentan sesgos de selección¹⁵⁹.

*Fuente: Gregoire E, Hoti E, Gorden DL, de la Serna S, Pascal G, Azoulay D. *Utility and futility of prognostic scoring systems for colorectal liver metastases in an era of advanced multimodal therapy*. EJSO. 2010; 36: 571.

TABLA 6.- Lista con los principales scores pronósticos (1980-2008)*.

Autor Referencia Bibliográfica	Año	Nº Casos	SG (OS) 5 años, %	Mediana de seguimiento (meses)	FP significativos para la supervivencia global (DSS)	SCORE PRONÓSTICO
Rees et al ⁴⁰	2008	920	36%	26	Número de metástasis >3 Ganglios linfáticos positivos Tumor primario poco diferenciado Enfermedad extrahepática Tamaño tumoral ≥5 cm CEA >60 ng/ml Margen tumoral +	<u>The Basingstoke predictive index</u> Score postoperatorio 30: DSS a 5 años 2% Score postoperatorio 0: supervivencia a 5 años 64%
Malik et al ³⁵	2007	687	45%	34	Número de metástasis < ó >8 Respuesta inflamatoria tumoral Correlación con el score de Fong	<u>Preoperative prognosis score</u> 0= <8 metástasis y ausencia de IRT: DSS a 5 años 49% 1= ≥8 metástasis o IRT: supervivencia a 5 años 34% 2= ≥8 metástasis e IRT: supervivencia a 5 años 0%
Zakaria et al ³⁸	2007	662	37%	36	Transfusión sanguínea Ganglios hilio hepático + Intervalo libre de enfermedad <30 meses Tamaño tumoral >8 cm	Ni la supervivencia ni la recurrencia se estratificó por ninguno de los scores siguientes (Fong et al., Iwatsuki et al., Nordlinger et al.) 1= transfusión sanguínea y/o ganglios hilio hepático +: DSS a 5 años 55% 2= cualquier FR excepto transfusión sanguínea y/o ganglios hilio hepático +: DSS 5 años 39% 3= ganglios hilio hepático positivos y cualquier factor de riesgo: DSS a 5 años 20%
Fong et al ¹⁰	2009	1001	37%	32	Enfermedad extrahepática Ganglios linfáticos positivos Intervalo libre de enfermedad CCR/MH<12 meses Tamaño tumoral >5 cm CEA >200 ng/ml	<u>Score de Fong</u> Margen positivo y enfermedad extrahepática se consideraron contraindicación para la resección hepática Cada factor de riesgo equivale a 1 punto: 0= DSS a 5 años 60% 1= DSS a 5 años 44% 2= DSS a 5 años 40% 3= DSS a 5 años 20% 4= DSS a 5 años 25% 5= DSS a 5 años 0-14%
Iwatsuki et al ¹²	1999	243	32.3%	32	Número de metástasis ≥3 Localización bilobar Intervalo libre de enfermedad CCR/MH≤30 meses Tamaño tumoral ≥8 cm Más discriminación que Nordlinger para pacientes de grado mayor a 1	Pacientes con margen tumoral + y ausencia de enfermedad extrahepática (incluyendo afectación ganglionar) <u>Pittsburgh system</u> 1= sin factores de riesgo: DSS 5 años 48.3% 2= 1 factor de riesgo: DSS 5 años 36.6% 3= 2 factores de riesgo: DSS 5 años 19.9% 4= 3 factores de riesgo: DSS 5 años 11.9% 5= 4 factores de riesgo: DSS 5 años 0% 6= Pacientes con enfermedad extrahepática y margen tumoral +: DSS 0%
Nordlinger et al ⁵	1996	1568	28%	19	Edad >60 años Extensión tumoral hasta serosa Ganglios linfáticos positivos Intervalo libre de enfermedad CCR/MH<24 meses Número de metástasis >4 Tamaño tumoral ≥5 cm Margen tumoral <1 cm	1= < 3 factores de riesgo : DSS 2 años 79% 2= 3-4 factores de riesgo: DSS 2 años 60% 3= 5-7 factores de riesgo: DSS 2 años 43%

*Fuente: Gregoire E, Hoti E, Gorden DL, Serna S, Pascal G, Azoulay D. *Utility and futility of prognostic scoring systems for colorectal liver metastases in an era of advanced multimodal therapy*. EJSO. 2010; 36: 570.

TABLA 7.- Características de diferentes estudios con los scores pronósticos tras la resección en pacientes con MHCCR**.

Autor Referencia Bibliográfica	Año	Tipo de estudio	Nº Casos	Nº Centros	Periodo (años)	Mediana de seguimiento (meses)	FP significativos (FP estudiados)	Tipo de validación	Tipo de objetivo predictivo	Tipo de modelo predictivo	SG (OS) 5 años, %	Nivel de evidencia
Nordlinger et al ⁵	1996	Ret	1568	85	1968-1990	19	7 (13)	I	OS	R	28%	2B
Fong et al ¹⁰	1999	Ret	1001	1	1985-1998	32	7 (13)	N	OS	R	37%	2B
Iwatsuki et al ¹²	1999	Ret	305	1	1981-1996	32	6 (16)	N	OS	O	32.3%	2B
Ueno et al ¹⁴⁷	2000	Ret	85	1	1985-1996	52	5 (18)	N	OS/Re	S	27.9%	2B
Lise et al ¹⁴⁸	2001	Ret	135	1	1977-1997	22	5 (20)	N	DFS	R	29%	2B
Tanaka et al ¹⁴⁹	2004	Ret	149	1	1992-2001	30	4 (15)	N	OS/DFS	S	49.3%	2B
Schindl et al ¹⁵¹	2005	Ret	269	1	1988-2002	16	5 (15)	E	OS	O	36%	1B
Nagashima et al ¹⁵³	2006	Ret	81	1	1981-1997	53	6 (13)	E	OS	O		1B
Malik et al ³⁵	2007	Pro	687	1	1993-2006	34	2 (11)	N	OS/DFS	R	45%	2B
Minagawa et al ¹⁵⁵	2007	Pro	369	4	1980-2002	49	4 (22)	E	OS/DFS	S	38%	1B
Zakaria et al ³⁸	2007	Ret	662	11	1960-1995	36	2 (16)	N	DSS/Re	R	37%	2B
Rees et al ⁴⁰	2008	Pro	1005	1	1987-2005	26	7 (20)	I	DSS	O		2B
Yamaguchi et al ¹⁵⁶	2008	Ret	380	18	1992-1996	0	4 (4)	N	OS	S		2B
Tan et al ¹⁵⁷	2008	Ret	285	2	1995-2005	54	2 (15)	N	OS	R	47%	2B
Konope et al ¹⁵⁸	2009	Pro	201	1	1993-2006	31	3 (13)	I	OS/Re	R	43%	2B

Ret Retrospectivo

Pro Prospectivo

OS Overall survival

DSS Disease specific survival

DFS Disease free survival

Re Recurrence

I Validación interna

E Validación externa

N No validación

**Fuente: Spelt L, Andersson B, Nilsson J, Andersson R. *Prognostic models for outcome following liver resection for colorectal cancer metastases: A systematic review*. EJSO. 2012; 38: 19.

I.2.5.3.- Nuevos factores pronósticos

I.2.5.3.1.- Factores pronósticos de respuesta a la QT clínico-radiológicos, histopatológicos y de respuesta inflamatoria

La respuesta a la QT en términos de reducción, estabilización o progresión tumoral, está emergiendo como uno de los factores pronósticos más importantes¹⁶⁶. Un paciente con MHCCR y una biología tumoral agresiva que no puede controlarse a través de la QT (incluso con los citotóxicos actuales), se impone como una contraindicación formal para indicar una intervención quirúrgica¹¹³. Sin embargo, muchos estudios indican que una respuesta positiva a esa QT se correlaciona con una mayor supervivencia global a largo plazo y reduce ostensiblemente el riesgo de recidiva tumoral. Como se ha expuesto con anterioridad, los pacientes con mal pronóstico serían tributarios de tratamiento con QT neoadyuvante, sobre todo si, además, tal y como consideran Adam et al¹⁶⁷, la enfermedad está en progresión. No obstante, no son pocos los autores^{133, 168} que indican que dicha progresión tiene lugar en menos del 10% de los pacientes con tratamiento neoadyuvante y que no necesariamente impide una larga supervivencia.

La **respuesta radiológica** del tumor a la QT se ha evaluado tradicionalmente en base a la reducción del volumen tumoral^{167, 168}. Estos criterios radiológicos basados únicamente en el tamaño, como los criterios RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors)¹⁶⁹⁻¹⁷⁰, se cuestionan actualmente por diferentes grupos^{133, 171-173} que los consideran inadecuados para la evaluación de la respuesta a determinados protocolos de QT. Estos autores se basan en diferentes estudios fase 3, que al añadir Bevacizumab-Avastin® a FOLFOX o XELOX aumenta la supervivencia libre de enfermedad pero que no se muestran cambios en la respuesta radiológica basada en criterios RECIST. Por tanto, para la evaluación de la QT basada en Bevacizumab en el tratamiento de las MHCCR, se debe optar por otro tipo de parámetros morfológicos y radiológicos de la TC, como los tres siguientes definidos por Chun et al¹⁷⁴ en 2009: observar si las lesiones se atenúan (overall attenuation-decreased), si la superficie de las lesiones hace que tomen una forma más homogénea (tumor liver interface-sharp) y si las lesiones presentan un borde o un anillo con realce periférico más claro (peripheral rim of enhanced-cleared). A diferencia de los criterios RECIST, la evaluación de la respuesta basada en estas tres características ha demostrado una fuerte correlación tanto con el porcentaje de tumor residual como con las cifras de supervivencia, por lo que los criterios RECIST no se deben utilizar como factor pronóstico, independientemente de la resecabilidad de la enfermedad, cuando se ha administrado Bevacizumab-Avastin®.

En este sentido y como comentáramos con más detalle posteriormente, nuestro grupo ha evaluado la respuesta radiológica a la QT de acuerdo a los criterios RECIST utilizados por Therasse et al^{169, 170} y Eisenhauer et al¹⁷⁵ y desde 2012 los criterios definidos por Chun et al¹⁷⁴ que comparan la respuesta morfológica con la patológica. Dicha respuesta se determinó a través de TC o/y RM o/y PET-TC, en comité multidisciplinar semanal cada 3-6 ciclos de tratamiento quimioterápico.

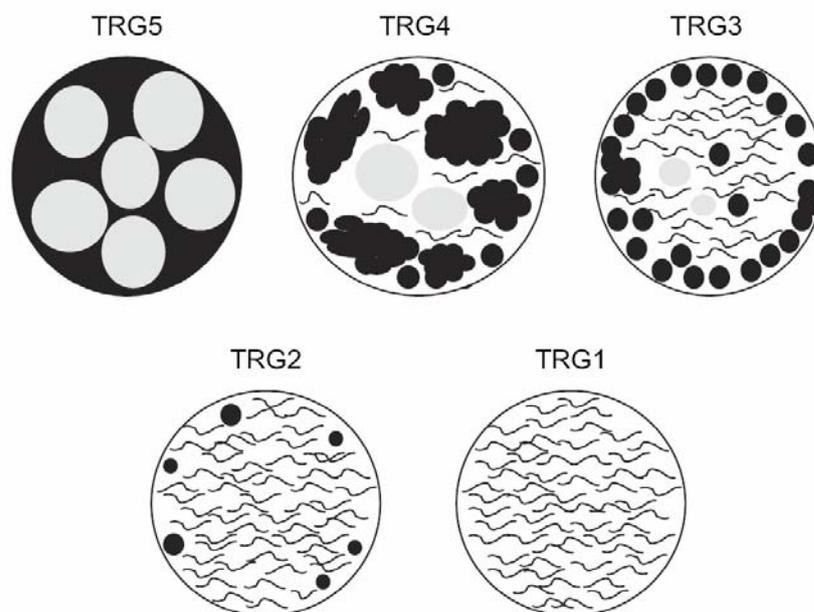
Existen estudios que han comprobado que las pruebas radiológicas preoperatorias tras tratamiento neoadyuvante sobreestiman o infraestiman la respuesta a la QT^{176, 177} por lo que la viabilidad tumoral real vendría determinada por el examen histológico. En este sentido, la **respuesta histopatológica** a la QT^{133, 178} también se ha propuesto en los últimos años como uno de los factores pronósticos más importantes, tal y como se ha observado en otro tipos de tumores como el de mama¹⁷⁷, osteosarcoma¹⁷⁸, esófago¹⁷⁹, gástrico¹⁸⁰ y rectal^{181, 182}.

En el estudio europeo de 2007, el grupo suizo de Rubbia-Brandt et al¹⁷⁸ en su estudio sobre 181 pacientes (112 de ellos con neoadyuvancia), valoró la respuesta histológica en base al porcentaje de fibrosis, de células viables residuales tumorales y de necrosis tumoral. De los 112 pacientes sometidos a tratamiento neoadyuvante, 106 (94.6%) completaron el seguimiento. En la metodología de este estudio se clasificaron los grados de regresión tumoral (TRG-Tumor Regression Grading) en 5 grupos. Los TRG se definieron inicialmente por Mandard et al¹⁷⁹ para el cáncer de esófago y posteriormente fue el grupo de Rubbia-Brandt¹⁷⁸ quien los adaptó a las MHCCR. El porcentaje de áreas con necrosis fue significativamente menor en pacientes tratados con neoadyuvancia y el porcentaje de fibrosis fue mayor al de los pacientes tratados directamente con cirugía. Para el grupo de Ginebra, la respuesta a la QT correspondió a una involución fibrótica de la MH caracterizada por una disminución o desaparición completa de las glándulas tumorales, reducción de la necrosis y aumento o aparición de fibrosis.

Este estudio correlacionó también la respuesta histológica a la QT basada en Oxaliplatino o L-OHP (Eloxatin[®]-Coaprovel[®]-Foxantalcon[®]) con la supervivencia, al observarse una marcada reducción en la viabilidad de las células tumorales (aumento de la fibrosis sin incremento de necrosis) mayor que con ciclos más “clásicos” basados en 5-FU o Capecitabina (Xeloda[®]) e Irinotecan o Camptotecina-11 (CPT-11[®]-Debiri[®]-Camptosar[®]). El protocolo quimioterápico empleado fue: 30 pacientes (5FU), 23 pacientes (5FU+Irinotecan), 38 pacientes (Oxaliplatino+5FU) y 21 pacientes (Oxaliplatino+Irinotecan+5FU). Se observó algún grado de regresión histológica en el 56% de los pacientes tratados con QT con respecto al 0% de los que no

recibieron tratamiento quimioterápico. Con Oxaliplatino, más del 80% de los pacientes tuvieron algún grado de regresión. En los pacientes tratados con Irinotecan más 5-FU, se observó una disminución significativa de la necrosis intratumoral. La supervivencia libre de enfermedad en aquellos pacientes que obtuvieron una respuesta completa o parcial, fue significativamente superior a la de los pacientes sin respuesta a la neoadyuvancia. Del mismo modo, la supervivencia global fue significativamente mayor en los pacientes con respuesta completa (41%) o respuesta parcial (38%) que en los pacientes que mostraron ausencia de respuesta a la QT (9%). El análisis multivariante mostró el grado de regresión tumoral-TRG y el tamaño de las MH como factores pronósticos independientes de supervivencia y de recurrencia.

FIGURA 3.- Grados de regresión tumoral (TRG-Tumor Regression Grading) definidos por Rubbia-Brandt et al^{178*}.



TRG1 (ausencia de células tumorales, todo ello remplazado por gran cantidad de fibrosis), **TRG2** (escasa presencia células tumorales viables dispersas sobre abundante fibrosis), **TRG3** (mayor cantidad de células tumorales viables sobre fibrosis predominante), **TRG4** (abundante cantidad de células tumorales viables predominando sobre escasa fibrosis) y **TRG5** (no signos de regresión tumoral con presencia exclusivamente de células tumorales viables en ausencia de fibrosis).

Area negra: células tumorales; **área gris:** necrosis; **fibrillas:** fibrosis.

*Fuente: Rubbia-Brandt L, Giostra E, Brezault C, Roth AD, Andres A, Audard V, Sartoretti P, Dousset B, Majno PE, Soubrane O, Chaussade S, Mentha G, Terris B. *Importance of histological tumor response assessment in predicting the outcome in patients with colorectal liver metastases treated with neo-adjuvant chemotherapy followed by liver surgery.* Ann Oncol. 2007; 18: 300.

El objetivo del estudio realizado por el grupo de Blazer et al¹⁸³ en 2008, fue determinar si la respuesta patológica a la QT predecía la supervivencia en aquellos pacientes con MHCCR con QT neoadyuvante y posterior cirugía hepática. El grupo americano analizó la respuesta histológica en 305 pacientes sometidos a QT neoadyuvante basada en ciclos con Oxaliplatino, Irinotecán y Bevacizumab (un anticuerpo monoclonal antiVGFGR). Asimismo plantearon identificar marcadores clínicos que pudiesen predecir la respuesta histológica a la neoadyuvancia. Se administró QT adyuvante en 197 pacientes (64.6%). 141 pacientes (46%) recibieron 5-FU+Irinotecán sin Bevacizumab. 5-FU+Irinotecán y Bevacizumab en 28 pacientes (9%); Fluoropirimidina+Oxaliplatino sin Bevacizumab en 50 pacientes (16%), y Fluoropirimidina+Oxaliplatino con Bevacizumab en 86 pacientes (28%). La mediana de ciclos administrados fue de cinco. La mediana de tiempo transcurrido entre la administración de la QT preoperatoria y el acto quirúrgico fue de 7 semanas. La mediana de QT adyuvante fue de 12 semanas. Para el análisis de la respuesta patológica, la muestra se dividió en tres estratos: Respuesta completa (ausencia de células tumorales residuales), respuesta mayor (1-49% células tumorales residuales) y respuesta menor (>50% de células tumorales residuales), los pacientes que no respondieron (100% células tumorales residuales) se incluyeron en este último estrato. Esta respuesta se evaluó finalmente en las muestras de 271 pacientes (89%). 25 pacientes (9%) tuvieron una respuesta completa, 97 pacientes (36%) tuvieron una respuesta mayor, y 149 pacientes (55%) tuvieron una respuesta menor. Hubo muy pocos nódulos tumorales sin respuesta y, de hecho, sólo 6 de los 149 pacientes (4%), mostraron una respuesta $\leq 10\%$. Por lo tanto, todos los pacientes con respuesta entre 0% y 50% se incluyeron en el grupo de respuesta menor. Las cifras de supervivencia para cada uno de los tres estratos planteados en el estudio a 1, 3 y 5 años fueron: para respuesta completa de 100%, 100% y 75%, respectivamente; para respuesta mayor 95%, 69% y 56%, respectivamente; y para respuesta menor 91%, 58% y 33% respectivamente. Las diferencias entre una respuesta completa y una mayor, entre una respuesta mayor y menor, y entre una resección R1 y R0, fueron estadísticamente significativas.

Realizando un análisis multivariante, comprobaron que los factores pronósticos clínicos más importantes en la previsión de respuesta histológica fueron el valor de CEA preoperatorio ≤ 5 ng/ml, el tamaño de las MH ≤ 3 cm. y la QT neoadyuvante basada en fluoropirimidinas (5-FU) más Oxaliplatino y Bevacizumab. La respuesta histológica a la QT neoadyuvante influyó en la supervivencia tras la cirugía en los pacientes con MHCCR, por lo que la consideran como un nuevo factor pronóstico.

El estudio de Chan et al¹⁸⁴ de 2010 en el hospital Maisonneuve-Rosemont de Montreal (Quebec, Canadá), evaluó de forma prospectiva en 55 pacientes, el grado de respuesta patológica (PRG-Pahological Response Grade) en las MHCCR tratadas con QT preoperatoria. Este grupo canadiense, administraba una primera línea de QT neoadyuvante con 6 ciclos de FOLFIRI (5FU+ Leucovorin+Irinotecán) siendo reevaluados a los 3 meses mediante TC trifásico. Si debido a las reacciones adversas o a la progresión de la enfermedad no completaron el tratamiento, se administró como segunda línea FOLFOX-6 (basada en el Oxaliplatino). Un 60% de los pacientes recibieron Irinotecán en su esquema quimioterápico y un 20% de ellos, posteriormente Oxaliplatino. La media de ciclos fue de 8. La respuesta se evaluó de acuerdo con los criterios RECIST^{169, 170, 175}. Todas las muestras histopatológicas fueron examinadas por dos patólogos. En todas ellas se analizó: fibrosis, mucina, necrosis y las células tumorales viables. Tras la resección hepática, si ésta fue completa, todos los pacientes recibieron 6 ciclos más de la misma QT preoperatoria, hasta completar un total de 12 ciclos.

La ausencia de células tumorales viables se clasificó como PGR3, un porcentaje de células tumorales viables <10% como PGR2 y un porcentaje de células tumorales viables >10% como PGR1. La presencia de esteatosis y esteatohepatitis se clasificó de acuerdo a la escala de Kleiner et al¹⁸⁵. En el 12% de los casos (6 pacientes) se observó una respuesta patológica completa (PGR3). En el 22% (11 pacientes) se observó una viabilidad de células tumorales <10% (PGR2). En el resto de pacientes, 66% (38 pacientes), existía viabilidad de células tumorales >10% de células tumorales viables (PGR1). Según criterios RECIST^{169, 170, 175} un 48% de los pacientes alcanzó una respuesta completa/parcial. Se objetivó una buena respuesta patológica (PGR2-3) a la QT neoadyuvante en 17 pacientes (34%) y se asoció significativamente con una mayor supervivencia global. Del mismo modo, en el análisis multivariante, se identificó una buena respuesta patológica (PGR2-3) como un factor pronóstico independiente predictivo de mayor supervivencia.

En el estudio de Chan et al¹⁸⁴ la estratificación en grupos de PGR, viene definida como único criterio por el porcentaje de células viables, muy similar al TGR en cuanto a respuesta completa del estudio de Rubbia-Brandt¹⁷⁸, lo que ocurre es que en el estudio de Chan et al¹⁸⁴ no se encontró correlación con mucina, fibrina o necrosis debido posiblemente, a que el tamaño muestral de la cohorte analizada fue pequeño. En cuanto al estudio de Blazer et al¹⁸³ el análisis multivariante determinó que los únicos factores independientes para la supervivencia fueron la respuesta patológica y la afectación de los márgenes quirúrgicos tras la QT y resección. El estudio de Chan et al¹⁸⁴ coincide de igual forma sobre el PGR, no se encontraron evidencias en relación al

margen R0/R1. La respuestas patológica completa fue del 4% y 9% respectivamente en los estudios de Rubbia-Brandt et al¹⁷⁸ y Blazer et al¹⁸³ y el estudio de Chan et al¹⁸⁴ se mantuvo en consonancia, dado que fue del 12%.

Aunque estudios como el de Adam et al¹⁸⁶, Blazer et al¹⁸³, Rubbia-Brandt et al¹⁷⁸ o Chan et al¹⁸⁴, han evaluado el grado de respuesta patológica a la QT preoperatoria en pacientes con MHCCR como factor pronostico después de la cirugía, según el grupo de Poultsides et al¹⁸⁷, del Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, la principal deficiencia de estos estudios, radica en que proporcionan una clasificación demasiado básica de la repuesta patológica, definiéndola como completa/incompleta, completa/mayor/menor o por un sistema de clasificación TRG con diferentes grados. Por este motivo, el objetivo del estudio del grupo de Poultsides et al¹⁸⁷, fue evaluar la prevalencia de los tres componentes responsables de la respuesta patológica (necrosis, fibrosis y mucina acelular) después de la resección de MHCCR, con o sin administración de QT preoperatoria, para valorar su relación con la supervivencia global a largo plazo y con diferentes factores preoperatorios. Para ello se diseñó un estudio retrospectivo, con 366 pacientes sometidos a cirugía hepática por MHCCR con independencia del régimen neoadyuvante administrado. Se definieron dos grupos, los que habían recibido QT preoperatoria (249 pacientes, 68%) y los que no la habían recibido (117 pacientes, 32%). La mediana de seguimiento tras la resección hepática en el grupo de QT preoperatoria fue de 42 meses. Los pacientes que recibieron QT preoperatoria fueron más jóvenes, tuvieron más tumores, un menor intervalo de supervivencia libre de enfermedad, una mayor prevalencia de enfermedad extrahepática y ganglios positivos en tumor primario CCR.

La proporción de células tumorales viables, dentro de las MHCCR, se determinó indirectamente a través de la suma de proporciones de mucina, fibrina y necrosis. Los pacientes que recibieron QT preoperatoria (249 pacientes), en comparación con los que no recibieron, tuvieron significativamente mayores tasas de porcentaje de tumor no viable, fibrosis y mucina, pero tasas similares de necrosis. De los 249 pacientes que recibieron QT preoperatoria, la respuesta patológica global fue estadísticamente significativa y se asoció con una mayor supervivencia. 20 pacientes (8%) de los que tuvieron una respuesta patológica completa, presentaron una probabilidad de supervivencia a 5 años del 94%. En el análisis univariante, de los tres elementos que componen la respuesta patológica completa, sólo la fibrosis (punto de corte 40%), se asoció de forma significativa con un aumento de la supervivencia.

Para Poultides et al¹⁸⁷ en 2012, la respuesta patológica a la QT preoperatoria en las MHCCR, supone la sustitución de las células tumorales viables por fibrosis y mucina, sin aumento de la necrosis. Este concepto, en relación a que la fibrosis es el principal cambio tras la QT preoperatoria desde el punto de vista histopatológico, fue ya introducido en primer lugar por el grupo de Rubbia-Brandt¹⁷⁸ en 2007. Estos hallazgos también apoyan el hecho de que la necrosis en las MHCCR está más relacionada con los fenómenos espontáneos (tales como el aporte insuficiente vascular), y no tiene importancia pronóstica. Los efectos beneficiosos de la QT parecen estar principalmente relacionados con la sustitución de tumor por fibrosis, que sí se asocian de forma independiente con la supervivencia tras la resección de las MHCCR. El estudio de Poultides et al¹⁸⁷ es pionero en proporcionar una evaluación cuantitativa y detallada de los tres componentes de respuesta patológica global (fibrosis, necrosis y mucina), tanto en aquellos pacientes que recibieron QT preoperatoria como en los que no la recibieron; y fue de uno de los primeros grupos en identificar el papel de la fibrosis como el principal cambio patológico por acción de la QT, el cual está asociado de forma independiente con la supervivencia tras la cirugía.

La supervivencia a 5 años en los pacientes con respuesta completa para Adam et al¹⁸⁶ y Blazer et al¹⁸³ osciló entre el 75 y 76%, mientras que para el grupo de Poultides¹⁸⁷ fue del 94%. Estas diferencias radican, en primer lugar, en las mejoras radiológicas y quimioterápicas acontecidas estos últimos años y en segundo lugar pueden ser teóricamente atribuibles al uso preoperatorio de QT intraarterial asociada a QT sistémica en el 11% de los casos. 3 estudios previos (Blazer et al¹⁸³, Benoist et al¹⁸⁸ y Klinger et al¹⁸⁹), comentaron que la QT basada en asociación Bevacizumab y Oxaliplatino se asociaba con una respuesta patológica mayor en las MHCCR. El estudio del Memorial Sloan-Kettering Cancer Center en su análisis multivariante, determinó que la asociación entre la administración preoperatoria de QT con Bevacizumab incrementaba la fibrosis >40%. Del mismo modo, observaron asociación entre la QT preoperatoria y la QT intraarterial, siendo la proporción de pacientes que alcanzaron en conjunto una respuesta patológica >75%. Finalmente, se encontró que una mayor duración de QT sistémica preoperatoria no se asocia con mayores tasas de respuesta patológica global o fibrosis, en pacientes con MHCCR que recibe más de 4 meses de QT preoperatoria. Poultides et al¹⁸⁷ mostraron tasas de respuesta patológica y de fibrosis que tienden a ser mayores en los pacientes con tumores <3 cm. Sin embargo, este resultado debe interpretarse con cautela ya que el tamaño del tumor fue medido en evaluación patológica después de la resección, tras recibir QT neoadyuvante. El CEA >200 ng/ml al diagnóstico se relacionó con un incremento significativo de la fibrosis >40%.

El grupo de Ginebra de Gervaz et al¹⁹⁰, presentó en 2010 un estudio con los resultados histopatológicos tras plantear una cirugía secuenciada inversa en pacientes con CCR que presentaban MH sincrónicas. La QT neoadyuvante administrada por este grupo se basó en Oxaliplatino e Irinotecán (con 5-FU y Leucovorin adicionales). Tras ella, en segundo lugar, se realiza la resección hepática de las metástasis y finalmente en un tercer tiempo la resección del tumor primario. El grupo suizo desarrolló un estudio prospectivo sobre 29 pacientes con CCR en estadio IV tratados de forma consecutiva usando el grado de regresión tumoral (TGR) basado en la presencia de células tumorales residuales viables y el grado de fibrosis. Presentaron los resultados de un grupo muy seleccionado de pacientes, que respondieron a la QT neoadyuvante y finalmente se sometieron a cirugía hepática y del CCR con intención curativa. El TRG fue calculado para todas las lesiones metastásicas, así como en los 21 ganglios positivos de la linfadenectomía de los tumores primarios.

La ausencia de respuesta patológica (TRG4-5) fue significativamente más frecuente en los tumores primarios CCR (35.7%) y los ganglios linfáticos regionales (38%) que en las MH (6.9%). De hecho, el TRG5 fue raro en las MH (3.4%) pero se detectó en el 19% de ganglios positivos. En 2 pacientes, el diagnóstico final fue pT0N1, lo que indicaba una mejor respuesta en los tumores primarios que en los ganglios linfáticos locorregionales. Dos pacientes (6.9%) tuvieron una respuesta patológica completa (pT0N0M0). Curiosamente 1 de estos 2 últimos pacientes, alcanzó esa respuesta patológica completa sólo por la QT neoadyuvante dado que no se sometió a RT preoperatoria. De las 5 muestras de tumor en las que hubo una ausencia completa de la respuesta (TRG5), 4 (80%) se encontraron en los ganglios linfáticos locorregionales. La alta tasa de respuesta histológica, de la serie de Gervaz et al¹⁹⁰ es probablemente el resultado de la combinación de Oxaliplatino e Irinotecán como base de la QT neoadyuvante dado que la gran mayoría (96.5%) de los pacientes que recibieron ambos fármacos, mostraron un grado de regresión tumoral TRG1, TRG2 o TRG3 en las MH. Gervaz et al¹⁹⁰ correlaciona la mejor tasa de respuesta histológica en las MH con respecto al CCR en base a la administración de los fármacos citostáticos, que permite alcanzar concentraciones más altas a nivel hepático (con respecto al colon y su meso). La manifestación histológica de las alteraciones en el parénquima hepático adyacente a las MH, como síndrome de obstrucción sinusoidal-SOS y la esteatohepatitis están relacionadas con Oxaliplatino y el Irinotecán, respectivamente, lo que indica la alta concentración de estos fármacos en el hígado. Para este grupo, las diferencias histológicas están probablemente más relacionadas con el microambiente tumoral que con la quimiosensibilidad de células tumorales.

El grupo del Paul Brousse de Adam et al¹⁸⁶ en 2008, planteó un estudio retrospectivo sobre 767 pacientes intervenidos de MHCCR tras recibir neoadyuvancia. Partieron de la base de que la respuesta clínica completa (CCR-Complete Clinical Response) tras la QT neoadyuvante determinada a través de las pruebas radiológicas, era un factor predictivo limitado y que no equivalía exactamente con la respuesta patológica completa (CPR-Complete Pathologic Response) por lo que intentaron determinar factores clínicos pronósticos que pudiesen predecir la respuesta patológica completa (CPR). Definieron a la respuesta clínica completa (CCR-Complete Clinical Response) tras la QT neoadyuvante, como aquella evaluada a través de TC y basada en criterios RECIST^{169, 170, 175}, en la que no existía ninguna lesión o calcificación residual en los segmentos hepáticos donde previamente a la QT se habían localizado. Del mismo modo, la respuesta patológica completa (CPR-Complete Pathologic Response) la definieron como la ausencia de células viables tumorales residuales tras la neoadyuvancia en la pieza de resección independientemente del porcentaje de necrosis y fibrosis. En los casos en los que existían dudas histológicas sobre esta CPR, se realizó un estudio inmunohistoquímico adicional con CK-7 y CK-20. Dividieron a los pacientes en 2 grupos y los pacientes que tuvieron una CPR completa (29 pacientes, 4%) fueron comparados retrospectivamente con los demás pacientes controles que no obtuvieron CPR completa (738 pacientes, 96%). Los pacientes con CPR al compararlos con los que no obtuvieron CPR, fueron más jóvenes y tuvieron MH más pequeñas. La CPR se observó en el 4% de 767 los pacientes estudiados y ninguno de ellos tuvo una CCR completa. Los pacientes con CPR tuvieron una supervivencia global a 3 y 5 años significativamente mejor que la del grupo control (91% vs 61% y 76 vs 45%, respectivamente). Lo mismo ocurrió con la supervivencia libre de enfermedad a los 5 años (69% vs 19%).

Basados en el análisis multivariante, 3 factores fueron incluidos en una tabla de probabilidad de tener CPR. Estos factores fueron la edad ≤ 60 años, el tamaño de la/s MH ≤ 3 cm. y un CEA al diagnóstico ≤ 30 mg/ml. La CPR fue 10 veces más frecuente que la CCR. Para el grupo francés, la CPR se observó en el 4% de 767 los pacientes estudiados y que fueron resecados tras neoadyuvancia. Estos pacientes tuvieron una supervivencia especialmente alta de en torno al 76% a los 5 años. Según el modelo creado en el estudio, la CPR se presenta en al menos 1 de cada 3 pacientes que tiene ≤ 60 años con MH ≤ 3 cm. y un CEA al diagnóstico ≤ 30 mg/ml.

Otro factor pronóstico actual de gran interés es la **respuesta inflamatoria** del huésped al tumor (IRT, host inflammatory response to tumor) basada en parámetros como la cifra de proteína C reactiva (PCR) >10 mg./L. y el índice neutrófilos/leucocitos >5, dada su facilidad para medirse de forma preoperatoria en sangre periférica¹³³. Estos parámetros se consideran marcadores indirectos del “diálogo” entre el tumor y el huésped^{79, 133}. Estos valores no sólo reflejan respuesta inflamatoria inespecífica secundaria a la necrosis tumoral y el daño tisular asociado a la QT, sino que también indican una medida del “ambiente” favorable para la estabilización del crecimiento de las MHCCR. De hecho, se ha correlacionado el nivel en plasma de los anti-VGFR (Bevacizumab) con una PCR >10 mg./L. y una relación inversa entre estos valores de PCR y la presencia de linfocitos en el borde de las MHCCR. Algunos estudios, como el realizado por Kishi et al¹⁹¹, demuestran que un aumento del infiltrado linfocitario en la periferia de las MHCCR se ha correlacionado con menor supervivencia y sugieren que este infiltrado refleja una gran agresividad tumoral que conlleva peor pronóstico no mensurable por los scores pronósticos clásicos.

I.2.5.3.2.- Los marcadores moleculares como factores pronósticos

Al margen de las numerosas investigaciones con la proteína **p53**^{72, 79, 192-195} y con el anticuerpo monoclonal **Ki-67**^{72, 195, 196}, todavía no se ha establecido si en el CCR cada célula posee el potencial necesario para iniciar y sostener el crecimiento del tumor o si el tumor está jerárquicamente organizado de tal manera que sólo un subconjunto de las células del cáncer, las **células madre o stem cells (CSC)**, poseen dicho potencial^{72, 159-161, 195, 197-201}. En este sentido, una creciente evidencia apoya la idea de que en el cancer humano, una minoría de células, las células madre o stem cells tumorales²⁰²⁻²⁰⁴, han adquirido en el contexto del tumor las características de crecimiento incontrolado y la capacidad de formar metástasis. Esta hipótesis está apoyada por diferentes observaciones experimentales realizadas inicialmente sobre la leucemia mieloide aguda²⁰⁵ y posteriormente se extendió a los tumores sólidos humanos como el de mama²⁰⁶, cerebro^{207, 208}, colorrectal^{197, 209}, cabeza y cuello²¹⁰ y el cáncer de páncreas²¹¹. Sin embargo, este modelo de trabajo todavía está siendo sometido a un intenso debate²¹² y los datos publicados respecto al CCR²⁰⁹ y respecto a las MHCCR¹⁹⁵, no son aún definitivos.

La **inestabilidad de microsatélites** es la alteración subyacente a un grupo importante de carcinomas colorrectales, los ligados al cáncer familiar no polipósico y también a un grupo de tumores esporádicos, aproximadamente el 15% de todos los carcinomas colorrectales esporádicos^{72, 213}. En algunas series se considera que este tipo de carcinogénesis puede tener un pronóstico mejor. Las alteraciones evidenciadas por inmunohistoquímica en los genes reparadores de ADN (Mismatches Repair Genes) repercuten sobre una zona repetitiva llamada microsatélite, provocando inestabilidad, que será alta o baja en función del número de microsatélites que la compongan. Los marcadores inmunohistoquímicos MLH1, MSH2 y MSH6 presentan una buena reproductibilidad para estudiar esta alteración^{72, 213}.

El **estudio del número de copias del gen EGFR** se basa en el método FISH. En este momento la sobreexpresión de este gen en los tumores de colon se considera una variable pronóstica importante y está en discusión. Determinados ciclos de QT administrada sobre las MHCCR tanto en neoadyuvancia como en adyuvancia con Cetuximab-Erbitux® y Panitumumab-Vectibix® se basan en anticuerpos monoclonales contra este gen^{214, 215}.

La expresión de la **telomerasa transcriptasa inversa humana** (hTERT-human telomerase reverse transcriptase) se ha podido evidenciar en multitud de cánceres llevando las células tumorales hacia la inmortalidad¹³³.

Las mutaciones en el **gen K-ras** (no nativo, no wt-wild type) en su codón 13 (algunas veces en el 12), las mutaciones en el **gen N-RAS**, las mutaciones en el **B-RAF**, **PIK3CA** y **PTEN** impiden la respuesta a determinados agentes quimioterápicos como el Cetuximab-Erbitux[®] o el Panitumumab-Vectibix[®] que son anticuerpos monoclonales antiEGFR (factor del crecimiento epidérmico-EGFR)^{94-96, 159, 213, 214}. Estas mutaciones, sin embargo, no alteran la efectividad de otros anticuerpos monoclonales que tienen distintos mecanismos de acción antiVGFR (factor del crecimiento endotelial vascular-VGFR) como el Bevacizumab-Avastin[®]. Actualmente, se selecciona el régimen de terapia sistémica en función de determinados factores predictivos biológicos, tales como el estado de mutación en K-ras. Esta estrategia ha tenido una doble repercusión: en primer lugar, ha ayudado a optimizar la elección del tratamiento de primera línea, lo que ha reducido el riesgo de progreso inmediato de la enfermedad; asimismo, también ha servido para seleccionar mejor las estrategias de tratamiento de «rescate» de segunda línea y obtener una respuesta suficiente como para indicar la resección hepática^{94-96, 159, 214, 215}.

II. OBJETIVOS

1.- *Evaluar si en nuestra serie de pacientes intervenidos por MHCCR las cifras de morbimortalidad del postoperatorio inmediato y las cifras de supervivencia global y libre de enfermedad están en consonancia con las de la mayoría de los autores.*

2.- *Identificar qué factores pronósticos histológicos e inmunohistoquímicos definidos en nuestro estudio han influido en los resultados a largo plazo (supervivencia global y libre de enfermedad) de los pacientes intervenidos por MHCCR en nuestra serie.*

3.- *Determinar la respuesta histológica tumoral en los pacientes intervenidos por MHCCR que recibieron QT neoadyuvante y compararla con la de los pacientes que no la recibieron para valorar si dicha respuesta puede basarse en alguno/s de los marcadores histológicos e inmunohistoquímicos definidos en nuestro estudio evaluando.*

4.- *Analizar qué factores pronósticos histológicos e inmunohistoquímicos definidos en nuestro estudio han influido en los resultados a largo plazo (supervivencia global y libre de enfermedad) de los pacientes intervenidos por MHCCR que recibieron QT neoadyuvante en nuestra serie.*

III. MATERIAL Y MÉTODOS

III.1.- MATERIAL

III.1.1.- POBLACIÓN DE ESTUDIO

Se ha realizado un estudio retrospectivo a partir de una base de datos completada de forma prospectiva con 150 pacientes intervenidos quirúrgicamente de cualquier tipo de resección hepática con intención curativa (183 resecciones hepáticas*), desde Enero de 2004 hasta Abril de 2010. Todos los pacientes se habían diagnosticado de adenocarcinoma colorrectal confirmado histológicamente (tanto en nuestro hospital como en otros centros) y presentaban MHCCR, sincrónicas o metacrónicas, consideradas resecables en el momento de la decisión quirúrgica.

Como punto de partida para la recogida de datos de cada paciente incluido en el estudio, se asumió el momento del diagnóstico de las MHCCR, realizando desde 2004 un muestreo consecutivo para no introducir sesgos de selección muestral y evitar así la selección de los casos más favorables**. No obstante, el único criterio de exclusión planteado en el estudio fue la evidencia de carcinomatosis peritoneal tras realizar la laparotomía y no realizar ningún tipo de RH.

El seguimiento ambulatorio se realizó en las consultas del Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo (Unidad Hepatobiliopancreática), finalizando la recogida de datos en Julio de 2012. Para la realización de este estudio ha sido necesaria la colaboración multidisciplinar de los Servicios de Anatomía Patológica, Oncología, Radiología, Anestesiología, Medicina Nuclear, Digestivo, Microbiología y Bioquímica del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza.

Hemos realizado un estudio histomorfológico básico^{56, 195} de la pieza de resección (número y máximo tamaño de la/s MH, mínimo margen de resección, porcentaje de necrosis en la/s MH, presencia de microsateletosis, tipo de crecimiento tumoral, grado de diferenciación tumoral)¹⁹⁵ y un estudio inmunohistoquímico de los marcadores inmunohistoquímicos de proliferación celular y control del ciclo celular p53 y Ki-67¹⁹⁵.

* Durante el periodo de realización del estudio, desde Enero de 2004 hasta Abril de 2010, se realizaron en el Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo del Hospital Universitario Miguel Servet, 150 “primeras” hepatectomías sobre un total de 150 pacientes con MHCCR. Durante su seguimiento, se realizaron 27 rehepatectomías sobre 27 pacientes. De éstos, 4 pacientes experimentaron “segundas” rehepatectomías y a 2 pacientes se les realizó una “tercera” rehepatectomía. En total, sobre 150 pacientes, se han realizado, finalmente, 183 resecciones hepáticas todas ellas con intención curativa o intención de tratar (“intention to treat”). Han quedado excluidos del estudio, 6 pacientes en los que tras realizar la laparotomía se evidenció carcinomatosis peritoneal y no se realizó ningún tipo de RH.

** Todas las laparotomías se realizaron con “intención de tratar” y la cirugía sólo se consideró en los casos en los que a priori, se consideraba factible una resección intra o/y extrahepática de las metástasis. Han quedado excluidos del estudio, 6 pacientes en los que tras realizar la laparotomía se evidenció carcinomatosis peritoneal y no se realizó ningún tipo de RH y que consideramos que no son el objetivo de este trabajo.

Respecto al análisis histológico, hemos querido analizar mediante el presente trabajo, si un estudio ampliado al expuesto anteriormente^{56, 195} y basado en nuevos marcadores histológicos (presencia de pseudocápsula fibrosa peritumoral, grado nuclear y el número de mitosis/mm², presencia de patrón de crecimiento hipóxico-angiogénico peritumoral, presencia de casquete tumoral viable en la periferia de la/s MH, porcentaje de fibrosis y porcentaje de células viables tumorales en la/s MH), puede de igual modo, orientar hacia el pronóstico y la eficacia de la cirugía realizada[‡]. Respecto al análisis inmunohistoquímico^{186, 195, 216-218}, hemos seguido la misma metodología de trabajo, ampliando los resultados ya publicados por nuestro grupo¹⁹⁵ y analizando la capacidad pronóstica de los marcadores de células madre CD44, el CD133 y el CD166 en este contexto.

La revisión del análisis inmunohistoquímico^{186, 195, 216-218}, sin embargo, tuvo como objetivo ampliar los resultados ya publicados por nuestro grupo¹⁹⁵ con un mayor periodo de seguimiento de los 100 pacientes (127 resecciones hepáticas^{¶ §}).

Para minimizar sesgos o discrepancias en las observaciones^{183, 216}, el mismo patólogo fue quien revisó sistemáticamente y de forma retrospectiva^{173, 178, 183, 186, 187, 219} la totalidad de las muestras, realizando el análisis histológico (con técnicas de tinción de hematoxilina eosina)^{13, 173, 195, 219} e inmunohistoquímico (con técnicas de tinción inmunohistoquímica correspondiente para cada uno de los marcadores definidos p-53, Ki-67, CD133, CD44 y CD166)¹⁹⁵ de las piezas de resección de nuestros pacientes. Además, el patólogo no tuvo información sobre los datos clínicos del paciente, ni el tipo de quimioterápicos administrados como tratamiento neoadyuvante ni de los resultados en cuanto a supervivencia y recurrencia de la enfermedad^{178, 183}.

‡ Respecto de los datos obtenidos del análisis histológico sobre la totalidad de los pacientes de nuestra serie (n=150), por diferentes razones técnicas (como muestra insuficiente, defecto de procesamiento, etc.), en 8 muestras nos hemos encontrado con algún dato histológico faltante.

¶ Durante el periodo de realización del estudio, desde Enero de 2004 hasta Mayo de 2009, se realizaron en el Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo del Hospital Universitario Miguel Servet, 100 “primeras” hepatectomías, como consecuencia de la presencia de metástasis hepáticas provenientes de adenocarcinoma colorrectal primario, sobre un total de 100 pacientes. Durante su seguimiento, a 22 pacientes se les realizó 22 rehepatectomías. De éstos, 4 pacientes experimentaron segundas rehepatectomías y a un paciente se le realizó hasta una tercera rehepatectomía. En total, sobre 100 pacientes, se han realizado, finalmente, 127 resecciones hepáticas todas ellas con intención curativa o intención de tratar (“intention to treat”). Han quedado excluidos del estudio, 5 pacientes en los que tras realizar la laparotomía se evidenció carcinomatosis peritoneal y no se realizó ningún tipo de RH.

§ Acerca de los datos del análisis inmunohistoquímico mediante la técnica tissue microarray-TMAs (n=100), por diferentes razones técnicas (como muestra insuficiente, tinción insuficiente, defecto de procesamiento, etc.), 14 muestras fueron consideradas como no valorables respecto al estudio sobre la proteína controladora del ciclo celular p53; respecto al anticuerpo monoclonal Ki-67, 11 muestras fueron consideradas como no valorables; en relación a los marcadores inmunohistoquímicos de células madre o stem cells CD133, 10 muestras fueron consideradas como no valorables; para el CD44, 12 muestras fueron consideradas como no valorables y para el CD166, 15 muestras fueron consideradas como no valorables.

Hemos realizado para la totalidad de los pacientes de **nuestra serie** (n=150) curvas Kaplan-Meier de supervivencia actuarial y libre de enfermedad a 5 años, y posteriormente por factores pronósticos histológicos e inmunohistoquímicos definidos en nuestro estudio.

Con el objetivo de evaluar comparativamente la respuesta histológica a la QT, dentro de la totalidad de los pacientes (n=150), hemos dividido la muestra en **2 cohortes o grupos** de pacientes en función de si habían recibido QT neoadyuvante (n=74, 49.3%) o no (n=76, 50.7%), siendo este último grupo derivado directamente a cirugía. Esta misma metodología de trabajo ha sido llevada a cabo por otros grupos como el de Poultsides et al¹⁸⁷ y ambas cohortes se compararon para detectar diferencias en cuanto a sus variables clínicas, histopatológicas e inmunohistoquímicas

Tras realizar esta comparación, procedimos en el grupo de pacientes que recibió **QT neoadyuvante**¹⁸⁷ (n=74, 49.3%) a determinar las curvas Kaplan-Meier de supervivencia actuarial y de supervivencia libre de enfermedad a 5 años respectivamente, en relación a cada una de las variables histológicas definidas en nuestro estudio (número y máximo tamaño de la/s MH, mínimo margen de resección R0/R1, presencia de microsatelitosis, tipo de crecimiento tumoral, grado de diferenciación tumoral, grado nuclear, número de mitosis/mm², presencia de pseudocápsula fibrosa peritumoral, presencia de patrón de crecimiento hipóxico-angiogénico peritumoral, presencia de casquete tumoral viable en la periferia de la/s MH y porcentaje de necrosis, de fibrosis y de células viables tumorales en la/s MH). También hemos querido evaluar si dentro de este grupo de pacientes, los marcadores inmunohistoquímicos definidos en nuestro trabajo (p-53, Ki-67, CD133, CD44 y CD166) se han comportado también como factores pronósticos.

III.1.2.- ÁMBITO GEOGRÁFICO

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.

III.1.3.- DURACIÓN DEL ESTUDIO

Este estudio se inició en Enero de 2004, finalizando la recogida de datos para esta Tesis Doctoral en Julio de 2012, con el posterior seguimiento ambulatorio de los pacientes en consulta.

Este trabajo forma parte 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 de las MHCCR y de su abordaje en un hospital de las características ya descritas.

III.1.4.- MATERIAL HUMANO

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

III.1.5.- RECOGIDA DE DATOS

Se ha realizado una ficha en soporte informático en la que se recogen con carácter prospectivo y, entre otras muchas variables, los números de historia clínica, los datos demográficos del paciente, antecedentes personales, datos clínicos y analíticos, fecha de la intervención, estadio del tumor primario, datos de la evolución perioperatoria, QT empleada, resultados anatomopatológicos, etc.

III.2.- METODOLOGÍA

III.2.1.- METODOLOGÍA CLÍNICA

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

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

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

III.2.1.1.- Estudio preoperatorio

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

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

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

En los pacientes con antecedentes de reacciones adversas graves al contraste yodado, o con esteatosis hepática severa, se realizó una TC sin contraste que se completó con la realización de RM. Para la RM se empleó una unidad de 1.5 Tesla, MR-Signa Excite HD con gradientes de alto rendimiento y bobinas específicas General Electric®. La preparación del paciente consiste en ayuno durante las 4 ó 5 horas previas a la realización de la técnica. La posición de la exploración es en decúbito supino con los brazos por encima de la cabeza. Puede utilizarse bien bobina “phased array body”, o bien bobina “Torsopa”. La exploración debe cubrir todo el volumen hepático, bazo y páncreas. Se utiliza “gating” respiratorio para minimizar artefactos de movimiento. Cada secuencia se realiza en apnea inspiratoria. En nuestro centro se emplea como contraste Primovist® a razón de 0.2 ml/kg de peso (15-20 ml. de contraste), a una velocidad de 2.5-3 cc/seg i.v. En el estudio se incluyeron las secuencias de planos axiales FSPGR en fase y fuera de fase potenciados en T1 (para detección de infiltración grasa parenquimatosa con caída de señal de ésta en secuencias fuera de fase); secuencias LAVA (Liver Acquisition with Volume Acceleration) sin contraste i.v. y fase arterial y portal; planos axiales FRFSE potenciados en T2 con supresión grasa (para detectar y tipificar la lesiones, quísticas, sólidas); y finalmente secuencias LAVA o FRFSE en fase tardía postcontraste.

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

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

En el casos de RH de ≥ 5 segmentos, realizamos una TC helicoidal con cálculo del VHR, y se consideró VHR insuficiente cuando fue $<25\%$ en hígados sanos y $<35\%$ en hígados patológicos (diferentes grados de esteatosis por la QT neoadyuvante empleada). En los pacientes con enfermedad resecable pero con elevado riesgo de presentar insuficiencia hepática postoperatoria, como consecuencia de una resección amplia, se indicó una técnica de oclusión portal. Nuestro grupo realiza dos tipos de TOP: PVE percutánea preoperatoria con coils mediante radiología intervencionista y PVE con derivado alcohólico combinada a PVL intraoperatoria con doble ligadura de material irreabsorbible asociadas o no a una técnica de bipartición hepática (en este último supuesto en el primer tiempo de la cirugía se turotizan con vessel-loops tanto la triada portal como la/s VSH/s de la parte del hígado que se resecará en un segundo tiempo y en ningún caso se seccionan durante el primer tiempo quirúrgico la vía biliar ni la arteria hepática correspondientes).

La respuesta radiológica a la QT se ha evaluado de acuerdo a los criterios RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors) utilizados por Therasse et al^{169, 170} y Eisenhauer et al¹⁷⁵ y desde 2012 los criterios definidos por Chun et al¹⁷⁴ que comparan la respuesta morfológica con la patológica. Dicha respuesta se determinó a través de TC o/y RM o/y PET-TC, en el comité multidisciplinar semanal, cada 3-6 ciclos de tratamiento quimioterápico.

Todos los pacientes firmaron el consentimiento informado antes de la cirugía. Los pacientes con MH metacrónicas fueron considerados para cirugía hepática según una *one stage hepatectomy MHCCR* o una *two stage hepatectomy* (incluida PVE/PVL/in situ splitting). Los pacientes con MH sincrónicas diagnosticadas en el preoperatorio o en el momento de la laparotomía²²⁵⁻²²⁷, se consideraron para una *two stage resection* (cirugía secuencial CCR/MHCCR), una *one stage resection* (cirugía combinada CCR/MHCCR) asociada o no a *two stage hepatectomy* (incluida PVE/PVL/in situ splitting) o un *reverse approach* (cirugía secuencial inversa MHCCR/CCR) asociada o no a *two stage hepatectomy* (incluida PVE/PVL/in situ splitting).

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

III.2.1.2.- Técnica Quirúrgica

La cirugía de las MH que realizamos en nuestro hospital se lleva a cabo atendiendo a los criterios anatómicos de Couinaud y desde el año 2000, el Comité Científico de la IHPBA aprobó la clasificación de Brisbane que es nuestra base actual.

El tipo de incisión varía según la anatomía del enfermo. Se realiza laparotomía subcostal derecha ampliada a la izquierda de la línea media del paciente cuando es preciso; también es posible llevar a cabo la incisión en “J” descrita por Makuuchi. En todos los casos, durante la laparotomía, antes de proceder a la resección hepática, se practicó una revisión cuidadosa de toda la cavidad abdominal y tras la liberación completa o movilización hepática se procedió a la palpación y a la realización de la ecografía intraoperatoria (ECOI) del hígado con un ecógrafo Panther[®] 2002 Advanced Diagnostic Imaging Type B Class I B-K Medical[®], con terminal en “T” de ecografía intraoperatoria con sonda multifrecuencia de 5 a 7.5 MHz. Dados los avances que ha permitido la ECOI, en los últimos años se han realizado más resecciones “conservadoras” de parénquima respetando siempre en todas ellas el margen de resección R0.

Para minimizar las pérdidas hemáticas, y a través del manejo anestésico, se mantiene una PVC <5 cm. H₂O durante la sección del parénquima hepático; empleamos un bisturí ultrasónico Cavitron[®] CUSA Excel[™] 36 KHz Prim[®] S.A. Valleylab[®] y un sistema de coagulación monopolar Tissuelink Disecting[®] Sealer Simply Medical[®] Inc; aunque no sistemáticamente, cuando el equipo quirúrgico consideró necesario, se realizaron técnicas de exclusión vascular hepática total sin clampaje de la vena cava inferior (maniobra de Pringle asociada a clampaje de venas suprahepáticas) de 15 minutos de duración alternando con periodos de desclampaje de 5 minutos.

III.2.1.3.- Técnica Anestésica

Todos los pacientes se evaluaron por el equipo anestésico en la consulta de anestesia preoperatoria. El objetivo fundamental de la valoración preoperatoria es obtener información respecto a datos médicos del paciente y formular una evaluación del riesgo intraoperatorio del paciente, en nuestro caso a través de la clasificación ASA²²⁸. Asimismo, durante esta valoración preoperatoria se explicó al paciente la técnica anestésica con sus posibles complicaciones. En todos los casos se llevó a cabo anamnesis con exploración física así como la realización de analítica sanguínea completa, ECG y radiografía o TC torácica, necesitando valoración o pruebas complementarias adicionales en función de la comorbilidad del paciente. Todos los pacientes firmaron el consentimiento informado para el procedimiento anestésico.

Los pacientes permanecieron en ayunas 8 horas antes de la intervención quirúrgica. Se realizó profilaxis antibiótica con cefazolina 2 g. intravenosa. La anestesia fue general en todos los casos, en algunos pacientes, en función del criterio del anestesiólogo responsable, se procedió a la colocación de un catéter epidural para analgesia intra/postoperatoria. La inducción anestésica se llevó a cabo con Fentanilo (1-3 mcg/kg), Propofol (2-3 mg/kg) y Rocuronio (0.6 mg/kg) o Cisatracurio (0.15 mg/kg). El mantenimiento se hizo con Sevoflurano y Remifentanilo con valores ajustados para mantener la presión arterial del paciente alrededor de un 20% por debajo de su valor basal. Tras la inducción se procedió a la canalización de vía venosa central así como catéter arterial radial. El mantenimiento hidroelectrolítico se ajustó con el objetivo de mantener cifras de PVC < 5 mmHg durante la resección hepática. Las pérdidas sanguíneas se reponen con cristaloides y coloides en proporción 2:1. La administración de derivados hemáticos y/o drogas vasoactivas se realizó en función del mantenimiento hemodinámico del paciente así como de los resultados de las analíticas seriadas realizadas durante la intervención. Tras la resección hepática se lleva a cabo una reposición de líquidos para mantener al paciente normovolémico y con diuresis de al menos 1 ml/kg/h.

Tras la intervención quirúrgica, los pacientes ingresaron en la Unidad de Cuidados Intensivos o bien en la Unidad de Reanimación de nuestro hospital, donde habitualmente permanecen unas 24-48 horas en función de su evolución. En el postoperatorio inmediato se controló la estabilidad hemodinámica del paciente, así como la dinámica respiratoria, y valoración y tratamiento del dolor postoperatorio a través de la administración de fármacos vía epidural o sistémica.

III.2.1.4.- Seguimiento Postoperatorio

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

Con la finalidad de detectar lo más precozmente posible la posibilidad de recidiva tumoral y así proceder a su tratamiento, en nuestro hospital se define como opción de consenso la realización de controles al alta de forma paralela y coordinada por las respectivas unidades de los servicios de Cirugía y de Oncología del hospital. En todos los pacientes se realiza un seguimiento ambulatorio al mes y a los 3 meses tras la cirugía, a partir del primer año cada 3-6 meses durante los 3 primeros años, y posteriormente un control anual de forma indefinida con un protocolo prospectivo que incluye controles clínicos (anamnesis y exploración física), controles analíticos (pruebas de función hepática, valores de CEA y CA 19.9, etc.) y pruebas de imagen torácica y abdominal (TC toracoabdominopélvica alternada con una ecografía simple y una radiografía de tórax). Adicionalmente, cada 1 ó 2 años se realiza control endoscópico del colon. En caso de no acudir a la cita fijada, se realizó un contacto telefónico con el oncólogo y el paciente^{27, 50, 57}. No se perdió durante el periodo de seguimiento del estudio a ningún paciente y los fallecimientos estuvieron en relación con la enfermedad.

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

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

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

III.2.2.- METODOLOGÍA ESTADÍSTICA

III.2.2.1.- Parámetros analizados. Codificación de datos

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 92 variables. Se realizó una ficha en soporte informático en la se recogen datos básicos del paciente, datos clínicos y analíticos que posteriormente evaluaremos, etc. y que se encuentran reunidas bajo diez apartados fundamentales:

- A. DATOS DE FILIACIÓN/COMORBILIDAD DEL PACIENTE**
- B. DATOS DEL CÁNCER COLORRECTAL INICIAL**
- C. QT ADYUVANTE/POSTCOLECTOMÍA**
- D. DATOS DEL DIAGNÓSTICO DE LAS METÁSTASIS HEPÁTICAS**
- E. QT NEOADYUVANTE/PREHEPATECTOMÍA**
- F. DATOS DE LA RESECCIÓN HEPÁTICA I**
- G. DATOS DE LA RESECCIÓN HEPÁTICA II**
- H. QT ADYUVANTE/POSTHEPATECTOMÍA**
- I. DATOS CLÍNICOS DE AFECTACIÓN EXTRAHEPÁTICA**
- J. DATOS DEL SEGUIMIENTO POSTOPERATORIO**
- K. DATOS ANÁLISIS HISTOLÓGICO DE LA ENFERMEDAD HEPÁTICA**
- L. DATOS ANÁLISIS INMUNOHISTOQUÍMICO DE LA ENFERMEDAD HEPÁTICA**

Para facilitar el manejo práctico de la ficha de recogida de datos, se crearon dos tipos de soportes, el soporte papel y el informático (Base de datos Microsoft® Office Excel 2003 para Windows XP® número ID del producto: 73961-640-7472555-57368 y Microsoft® Office Excel 2008 para Mac® número ID del producto: 92726-496-0000007-12558).

III.2.2.2.- Protocolo estadístico

La recogida de datos ha sido metódica y exhaustiva, constituyendo una ficha de recogida de datos que se expone a continuación. Esta ficha tabula 92 variables que se van a estudiar, según los parámetros recogidos en los distintos tipos de celdas.

A. DATOS DE FILIACIÓN/COMORBILIDAD DEL PACIENTE

- 1. NHC**
- 2. Sexo**
 - *Mujer: 0*
 - *Hombre: 1*
- 3. Fecha de la Hepatectomía**
- 4. Fecha de Nacimiento**
- 5. Edad (años hasta la fecha de la hepatectomía)**
- 6. Riesgo ASA***
 - *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. Número de nódulos linfáticos resecaados**
- 4. Número de nódulos linfáticos resecaados metastatizados**
- 5. Localización tumor colorrectal**
 - *Derecho: 0*
 - *Transverso: 1*
 - *Izquierdo incluyendo sigma: 2*
 - *Recto: 3*

* Riesgo anestésico ASA según Keats AS²²⁸.

** 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. QT ADYUVANTE/POSTCOLECTOMÍA

- 1. QT adyuvante postcolectomía***
 - *No: 0*
 - *Sí: 1*

- 2. Número de ciclos**

- 3. Capecitabina ó 5-Fluorouracilo/Acido folínico (5-FU/AF)**
 - *No: 0*
 - *Sí: 1*

- 4. Oxaliplatino**
 - *No: 0*
 - *Sí: 1*

- 5. Irinotecan**
 - *No: 0*
 - *Sí: 1*

- 6. Otros (Bevazucimab, Cetuximab, Panitumumab)**
 - *No: 0*
 - *Sí: 1*

* La QT adyuvante postcolectomía hace referencia al tratamiento complementario tras la resección del CCR sin MHCCR en ese momento, siempre en referencia a las MHCCR metacrónicas. En caso de que las MHCCR sean sincrónicas se asumirá que la QT empleada será neoadyuvante a la resección de las mismas, excepto en aquellos casos en los que se realiza cirugía secuencial inversa MHCCR/CCR (reverse approach), en cuyo caso la QT postcolectomía aplicada será adyuvante a la resección de las MHCCR.

D. 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*

5. TC abdominal

- No: 0*
- Sí: 1*

6. TC torácico

- No: 0*
- Sí: 1*

7. RM

- No: 0*
- Sí: 1*

8. PET/PET-TC

- No: 0*
- Sí: 1*

*Al igual que para muchos autores, la QT neoadyuvante se aplica en nuestro centro para el tratamiento de aquellas lesiones irresecables de inicio^{58, 59, 61, 94, 95, 229-234}.

E. QT NEOADYUVANTE/PREHEPATECTOMÍA

- 1. QT neoadyuvante prehepatectomía**
 - *No: 0*
 - *Sí: 1*

- 2. Número de ciclos**

- 3. Capecitabina ó 5-Fluorouracilo/Acido folínico (5-FU/AF)**
 - *No: 0*
 - *Sí: 1*

- 4. Oxaliplatino**
 - *No: 0*
 - *Sí: 1*

- 5. Irinotecan**
 - *No: 0*
 - *Sí: 1*

- 6. Otros (Bevazucimab, Cetuximab, Panitumumab)**
 - *No: 0*
 - *Sí: 1*

- 7. Resultado final***
 - *Respuesta completa: 0*
 - *Respuesta parcial: 1*
 - *No cambios: 2*
 - *Progresión tumoral: 3*

*Desde 2004, la respuesta radiológica a la QT se ha evaluado de acuerdo a los criterios RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumours) empleados por Therasse P et al^{169, 170} y Eisenhauer EA et al¹⁷⁵. Sin embargo, desde 2012 estamos empleando los criterios definidos por Chun et al¹⁷⁴ que comparan la respuesta morfológica con la patológica. La respuesta radiológica a la QT se determinó por TC o/y RM o/y PET-TC, evaluada mediante un equipo multidisciplinar en un comité semanal de tumores, cada 3-6 ciclos de tratamiento quimioterápico.

F. DATOS DE LA RESECCIÓN HEPÁTICA I

1. Fecha de la colectomía del cáncer colorrectal (CCR)
2. Fecha del diagnóstico de las metástasis hepáticas (MH)*
3. Fecha de la hepatectomía
4. Recidiva hepática
 - No: 0
 - Sí: 1
5. Fecha del diagnóstico de MH de la recidiva hepática/último seguimiento
6. Rehepatectomía
 - No: 0
 - Sí: 1
7. Número de rehepatectomías
8. Fecha de la rehepatectomía
9. Meses desde la colectomía/diagnóstico de las MH de la primera hepatectomía
10. Meses desde la hepatectomía/diagnóstico de las MH de la recidiva hepática
11. CEA preoperatorio (ng/ml)
12. Transfusión de sangre
 - No: 0
 - Sí: 1
13. Unidades de transfusión de sangre
14. Número de segmentos resecados**

*Consideramos fecha del diagnóstico de las metástasis hepáticas (tanto para las primeras o/y únicas hepatectomías, como para las rehepatectomías) a la fecha de realización de la TC toracoabdominopélvica según protocolo seguimiento postoperatorio (metástasis metacrónicas) que actualmente se aplica en la clínica diaria a todos los pacientes intervenidos de CCR o a la fecha de realización de la TC toracoabdominopélvica del diagnóstico del CCR o a la fecha de la propia intervención quirúrgica del CCR (metástasis sincrónicas).

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

G. DATOS DE LA RESECCIÓN HEPÁTICA II

1. MHCCR METACRÓNICAS

- One Stage Hepatectomy MHCCR
 - *No: 0*
 - *Sí: 1*

- Two Stage Hepatectomy (incluida PVE/PVL/In Situ Splitting/RF)
 - *No: 0*
 - *Sí: 1*

2. MHCCR SINCRÓNICAS

- Two Stage Resection o Cirugía Secuencial CCR/MHCCR
 - *No: 0*
 - *Sí: 1*

- One Stage Resection o Cirugía Combinada CCR/MHCCR
 - *No: 0*
 - *Sí: 1*

- One Stage Resection o Cirugía Combinada CCR/MHCCR asociada a Two Stage Hepatectomy (incluida PVE/PVL/In Situ Splitting/RF)
 - *No: 0*
 - *Sí: 1*

- Reverse Approach o Cirugía Secuencial Inversa MHCCR/CCR
 - *No: 0*
 - *Sí: 1*

- Reverse Approach o Cirugía Secuencial Inversa MHCCR/CCR asociada a Two Stage Hepatectomy (incluida PVE/PVL/In Situ Splitting/RF)
 - *No: 0*
 - *Sí: 1*

3. Tratamiento local adicional (RF)

- *No: 0*
- *Sí: 1*
 - *Número de metástasis tratadas*
 - *Máximo tamaño de las metástasis (mm.)*

H. QT ADYUVANTE/POSTHEPATECTOMÍA

- 1. QT adyuvante posthepatectomía**
 - *No: 0*
 - *Sí: 1*

- 2. Número de ciclos**

- 3. Capecitabina ó 5-Fluorouracilo/Acido folínico (5-FU/AF)**
 - *No: 0*
 - *Sí: 1*

- 4. Oxaliplatino**
 - *No: 0*
 - *Sí: 1*

- 5. Irinotecan**
 - *No: 0*
 - *Sí: 1*

- 6. Otros (Bevazucimab, Cetuximab, Panitumumab)**
 - *No: 0*
 - *Sí: 1*

I. DATOS CLÍNICOS DE AFECTACIÓN EXTRAHEPÁTICA*

1. Recidiva sistémica

- *No: 0*
- *Sí: 1*

2. Concomitancia con las MH**

- *No: 0*
- *Sí: 1*

3. Localización de las metástasis extrahepáticas/recidiva sistémica

- *Pulmón: 0*
- *Peritoneo: 1*
- *Ovario: 2*
- *Ósea: 3*
- *Cerebro: 4*
- *Recurrencia colorrectal: 5*

4. Fecha del diagnóstico metástasis extrahepáticas/recidiva sistémica

5. Meses desde la 1ª hepatectomía/diagnóstico metástasis extrahepáticas

6. Resección de las metástasis extrahepáticas/recidiva sistémica

- *No: 0*
- *Sí: 1*

7. Fecha resección de las metástasis extrahepáticas/recidiva sistémica

* Incluye tanto la enfermedad extrahepática detectada preoperatoriamente a través de pruebas de imagen, como la detectada de forma intraoperatoria, que no había sido diagnosticada previamente²⁵⁵⁻²⁹¹.

** La concomitancia con las MH hace referencia a la sincronidad con las MH de la primera (y casi siempre única) hepatectomía²⁹²⁻³²³.

J. DATOS DEL SEGUIMIENTO POSTOPERATORIO

1. **Complicaciones postoperatorias***
 - No: 0
 - Menores: 1
 - Mayores: 2
2. **Radiología intervencionista/Reintervención quirúrgica**
 - No: 0
 - Radiología intervencionista: 1
 - Reintervención quirúrgica: 2
3. **Mortalidad postoperatoria**
 - No: 0
 - Sí: 1
4. **Estancia media (días)**
5. **Nueva recidiva hepática no operada**
 - No: 0
 - Sí: 1
6. **Fecha diagnóstico nueva recidiva hepática no operada**
7. **Fecha última consulta****
8. **Supervivencia*****
 - No: 0
 - Sí: 1
9. **Fecha del “exitus”**
10. **Supervivencia libre de enfermedad o SLE (Disease Free Survival-DFS)******
 - No: 0
 - Sí: 1

* Consideramos complicaciones postoperatorias a aquellas acontecidas durante los 90 días siguientes a la realización de la primera hepatectomía^{68, 224, 307, 312, 313, 323-328} y definidas por la *Clasificación de Clavien y Dindo* en 2004³²⁹ y 2009³³⁰. Hemos considerado como complicaciones “mayores” (grados III, IV y V de la *Clasificación de Clavien y Dindo*), a la insuficiencia hepática, sangrado postoperatorio y a la fístula biliar/absceso intraabdominal, requiriesen o no intervencionismo radiológico o/y quirúrgico; y como complicaciones “menores” (grados I y II de la *Clasificación de Clavien y Dindo*), al síndrome febril (incluida FOD), infección de herida quirúrgica, neumonía nosocomial e ileo postoperatorio, que no requirieron intervencionismo radiológico ni quirúrgico. Desde 2011, hemos empleado los criterios de Rahbari et al^{331, 332} para definir la insuficiencia hepática³³¹ y la hemorragia postoperatoria³³² y los criterios de Koch et al³³³ para la fístula biliar postoperatoria. Sin embargo, en años anteriores nos basamos en las clasificaciones de Balzan et al³³⁴ para la insuficiencia hepática, la clasificación de Dindo et al³²⁹ para la hemorragia postoperatoria y la clasificación de Bruce et al³³⁵ para la fístula biliar postoperatoria.

** Consideramos fecha de la última consulta a la cual se citó en consultas externas a los pacientes de los que no se tuvo noticia de su fallecimiento. Cuando esto no fue posible, se contactó personalmente y se localizó telefónicamente al paciente o la familia. De una forma u otra se obtuvo información de la supervivencia de la totalidad de los pacientes del estudio.

*** La supervivencia se definió desde la fecha de la cirugía hepática hasta la de la última revisión clínica en consulta o el fallecimiento^{2-48, 53-57, 68, 78, 137-142, 144-158, 225-227, 302-323, 336-358}. Dado que no falleció ningún paciente en el postoperatorio inmediato (90 días siguientes a la primera hepatectomía^{68, 224, 307, 313, 323-328}), no ha habido ninguna exclusión del análisis estadístico en cuanto a supervivencia global y libre de enfermedad, a diferencia de otros autores^{37, 56}.

**** El índice de supervivencia libre de enfermedad se objetivó desde la fecha de la cirugía hepática, hasta la de la última revisión clínica en consulta en la cual el paciente no presentaba recidiva hepática o/y extrahepática, enfermedad residual o progresión de la enfermedad a ningún nivel, todo ello en base a los resultados de la última prueba de imagen (TC, ECO, etc.) o/y analítica (marcadores tumorales, etc.). Para analizar la supervivencia libre de enfermedad por factores (recurrencia hepática o/y extrahepática), se ha tomado como referencia la primera hepatectomía, y se han considerado como pacientes no libres de enfermedad, a todos los pacientes que fueron diagnosticados de recidiva hepática o extrahepática y que permanecieran vivos en el momento de corte final del estudio^{2-48, 53-57, 68, 78, 137-142, 144-158, 220, 223-227, 302-323, 326, 327, 336-392}.

K. DATOS ANÁLISIS HISTOLÓGICO DE LA ENFERMEDAD HEPÁTICA*

1. **Número de metástasis reseçadas**
2. **Máximo tamaño de las metástasis (mm.)**
3. **Mínimo margen de resección tumoral (mm.)**
4. **Resección R0/R1****
 - R0: 0
 - R1: 1
5. **Presencia de microsateletosis en parénquima adyacente**
 - No: 0
 - Sí: 1
6. **Características del margen tumoral**
 - *Infiltrante*: 1
 - *Expansivo*: 2
7. **Grado de diferenciación tumoral**
 - *Bien diferenciado*: 1
 - *Medianamente diferenciado*: 2
 - *Poco diferenciado*: 3
 - *Indiferenciado*: 4
8. **Grado Nuclear**
9. **Número de mitosis/mm.²**
10. **Presencia de necrosis tumoral (%)**
11. **Presencia de fibrosis tumoral (%)**
12. **Presencia de celularidad viable tumoral (%)**
13. **Presencia de pseudocápsula fibrosa**
 - No: 0
 - Sí: 1
14. **Patrón crecimiento peritumoral**
 - *No hipóxico-No Angiogénico*: 0
 - *Sí hipóxico- Sí Angiogénico*: 1
15. **Casquete tumoral (mm.)**

*En consonancia con diferentes autores como Poultsides et al¹⁸⁷, los datos del análisis histológico de la enfermedad hepática son referentes a la pieza quirúrgica obtenida tras realizar la primera hepatectomía no a la/s rehepatectomía/s.

** Postoperatoriamente todas las piezas de las hepatectomías pasan por un estudio histológico convencional^{25, 56, 138, 140, 195, 393, 394}. La resección hepática 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.

L. DATOS ANÁLISIS IMMUNOHISTOQUÍMICO DE LA ENFERMEDAD HEPÁTICA*

1. p53 (p53 Protein, code IS616, Clone DO-7, Ready-to-Use, FLEX, for Dako® Autostainer Instruments, Dako®)

- *p53 < 10%: 0*
- *p53 ≥ 10%: 1*

2. Ki-67 (Ki-67 Antigen, code IS626, Clone MIB-1, Ready-to-Use, FLEX, for Dako® Autostainer Instruments, Dako®)

- *Ki-67 < 10%: 0*
- *Ki-67 ≥ 10%: 1*

3. Marcador stem cell CD133_{membrana} (CD133, SC-130127, CD133 (32AT1672), Santa Cruz Biotechnology®, Inc.)

- *Negativo: 0*
- *Positivo: 1*

4. Marcador stem cell CD44_{membrana} (CD44, EpCAM^{high}-CD44⁺, Santa Cruz Biotechnology®, Inc.)

- *Negativo: 0*
- *Positivo: 1*

5. Marcador stem cell CD166_{membrana} (CD166, 35264, CD166 LYO 1 ml (mililitre) EpCAM^{high}-CD166⁺, A. Menarini Diagnostics®)

- *Negativo: 0*
- *Positivo: 1*

*En consonancia con diferentes autores como Poultsides et al¹⁸⁷, los datos del análisis histológico de la enfermedad hepática son referentes a la pieza quirúrgica obtenida tras realizar la primera hepatectomía no a la/s rehepatectomía/s.

Todos los datos del análisis histológico e inmunohistoquímico de la enfermedad hepática, han sido referentes a la pieza quirúrgica obtenida tras realizar la primera hepatectomía^{186, 187}.

El análisis histológico convencional^{56, 195} se ha realizado mediante fijación en parafina del tejido con paraformaldehído (PFA) al 4% durante al menos 24 horas y posterior tinción con hematoxilina eosina^{13, 173, 178, 183, 187, 189, 190, 216, 218, 219}. Hemos realizado cortes desde el centro hasta la periferia de la lesión con un grosor de 5 mm. en la/s MH^{173, 178, 183, 184, 186, 189, 190}, seleccionando cortes de todas las áreas macroscópicamente significativas. Si en la pieza quirúrgica obtenida tras realizar la hepatectomía en un paciente, existían más de una MH, se procedió al análisis histológico e inmunohistoquímico, una por una, de todas las MHCCR presentes¹⁷³. Hemos empleado un microscopio óptico convencional multilente Carl Zeiss Axioskop 40[®] (×25, 40, ×100, ×400 y ×1000 aumentos)¹⁹⁵.

Tanto el **número** como el **tamaño de las MHCCR** son parámetros definidos clásicamente en el estudio anatomopatológico en la mayoría de las series^{4, 5, 9-12, 15, 16, 18, 28, 30, 32, 35, 38, 40, 41, 43, 45, 47, 48, 50, 52-54, 56, 58, 73, 79, 144, 145, 147-153, 155-158, 195}.

La descripción del **mínimo margen de resección** respecto del borde de avance tumoral medido en milímetros, es una constante dentro del estudio histológico de la literatura actual^{3, 8-10, 12, 25, 29, 43, 47, 50, 53, 56-66, 133, 136-142, 183, 195, 377, 394-398}.

La **resección R1** la hemos definido como aquella en la que se mostraba presencia microscópica de tumor en el estudio histológico con una distancia libre o con un margen de resección <1 mm.¹⁹⁵, en base a la clasificación ya comentada anteriormente y seguida por numerosos autores^{25, 56, 138, 140, 173, 183, 393, 394}. No fueron incluidos en nuestro estudio pacientes con resecciones R2 (resecciones hepáticas con márgenes macroscópicamente afectados).

Para la detección de los **microsatélites** en el parénquima adyacente, en nuestra serie empleamos múltiples cortes en la periferia de la lesión principal^{13, 195}, considerando microsatélites a todo foco neoplásico situado a más de 5 mm. del borde de avance tumoral y exigimos que la lesión principal no tenga continuidad con el microsatélite^{56, 195, 398-400}. En presencia de lesiones microsatélite, para calcular la distancia libre de tumor, tomamos como punto inicial el límite de la lesión satélite^{56, 195, 398-400}.

Las características del margen tumoral¹³ en cuanto a su **patrón de crecimiento expansivo o infiltrante**, ya ha sido estudiado por nuestro grupo anteriormente¹⁹⁵.

Basándonos en el axioma¹⁹⁵: “...a mayor diámetro nuclear, mayor número de aberraciones cromosómicas...”, el **grado nuclear** hace referencia al número de veces que es mayor el núcleo celular de la célula neoplásica respecto al núcleo del linfocito peritumoral, célula de referencia tomada arbitrariamente por su sencilla medida (7 micras)¹⁹⁵. Nosotros hemos usado un grado nuclear ≥ 3 en base a la literatura actual revisada¹⁹⁵.

Tanto el grado nuclear como el **grado de diferenciación tumoral**, hacen referencia a la anaplasia e indiferenciación celular¹⁹⁵, por lo que también la hemos recogido en nuestro análisis. Bien diferenciado: cuando el tumor forma >90% de glándulas; Medianamente diferenciado: cuando el tumor forma entre el 50% y el 90% de glándulas; Poco diferenciado: cuando el tumor forma <50% de glándulas; Indiferenciado: cuando el tumor no forma glándulas.

La forma de cuantificar la actividad celular tumoral en las MHCCR es reflejar en nuestro estudio histológico el **nº mitosis/mm.²**¹⁹⁵. Hemos usado un nº mitosis/mm.² ≥ 10 en base a los datos ya publicados por nuestro grupo¹⁹⁵.

Para estudiar la eficacia de la QT, hemos valorado la respuesta histológica en base al porcentaje de **fibrosis** y de **células viables residuales tumorales** de igual modo a como realizó el grupo de Rubbia-Brandt et al¹⁷⁸. También hemos determinado el porcentaje de **necrosis tumoral**. Según lo definido por otros grupos de trabajo^{178, 183, 187}, la proporción de tumor viable en la MHCCR ha sido calculada como una suma semicuantitativa^{173, 219} de proporciones (porcentajes respecto del 100% del área o de la superficie de la MHCCR). La suma proporcional de necrosis, fibrosis y de células viables tumorales dará como resultado ese 100%. Para la necrosis hemos empleado el punto de corte del 50% que ha sido usado también por el grupo de Rubbia-Brandt et al¹⁷⁸. Para la fibrosis el punto de corte ha sido el 40% empleado por Poultides et al¹⁸⁷. Para la presencia de celularidad tumoral viable el punto de corte ha sido el 10%, que es el mismo empleado por Chan et al¹⁸⁴ para valorar el grado de respuesta patológica (PRG-Pathological Response Grade)¹⁸⁴. Cuando el pacientes presentaban más de una MH, al igual que para otros autores¹⁷⁸, la respuesta histológica a la neoadyuvancia determinada por nuestro patólogo (en base al porcentaje de necrosis, fibrosis y de células viables tumorales), fue equivalente y homogénea en la mayoría de las MHCCR de un mismo paciente.

También hemos querido investigar si la presencia de **pseudocápsula fibrosa peritumoral**⁴⁰¹ ha influido o no en la supervivencia y/o recurrencia de nuestros pacientes, con el objeto de completar los resultados preliminares publicados recientemente por nuestro grupo¹⁹⁵. Hemos considerado la existencia de una pseudocápsula fibrosa en base al estudio de Lunevicius et al⁴⁰¹ que considera a las MHCCR como encapsuladas si existe una reacción fibrosa con un espesor regular igual o mayor a 0.5 mm en todo el contorno de la MH.

Patrón crecimiento peritumoral hemos diferenciado entre un patrón hipóxico y otro no hipóxico^{216-218, 402}. La hipoxia tumoral se considera un factor pronóstico de recidiva precoz en el siendo característica de muchos tumores sólidos localmente avanzados⁴⁰³⁻⁴⁰⁷ incluido el CCR²¹⁶ y las MHCCR²¹⁸. La hipoxia y la angiogénesis se muestran asociados a una mayor agresividad biológica tumoral, resistencia al tratamiento y un peor pronóstico^{173, 218, 408}.

El término **Tumor Normal Interface (TNI)** está basado en el hecho de que el mayor número de células viables residuales se encuentra en la periferia del tumoral y hace referencia al máximo espesor de la periferia tumoral en el cual existe el mayor número de células viables residuales tras la administración de QT neoadyuvante^{173, 219}. Nosotros hemos denominado a este nuevo parámetro histológico con un término equivalente, el **casquete tumoral**. Hemos definido el casquete tumoral-TNI, como la mayor distancia, en milímetros, entre la zona central necrótica de la MH y el borde de la misma con interfase de hígado sano, en la cual tras realizar múltiples cortes se evidenció la presencia de células tumorales viables^{173, 219}. El valor que hemos empleado ha sido empleado por otros autores como Maru et al¹⁷³.

En cuanto al análisis inmunohistoquímico, lo hemos realizado mediante la técnica tissue microarray (TMA o microarrays de tejidos)^{195, 216-218, 409-411}, que permite estudiar simultáneamente diferentes marcadores inmunohistoquímicos (moleculares) en un acto único con una estandarización del proceso y un ahorro en términos temporales y económicos^{195, 412}. Mediante esta técnica, hemos estudiado la expresión inmunohistoquímica de los marcadores tumorales definidos previamente^{195, 410}.

Un microarray está formado por numerosos puntos, cada uno de los cuales representa fragmentos tumorales de un paciente. Mediante un aparato específicamente diseñado para este proceso (Beecham Instruments Tissue Arrayer[®])^{195, 410, 411} que se acopla a diferentes agujas, se transfieren cilindros de tejido procedentes de áreas morfológicamente representativas de diversos bloques de tejido “donantes”, a un único bloque de parafina “receptor”. El TMA puede contener, desde decenas hasta cientos de cilindros, dependiendo del diámetro de las agujas utilizadas para su obtención^{195, 410, 411}. Estos cilindros se encuentran cuidadosamente ordenados en filas y columnas que permiten su localización¹⁹⁵.

Nosotros, hemos realizado 3 microarrays de tejidos que se han compuesto de 60 a 90 fragmentos tumorales seleccionados previamente de cada paciente¹⁹⁵. Estos fragmentos, corresponden a las zonas más infiltrantes y representativas del tumor. De cada paciente, hemos incluido al menos, dos fragmentos tumorales, todos ellos, de 1.5 mm. de diámetro¹⁹⁵. Mediante la TMA, hemos estudiado los tumores de 60 en 60, en vez de uno en uno¹⁹⁵.

Hemos empleado la técnica de tinción inmunohistoquímica mediante el método indirecto¹⁹⁵. En él, el anticuerpo específico contra la sustancia que se quiere detectar (en nuestro caso, proteínas), está marcado con partículas detectables al microscopio óptico¹⁹⁵. El protocolo estandar del método inmunohistoquímico indirecto, que hemos realizado, consiste en los pasos siguientes¹⁹⁵:

- 1.- Fijación del tejido o las células con paraformaldehído (PFA) al 4% durante unas horas.
- 2.- Crioprotección del tejido en sacarosa al 30% en tampón fosfato (PB) 0.1M a 4°C toda la noche (este paso sólo se realizará en el caso de secciones de criostato).
- 3.- Secciones de 10 micras de grosor.

4.- Inmunoreacción: Para eliminar la actividad de las peroxidases endógenas, el tejido se preincuba en una solución de 0.3% H₂O₂ en metanol durante 20 minutos (este paso no es necesario en el caso de técnicas de inmunofluorescencia)*.

Se ha realizado la revisión de las muestras de nuestros pacientes, con técnicas de tinción de hematoxilina eosina¹⁹⁵ y correlativamente, se han identificado en el núcleo (p-53 y Ki-67)¹⁹⁵ y en la tinción de la membrana celular (CD44, CD133 y CD166)¹⁹⁵, la tinción significativa de cada uno de los marcadores definidos en nuestro estudio:

p53 Protein, code IS616, Clone DO-7, Ready-to-Use, FLEX, for Dako[®] Autostainer Instruments, Dako[®].

Ki-67 Antigen, code IS626, Clone MIB-1, Ready-to-Use, FLEX, for Dako[®] Autostainer Instruments, Dako[®].

CD133, SC-130127, CD133 (32AT1672), Santa Cruz Biotechnology[®], Inc.

CD44, EpCAM^{high}-CD44⁺, Santa Cruz Biotechnology[®], Inc.

CD166, 35264, CD166 LYO 1 ml (mililitre) EpCAM^{high}-CD166⁺, A. Menarini Diagnostics[®].

Se han identificado en el núcleo (p-53 y Ki-67) con un valor umbral de corte del 10%¹⁹⁵, en el citoplasma (CD166) y en la tinción de la membrana celular (CD44, CD133 y CD166), la tinción significativa de cada uno de los marcadores stem cell con valor umbral de corte >15%¹⁹⁵.

Hemos empleado el Sistema DAKO^{®***186, 195, 216-218} automatizado de tinción, que nos permite un control objetivo de la técnica, evitando variaciones aleatorias^{***}.

* a) Lavar 2 veces, 10 min., en tampón fosfato salino (PBS) 0.1M a pH 7.4 conteniendo 0.25% Triton (PBST); b) Preincubar durante 30 min. con PBST conteniendo 1% de suero de albumina bovina (BSA), a fin de reducir el marcaje inespecífico; c) Incubar durante una noche a 4°C con el anticuerpo primario específico contra la sustancia que queremos detectar (los anticuerpos siempre se diluirán en la solución PBST-BSA); d) Lavar las secciones con PBST 2 veces, 10min.; e) Lavar 2 veces, 10 min., con PBS; f) Incubar las secciones durante 1 hora a temperatura ambiente; g) Lavar 1 vez, 10min., con tampón Tris-HCl 0.1M pH 7.2; h) Incubar las secciones en una solución de 3,3'-diaminobezidina tetrahydrochloride (DAB) al 0.05% en tampón Tris-HCl conteniendo 0.025% de H₂O₂ durante 5 a 10 min. La duración de las incubaciones y lavados dependerá del grosor del corte entre otros factores.

** El Sistema Dako automatizado de tinción empleado ha sido el DakoCytomation Autostainer Plus[®]. El microscopio óptico empleado ha sido el Carl Zeiss Axioskop 40[®].

*** Hemos buscado la concentración/dilución de entrada óptima para cada marcador de célula madre (anticuerpo), evitando así la sobretinción o la infratinción, con un pH predeterminado para realizar el “desenmascaramiento” del antígeno. Para el CD133 una dilución 1:10 a pH 9, para el CD44 una dilución 1:60 a pH 6, y finalmente, para el CD166 una dilución 1:60 a pH 6.

La proteína **p53** es el controlador del ciclo celular por excelencia y se encarga fundamentalmente de que ninguna célula con alteraciones importantes en su DNA complete el ciclo celular^{72, 79, 192-195}. Tiene un papel transcendental dentro de la carcinogénesis del cáncer de colon, especialmente en los carcinomas ligados a la vía supresora, la más importante desde el punto de vista cuantitativo¹⁹⁵. Generalmente se detecta p53+ cuando la p53 es anormal y permite que las células alteradas genéticamente (tumorales), eviten la apoptosis o muerte celular¹⁹⁵.

El **Ki-67** es un anticuerpo monoclonal contra un antígeno nuclear que marca todas las células que están dentro del ciclo celular activo (fuera de la fase G₀), no sólo las que se encuentran en mitosis¹⁹⁵. Su expresión esta directamente relacionada con la capacidad de crecimiento del tumor^{72, 195, 196}. De forma cuantitativa, expresa el índice de proliferación celular en determinados tipos de tumores como el adenocarcinoma colorrectal^{72, 195, 196, 218}.

El antígeno de superficie **CD133**, es una glicoproteína de la membrana celular, considerado un marcador de superficie celular expresado en células inmaduras hematopoyéticas pero no en células maduras sanguíneas. Además, el CD133 ha demostrado ser un marcador para células progenitoras neuronales inmaduras. Es reconocido por dos anticuerpos, el CD133/1 o AC133 (que es el que hemos utilizado nosotros)¹⁹⁵ y el CD133/2 (AC141). Las células CD133+ en el CCR, son marcadores útiles para la detección de células madre (stem cells)^{72, 195, 197-201}.

El **CD44**, se considera un marcador de membrana celular o molécula de adhesión de células epiteliales (EpCAM). Su fenotipo EpCAM^{high}-CD44⁺, está estableciéndose como un buen marcador de células madre de la mucosa del colon humano en determinadas series^{72, 195, 197-201}.

El **CD166**, se considera un marcador tanto de membrana celular o molécula de adhesión de células epiteliales (EpCAM), como citoplasmático. Es un marcador de stem cells mesenquimales cuya función en la génesis del cáncer no está del todo clara^{72, 195, 197-201}. Su fenotipo EpCAM^{high}-CD166⁺ sumado al EpCAM^{high}-CD44⁺, se está empezando a considerar como un marcador adicional de células madre de la mucosa del colon humano^{72, 195, 197-201}.

III.2.2.3.- Programa estadístico

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®*.

III.2.2.4.- Estudio Estadístico⁴¹³

Los resultados se han analizado estadísticamente para estudiar la significación de todos y cada uno de los datos obtenidos y obtener conclusiones con un alto grado de fiabilidad. Asimismo, durante el proceso de recogida de datos, se ha empleado una cuidadosa técnica metodológica para reducir al mínimo los posibles errores, que pueden influir alterando el grado de confianza de los resultados.

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 variable⁴¹³.

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 Biomédicas⁴¹³ 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 $p < 0.05$ ⁴¹³.

Hemos calculado el tamaño muestral necesario para probar nuestras hipótesis de trabajo, admitiendo un riesgo α del 0.05 y un riesgo β del 0.10, tanto para los test de comparación de medias como de proporciones, rebasando nuestra casuística el número requerido⁴¹³.

La redacción y confección de la presente tesis se ha realizado siguiendo las recomendaciones del Consejo de Editores de Biología⁴¹⁴.

*Statistical Package for the Social Sciences® (*SPSS*®) versión 15.0 (Octubre 2007) para Windows XP® (2008 SPSS Inc®. Headquarters, 233 S. Wacker Drive, 11th floor. Chicago, Illinois 60606. Copyright 1995, 1996, 1997, 1998, 1999, 2000, 2001, 2002, 2003, 2004, 2005, 2006, 2007, 2008 SPSS Inc. All Rights Reserved) con licencia de uso 3736243792.

III.2.2.4.1.- Estadística Descriptiva: Síntesis de datos y Presentación de los mismos⁴¹³

Dentro de la estadística básica hemos procedido en primer lugar a la descripción de las variables, diferenciando las cuantitativas de las cualitativas⁴¹³.

III.2.2.4.1.1.- Variables cuantitativas

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%⁴¹³. Para emplear una u otra (media [**X**] o mediana [**Me**]) hemos valorando la distribución de dicha variable con respecto a la “normal” mediante la prueba de Kolgomorov-Smirnov⁴¹³. 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**].

III.2.2.4.1.2.- Variables cualitativas

Para las variables cualitativas, se han calculado sus valores absolutos de frecuencias, así como sus porcentajes⁴¹³.

Una vez obtenidos los datos es preciso mostrarlos de una forma ordenada y comprensible. La forma más intuitiva es colocarlos en una tabla, donde se muestran las variables, las categorías de cada variable y el número de eventos de cada categoría⁴¹³.

III.2.2.4.2.- Estadística Inferencial: Test de Contraste de Hipótesis⁴¹³

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 paramétricas⁴¹³.

Respecto a las variables cualitativas, las comparaciones han sido establecidas mediante la utilización del Test de Chi cuadrado⁴¹³.

III.2.2.4.2.1.- Técnicas Univariantes⁴¹³

III.2.2.4.2.1.1.- Variables cuantitativas

III.2.2.4.2.1.1.1.- Test paramétricos (Distribución Normal)*

a) *Test t de Student-Fisher para muestras independientes (no apareadas):*

Comparación de 2 medias **

b) *Análisis de la varianza (ANOVA):*

Comparación de más de 2 medias (*Test Fisher y Scheffé*)

III.2.2.4.2.1.1.2.- Test no paramétricos (Distribución No Normal):

a) *Test U de Mann-Whitney*

b) *Test de Kruskal-Wallis*

*Teóricamente, debemos utilizar este tipo de test cuando nuestras series o subgrupos tengan un tamaño muestral de $n > 30$, y se ajusten de este modo, a una distribución Gaussiana.

** Aplicaremos un test de una o dos colas, admitiendo que para $n > 30$, las medias de las muestras de n individuos están distribuidas normalmente alrededor de la verdadera media poblacional y el test "t" es riguroso para grandes muestras, permitiendo cierta elasticidad y pudiéndose aplicar en la mayoría de los casos, aunque la conformación a una curva normal sea sólo aproximada⁴¹³.

III.2.2.4.2.1.2.- Variables cualitativas *

a) Test Chi-cuadrado

b) F de Fisher

c) Tablas de contingencia (análisis de correspondencias)

III.2.2.4.2.2.- Técnicas Multivariantes^{413, 415}

a) Regresión de Cox (Comparación de Supervivencias)^{16, 28, 29, 44, 47, 50, 56, 57, 221, 224, 225, 312, 350, 357, 376}

b) Regresión Logística

Todas las variables con $p < 0.100$ ^{68, 306, 318, 327} en el análisis univariante, fueron incluidas en el análisis multivariante. Se realizaron 2 análisis multivariantes correspondientes a los factores pronósticos tanto de supervivencia actuarial como de supervivencia libre de enfermedad, seleccionando la razón de riesgo de cada categoría (*Hazard ratio* [HR]), su IC del 95% y su pvalor ($p < 0.05$).

Finalmente, hay que realizar una serie de puntualizaciones sobre el estudio estadístico.

Primero, debido a que en ocasiones los intervalos en variables cuantitativas agrupaban muy poca cantidad de casos, determinadas variables han sido transformadas en variables cualitativas, siguiendo a Kirby⁴¹³, formando intervalos, favoreciendo así la comparación con otras variables mediante el test de Chi cuadrado⁴¹³.

Segundo, se debe resaltar la importancia de tener en consideración una puntualización estadística, dado que, como se puede apreciar en la relación de pacientes incluidos en el estudio, todos los datos de las historias no siempre estaban completos, sobre todo aquellos de los pacientes intervenidos del CCR en otros centros hospitalarios y a los que se derivaban para control oncológico en dichos centros evitando desplazamientos innecesarios. Por este motivo, algunos de los aspectos analizados no se han estudiado sobre la totalidad de los pacientes, sino sólo sobre aquellos en los que constaban los datos⁴¹³.

* Con tamaños de muestreo pequeños $n < 200$, aplicaremos una corrección de continuidad (*Corrección de Yates*)⁴¹³.

III.2.2.4.3.- Curvas de Supervivencia o de Kaplan-Meier⁴¹⁶

El análisis de Kaplan-Meier⁴¹⁶ 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)⁴¹⁶.

Las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier son instrumentos muy útiles para el análisis del comportamiento temporal del tratamiento en estudio. Una vez que se tiene la tabla de vida con los intervalos, es fácil obtener la curva mediante los valores de la columna intervalo para el eje de las x , y los valores de supervivencia para el eje de las y ⁴¹⁶.

Es posible calcular el significado estadístico de la supervivencia y el método más común es el de logaritmo/rango. 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 periodo⁴¹⁶. La fórmula para calcularlo es compleja e implica álgebra matricial⁴¹⁷, no obstante, casi todos los paquetes estadísticos (incluido el que manejamos en la presente Tesis Doctoral, Statistical Package for the Social Sciences® -SPSS® versión 15.0 para Windows XP®*) incluyen esta función.

*Statistical Package for the Social Sciences® (SPSS®) versión 15.0 (Octubre 2007) para Windows XP® (2008 SPSS Inc®. Headquarters, 233 S. Wacker Drive, 11th floor. Chicago, Illinois 60606. Copyright 1995, 1996, 1997, 1998, 1999, 2000, 2001, 2002, 2003, 2004, 2005, 2006, 2007, 2008 SPSS Inc. All Rights Reserved) con licencia de uso 3736243792.

III.2.3.- METODOLOGÍA INFORMÁTICA

III.2.3.1.- Hardware

Para todos los trabajos informáticos se ha empleado un ordenador personal Hewlett-Packard Company Intel® Core™2 Duo CPU E8400, 2.99 GHz, 3.48 GB de RAM y un ordenador portátil MacBook Pro 7.1 Intel® Core™2 Duo Mac OS X 2.4 GHz, 4 GB de RAM.

III.2.3.2.- Software

III.2.3.2.1.- Texto

La transcripción del presente trabajo se ha realizado mediante el programa de tratamiento de textos Microsoft® Office Word 2003 para Windows XP® número ID del producto: 73961-640-7472555-57368 y Microsoft® Office Word 2008 para Mac® número ID del producto: 92726-496-0000007-12558.

III.2.3.2.2.- Estadística

El trabajo estadístico ha sido realizado con el programa estadístico Statistical Package for the Social Sciences® (*SPSS*®) versión 15.0 para Windows XP®*.

III.2.3.2.3.- Gráficos

Para su confección se ha utilizado el programa de representación gráfica y estadístico Statistical Package for the Social Sciences® (*SPSS*®) versión 15.0 para Windows XP®* y la base de datos Microsoft® Office Excel 2003 para Windows XP® número ID del producto: 73961-640-7472555-57368 y Microsoft® Office Excel 2008 para Mac® número ID del producto: 92726-496-0000007-12558.

*Statistical Package for the Social Sciences® (*SPSS*®) versión 15.0 (Octubre 2007) para Windows XP® (2008 SPSS Inc®. Headquarters, 233 S. Wacker Drive, 11th floor. Chicago, Illinois 60606. Copyright 1995, 1996, 1997, 1998, 1999, 2000, 2001, 2002, 2003, 2004, 2005, 2006, 2007, 2008 SPSS Inc. All Rights Reserved) con licencia de uso 3736243792.

IV. RESULTADOS

IV.1.- ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA

IV.1.1.- Factores pronósticos preoperatorios. Factores dependientes del paciente y del tumor primario CCR

		Casos, n (Me±RI)	Casos, n (%)
Factores dependientes del paciente			
Edad (años)		150 (64.1±10.6)*	
Sexo (n=150)			
	Hombre		89 (59.3%)
	Mujer		61 (40.7%)
Riesgo ASA (n=150)			
	ASA 1		0 (0%)
	ASA 2		108 (72%)
	ASA 3		42 (28%)
	ASA 4		0 (0%)
Factores dependientes del tumor primario CCR			
Localización (n=150)			
	Colon derecho		34 (22.7%)
	Colon transverso		11 (7.3%)
	Colon izquierdo-sigma		72 (48%)
	Recto		33 (22%)
T CCR (n=150)			
	T1		0 (0%)
	T2		16 (10.7%)
	T3		102 (68%)
	T4		32 (21.3%)
Afección ganglionar (n=150)			
	N0		38 (25.3%)
	N1		73 (48.7%)
	N2		39 (26%)
Estadaje tumoral (n=150)			
	Estadio I		7 (4.7%)
	Estadio II		21 (14%)
	Estadio III		57 (38%)
	Estadio IV		65 (43.3%)
QT adyuvante postcolectomía (n=150)			
	No		75 (50%)
	Sí		75 (50%)
Nº de ciclos		68 (8±3)	
5-FU/Fol (5-FU/AF) (n=68)			
	No		0 (0%)
	Sí		68 (100%)
Oxaliplatino (n=68)			
	No		12 (17.7%)
	Sí		56 (82.3%)
Irinotecan (n=68)			
	No		36 (52.9%)
	Sí		32 (47.1%)
Otros (n=68)			
	No		35 (51.5%)
	Sí		33 (48.5%)

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

Respecto a la distribución por edades y sexo, en nuestra serie (n=150), la edad media fue de 64.1 ± 10.6 años, el grupo de hombres representó un 59.3% (89/150) de los pacientes y el de mujeres un 40.7% (61/150).

En relación a la valoración del riesgo anestésico, un 72% (108/150) de los pacientes se clasificaron como ASA II y el 28% restante como ASA III (42/150). Ninguno de los pacientes de la serie fue clasificado como ASA I ó IV.

Si analizamos los factores dependientes del tumor primario, se observa que, con respecto a la localización del tumor primario de CCR, un 48% (72/150) de los casos correspondieron a colon izquierdo-sigma y un 22.7% y 22% colon derecho y recto respectivamente.

En relación con la clasificación TNM, podemos observar que un 68% (102/150) son T3, un 21.3% (32/150) son T4 y un 10.7% (16/150) son T2. La incidencia de T1 fue nula en nuestra serie. En cuanto a la afectación ganglionar, un 48.7% (73/150) de nuestros pacientes se clasificaron como N1 y el porcentaje de N0 y N2 fue del 25.3% y 26% respectivamente.

Respecto al estadiaje tumoral, el 81.3% (122/150), corresponden a estadios III y IV, mientras que un 18.7% (28/150) corresponden a estadios I y II.

Desde un punto de la QT adyuvante a la colectomía, la distribución fue idéntica, 50% (75/150) entre aquellos pacientes que recibieron y los que no. La mediana de ciclos de QT, en el grupo de pacientes que recibieron adyuvancia, fue de 8 ± 3 .

Respecto a los quimioterápicos administrados, el 100% (68/68) de los pacientes recibieron ciclos basados en 5-FU/AF, un 82.3% (56/68) recibieron además combinación con Oxaliplatino y un 47.1% (32/68) recibieron Irinotecan. Las terapias diana con anticuerpos monoclonales antiEGFR (Cetuximab-Erbitux[®] y Panitumumab-Vectibix[®]) y antiVGFR (Bevacizumab-Avastin[®]) se emplearon en el 48.5% de los pacientes (33/68).

IV.1.2.- Factores pronósticos preoperatorios. Factores dependientes de las metástasis hepáticas

		Casos, n (Me±RI)	Casos, n (%)
Factores preoperatorios dependientes de las MH			
Sincronicidad (n=150)			
	<i>No</i>		87 (58%)
	<i>Sí</i>		63 (42%)
Localización MH (n=150)			
	<i>Unilateral</i>		82 (54.7%)
	<i>Bilateral</i>		68 (45.3%)
CEA al diagnóstico (ng/ml)		150 (22.9±27.5)	
Resecabilidad inicial (n=150)			
	<i>No</i>		53 (35.3%)
	<i>Sí</i>		97 (64.7%)
TC abdominal (n=150)			
	<i>No</i>		0 (0%)
	<i>Sí</i>		150 (100%)
TC torácico (n=150)			
	<i>No</i>		0 (0%)
	<i>Sí</i>		150 (100%)
RM (n=150)			
	<i>No</i>		88 (58.7%)
	<i>Sí</i>		62 (41.3%)
PET (n=150)			
	<i>No</i>		83 (55.3%)
	<i>Sí</i>		67 (44.7%)
QT neoadyuvante prehepatectomía (n=150)			
	<i>No</i>		76 (50.7%)
	<i>Sí</i>		74 (49.3%)
Nº de ciclos		74 (8±3)	
5-FU/Fol (5-FU/AF) (n=74)			
	<i>No</i>		3 (4.1%)
	<i>Sí</i>		71 (95.9%)
Oxaliplatino (n=74)			
	<i>No</i>		7 (9.5%)
	<i>Sí</i>		67 (90.5%)
Irinotecan (n=74)			
	<i>No</i>		46 (62.2%)
	<i>Sí</i>		28 (37.8%)
Otros (n=74)			
	<i>No</i>		41 (55.4%)
	<i>Sí</i>		33 (44.6%)
Resultado final (n=74)			
	<i>Respuesta completa</i>		4 (2.7%)
	<i>Respuesta parcial</i>		59 (39.3%)
	<i>No cambios</i>		10 (6.7%)
	<i>Progresión tumoral</i>		1 (0.7%)

En el análisis de los factores dependientes de las metástasis hepáticas, se observa como en nuestra serie obtuvimos un 42% (63/150) de sincronidad, frente a un 58% (87/150) de lesiones metacrónicas.

La localización de las lesiones fue unilateral en el 54.7% (82/150) y bilateral en el 45.3% (68/150).

La mediana del valor del CEA al diagnóstico fue de 150 ng/ml (22.9 ± 27.5).

La resecabilidad inicial de las MH en nuestra serie fue de un 64.7% (97/150).

Respecto a las pruebas de imagen, se realizó TC toraco-abdominal al 100% de los pacientes, mientras que la RM hepática se llevó a cabo en el 41.3% (62/150) y el PET-TC en el 44.7% (67/150).

La QT neoadyuvante a la hepatectomía se administró en un un 49.3% (74/150) de los pacientes de nuestra serie. Entre los pacientes a los que se administró QT neoadyuvante, obtuvieron respuesta parcial o completa un 85.1% (63/74), de los que en un 93.7% (59/63) de los casos, la respuesta fue parcial. En un 6.7% (10/74) no se observaron cambios y en un solo caso, 0.7%, hubo progresión tumoral.

De los 74 pacientes que recibieron neoadyuvancia, la mediana de ciclos fue de 8 ± 3 .

Los ciclos basados en 5-FU/AF se administraron al 95.9% (71/74) de los pacientes, los combinados a Oxaliplatino al 90.5% (67/74), y el Irinotecán al 37.8% (28/74). La neoadyuvancia basada en agentes diana con anticuerpos monoclonales (Cetuximab-Erbitux[®], Panitumumab-Vectibix[®] y Bevacizumab-Avastin[®]), se empleó en el 44.6% de los pacientes (33/74).

IV.1.3.- Factores pronósticos intraoperatorios. Factores dependientes de la resección hepática

		Casos, n (Me±RI)	Casos, n (%)
Factores dependientes de la RH			
Recidiva hepática (n=150)	No		58 (38.7%)
	Sí		92 (61.3%)
Rehepatectomía (n=150)	No		123 (82%)
	Sí		27 (18%)
Meses desde colectomía/diagnóstico MH (1ª hepatectomía)		87 (17±8)	
Meses desde hepatectomía/diagnóstico MH (recidiva hepática)		58 (17.4±11.8)*	
Nº de rehepatectomías		27 (1±0)	
CEA preoperatorio (ng/ml)		150 (21.7±27.2)	
Transfusión intraoperatoria (n=150)	No		51 (34%)
	Sí		99 (66%)
Unidades de transfusión de sangre		99 (2±1)	
Nº segmentos resecaos		150 (3±1)	
Nº segmentos resecaos (n=150)	Hepatectomía mayor (≥3 segmentos)		88 (58.7%)
	Hepatectomía menor (<3 segmentos)		62 (41.3%)
Nº segmentos resecaos (n=150)	Hepatectomía ampliada (≥5 segmentos)		20 (13.3%)
	Hepatectomía no ampliada (<5 segmentos)		130 (86.7%)
MHCCR Metacrónicas (n=87)	One stage hepatectomy		85 (97.7%)
	Two stage hepatectomy		2 (2.3%)
MHCCR Sincrónicas (n=63)	Two stage resection o cirugía secuencial CCR/MHCCR		53 (84.1%)
	One stage resection o cirugía combinada CCR/MHCCR		6 (9.5%)
	One stage resection o cirugía combinada CCR/MHCCR asociada a two stage hepatectomy		1 (1.6%)
	Reverse Approach o cirugía secuencial inversa MHCCR/CCR		3 (4.8%)
Reverse Approach o cirugía secuencial inversa MHCCR/CCR asociada a two stage hepatectomy		0 (0%)	
Tratamiento local adicional (n=150)	No		120 (80%)
	Sí		30 (20%)
Nº MH tratadas con RF		30 (2±1)	
Máximo tamaño MH tratadas con RF (mm)		30 (15.1±5.8)*	

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

Si analizamos los factores dependientes de la resección hepática y los factores pronósticos intraoperatorios, se objetivó recidiva hepática en un 38.7% de los casos (53/150) durante el periodo de seguimiento, de los cuales se llevó a cabo una nueva resección hepática en un 18% de los casos (27/150).

En cuanto al periodo de tiempo transcurrido desde la cirugía colorrectal hasta la primera hepatectomía la mediana fue de 17 ± 8 meses. Asimismo, la mediana desde la hepatectomía hasta la recidiva hepática fue de 17.4 ± 11.8 meses.

El valor de CEA preoperatorio tuvo una mediana de 21.7 ± 27.2 ng/ml.

El 66% de los pacientes requirió transfusión intraoperatoria (99/150), con una mediana de 2 ± 1 concentrados de hematíes transfundidos en el tiempo intraoperatorio o en el postoperatorio inmediato.

Se realizaron hepatectomías mayores (≥ 3 segmentos) en un 58.7% (88/150) de los casos y menores (< 3 segmentos) en el 41.3% (62/150).

En cuanto a las hepatectomías ampliadas (≥ 5 segmentos) se llevaron a cabo en un 13.3% (20/150) de los casos, siendo el 86.7% restante (130/150) no ampliadas (< 5 segmentos).

Respecto a las MHCCR metacrónicas (87/150) en un 97.7% (85/87) de los casos se llevó a cabo una hepatectomía en un solo tiempo y sólo en dos casos (2.3%) la hepatectomía fue en dos tiempos. Respecto a las MHCCR sincrónicas, en el 84.1% (53/63) de los casos, se realizó cirugía secuencial CCR/MHCCR y en un 9.5% (6/63) una cirugía combinada. Se realizó cirugía inversa MHCCR/CCR en un 4.8% de los pacientes.

El tratamiento local adicional con RF se administró en un 20% de los casos (30/150), siendo la media del tamaño máximo de la/s lesión/es tratada/s de 15.1 ± 5.8 mm.

IV.1.4.- Factores pronósticos postoperatorios. Factores dependientes de la respuesta de las MH al tratamiento adyuvante

		Casos, n (Me±RI)	Casos, n (%)
Factores postoperatorios dependientes de las MH			
QT adyuvante posthepatectomía (n=150)			
	No		20 (13.3%)
	Sí		130 (86.7%)
Nº de ciclos		130 (6±1)	
5-FU/Fol (5-FU/AF) (n=130)			
	No		2 (1.5%)
	Sí		128 (98.5%)
Oxaliplatino (n=130)			
	No		31 (23.8%)
	Sí		99 (76.2%)
Irinotecan (n=130)			
	No		97 (74.6%)
	Sí		33 (25.4%)
Otros (n=130)			
	No		104 (80%)
	Sí		26 (20%)

En cuanto a los factores postoperatorios dependientes de las MH se observa que la QT adyuvante se administró al 86.7% de los pacientes (130/150), con una mediana de ciclos de 6±1.

Los ciclos basados en 5-FU/AF se administraron en el 98.5% de los pacientes con adyuvancia a la hepatectomía (128/130), combinaciones con Oxaliplatino en el 76.2% (99/130) y de Irinotecan en el 25.4% (33/130). La QT adyuvante basada en agentes diana (anticuerpos monoclonales antiEGFR y antiVGFR) se empleó en el 20% de los pacientes (26/130).

IV.1.5.- Factores pronósticos postoperatorios. Factores dependientes de la afectación extrahepática

	Casos, n ($X \pm DT$)	Casos, n (%)
Factores dependientes de la afectación extrahepática		
Enfermedad extrahepática (EHD) sincrónica/metacrónica (recidiva extrahepática operada o no) (n=150)		
<i>No</i>		88 (58.7%)
<i>Sí</i>		62 (41.3%)
Resección enfermedad extrahepática sincrónica/metacrónica (n=62)		
<i>No</i>		39 (62.9%)
<i>Sí</i>		23 (37.1%)
Sincronicidad enfermedad extrahepática operada con las MH (n=23)		
<i>No</i>		14 (60.9%)
<i>Sí</i>		9 (39.1%)
Localización EHD operada sincrónica/metacrónica (n=23)		
<i>Pulmón</i>		20 (87.1%)
<i>Recurrencia colorrectal</i>		1 (4.3%)
<i>Peritoneo</i>		1 (4.3%)
<i>Ovario</i>		1 (4.3%)
Meses desde hepatectomía/diagnóstico EHD metacrónica (recidiva extrahepática)	12 (15.6±14.6)	

En relación con los factores dependientes de la afectación extrahepática se observó presencia de EHD en el 41% (62/150) de los pacientes, llevándose a cabo resección de la misma en un 37.1% (23/62).

La localización más frecuente de la EHD operada fue la pulmonar en el 87.1% de los casos.

El tiempo transcurrido desde la hepatectomía hasta el diagnóstico de EHD metacrónica fue de media 15.6 ± 14.6 meses.

IV.1.6.- Factores pronósticos postoperatorios. Factores dependientes del seguimiento postoperatorio

	Casos, n (Me±RI)	Casos, n (%)
Factores dependientes del seguimiento postoperatorio a corto plazo (90 días)		
Mortalidad ingreso postoperatorio (<i>Grado V de Clavien y Dindo</i>) (n=150)		
<i>No</i>		150 (100%)
<i>Sí</i>		0 (0%)
Morbilidad ingreso postoperatorio (n=150)		
<i>No</i>		96 (64%)
<i>Complicaciones Menores (Grados I-II de Clavien y Dindo)</i>		33 (22%)
<i>Complicaciones Mayores (Grados III-IV de Clavien y Dindo)</i>		21 (14%)
Radiología intervencionista/Reintervención quirúrgica (n=54)		
<i>No</i>		41 (75.9%)
<i>Radiología intervencionista</i>		11 (20.4%)
<i>Reintervención quirúrgica</i>		2 (3.7%)
Estancia Media (días) (n=150)	150 (10±3)	
Factores dependientes del seguimiento postoperatorio a largo plazo (Follow up)		
Supervivencia (n=150)		
<i>No</i>		65 (43.3%)
<i>Sí</i>		85 (56.7%)
Supervivencia Libre de Enfermedad (n=150)		
<i>No</i>		100 (66.7%)
<i>Sí</i>		50 (33.3%)

Respecto a los factores dependientes del seguimiento postoperatorio a corto plazo, de los pacientes que tuvieron algún tipo de morbilidad postoperatoria (en total 54/150 pacientes, 36%), 33/150 pacientes (22%) han sido complicaciones menores (grados I-II de Clavien y Dindo) y 21/150 pacientes (14%) sufrieron complicaciones mayores (grados III-IV de Clavien y Dindo). De los 54 pacientes que presentaron morbilidad a 90 días de la intervención, 11 requirieron radiología intervencionista (grado IIIa) y 2 algún tipo de reintervención quirúrgica (grado IIIb) pero ninguno falleció (grado V de la clasificación de Clavien y Dindo). La causa de la reintervención quirúrgica en los 2 pacientes fue el sangrado postoperatorio (datos no mostrados). La mediana de estancia postoperatoria en nuestra serie ha sido de 10 días.

Respecto a los factores dependientes del seguimiento postoperatorio a largo plazo, 85 de los 150 pacientes (56.7%) estaban vivos en su seguimiento en consultas, sin embargo sólo 50 de los 150 pacientes iniciales (33.3%) estaban vivos y libres de enfermedad en el momento de concluir el estudio.

IV.1.7.- Factores pronósticos postoperatorios. Factores dependientes del estudio histológico (n=150)

		Casos, n (%)
Factores Histológicos		
Nº MH reseçadas (n=147)		
	<3	94 (62.7%)
	≥3	53 (35.3%)
Máximo tamaño MH (mm) (n=147)		
	<30 mm	74 (50.3%)
	≥30 mm	73 (49.7%)
Resección R0/R1 (n=150)		
	R0	124 (82.7%)
	R1	26 (17.3%)
Microsatelitosis (n=147)		
	No	125 (85%)
	Si	22 (15%)
Características histológicas margen RH (n=147)		
	Infiltrante	68 (46.9%)
	Expansivo	77 (53.1%)
Grado diferenciación (n=146)		
	Bien diferenciado/ Medianamente diferenciado	130 (89.1%)
	Poco diferenciado/ Indiferenciado	16 (10.9%)
Grado Nuclear (n=146)		
	<3	32 (21.9%)
	≥3	114 (78.1%)
Nº mitosis/mm.² (n=147)		
	<10	74 (50.3%)
	≥10	73 (49.7%)
Necrosis (%) (n=147)		
	<50%	92 (62.6%)
	≥50%	55 (37.4%)
Fibrosis (%) (n=147)		
	<40%	130 (88.4%)
	≥40%	17 (11.6%)
Celularidad viable (%) (n=147)		
	<10%	18 (12.2%)
	≥10%	129 (87.8%)
Pseudocápsula (n=147)		
	No	122 (83%)
	Si	25 (17%)
Patrón crecimiento peritumoral (n=145)		
	No hipóxico	81 (55.9%)
	Si hipóxico	64 (44.1%)
Casquete tumoral (mm) (n=144)		
	<0.5 mm	17 (11.2%)
	≥0.5 mm	127 (88.2%)

En relación a los factores pronósticos dependientes del estudio histológico, el número de MH reseçadas ha sido ≥ 3 en el 35.5% de los casos, frente a un 62.7% en los que ha sido < 3 .

El máximo tamaño de las MH reseçadas ha sido ≥ 30 mm en el 49.7% de los pacientes frente al 50.3% en los que ha sido < 30 mm.

Respecto al margen de resección, se ha considerado R0 en un 82.7% de los casos, mientras se ha considerado R1 en el 17.3% restante.

En relación a la microsatelitosis, ésta se ha observado en un 15% de los casos, mientras en un 85% no se ha observado.

Respecto a las características histológicas de las MH, el patrón de crecimiento ha sido infiltrante en un 46.9% de los casos y expansivo en un 53.1%.

El grado de diferenciación tumoral ha sido bien/medianamente diferenciado en el 89.1% de los casos frente al 10.9% en que ha sido poco diferenciado/indiferenciado.

En relación al grado nuclear, éste ha sido ≥ 3 en un 78.1% de los casos y < 3 en el 21.9% restante.

El número de mitosis/mm², en el 50.3% de los casos ha sido < 10 , mientras que en el 49,7% restante ha sido ≥ 10 .

Respecto al porcentaje de necrosis, éste ha sido $\geq 50\%$ en un 37.4% de los casos y $< 50\%$ en un 62.6%. En cuanto a la fibrosis tumoral, en un 88.4% de los casos ha sido $< 40\%$ y en un 11.6% ha sido $\geq 40\%$. El porcentaje de celularidad viable observado ha sido $\geq 10\%$ en un 87.8% de los casos frente a un 12.2% en los que ha sido $< 10\%$.

La presencia de pseudocápsula se ha observado en el 17% de los casos, mientras que no se ha observado en un 83% de los casos.

El patrón de crecimiento peritumoral ha sido no hipóxico-no angiogénico en el 55.9% de los casos frente a un 44.1% en los que ha sido hipóxico-angiogénico.

En relación al casquete tumoral, éste ha sido ≥ 0.5 mm en un 88.2% de los casos y < 0.5 mm en el 11.2% restante.

IV.1.7.- Factores pronósticos postoperatorios. Factores dependientes del estudio inmunohistoquímico (n=100)

Factores Inmunohistoquímicos		Casos, n (%)
p53 (n=86)	<10%	33 (38.4%)
	≥10%	53 (61.3%)
Ki-67 (n=89)	<10%	15 (16.9%)
	≥10%	74 (83.1%)
CD133 membrana (n=90)	<15%	67 (74.4%)
	≥15%	23 (25.6%)
CD44 membrana (n=88)	<15%	41 (46.6%)
	≥15%	47 (53.4%)
CD166 membrana (n=85)	<15%	63 (74.1%)
	≥15%	22 (25.9%)

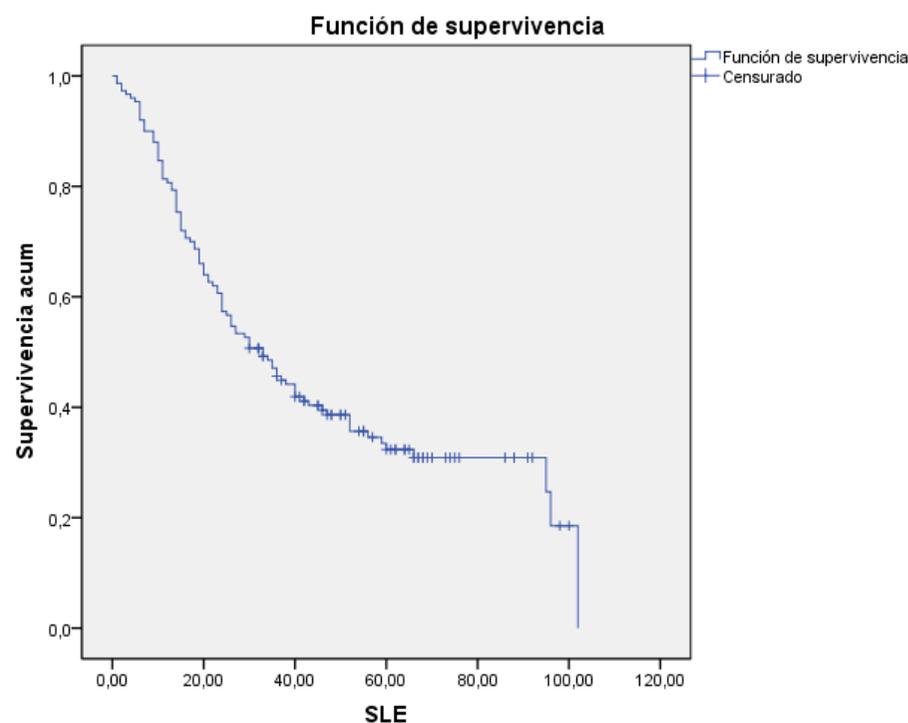
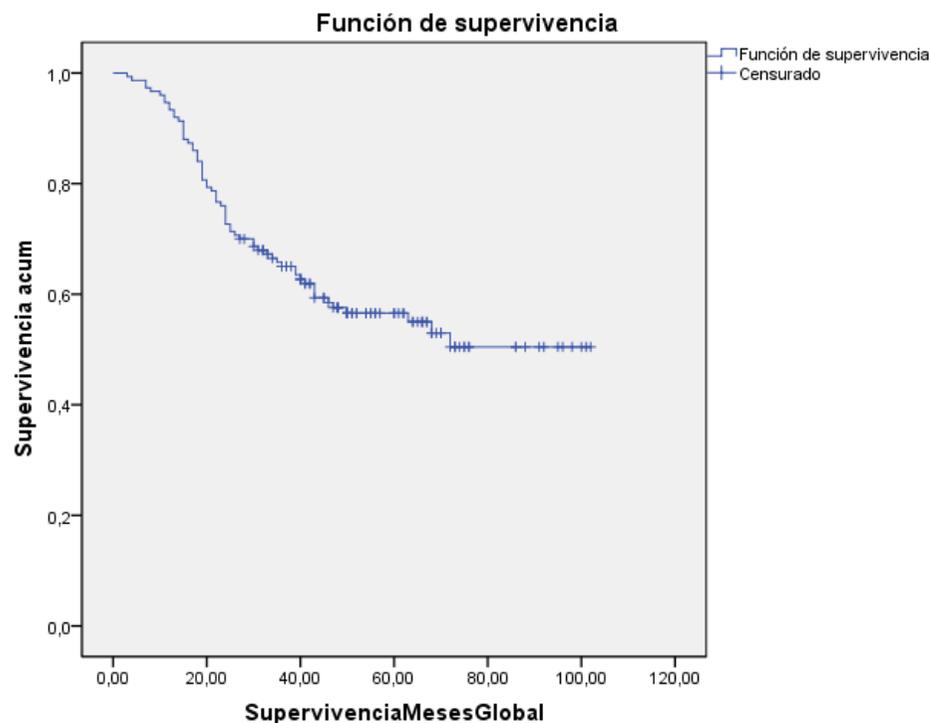
Acerca de los datos del análisis inmunohistoquímico mediante la técnica tissue microarray-TMAs, respecto al estudio sobre la proteína controladora del ciclo celular p53, en nuestra serie, 53 pacientes presentaron un valor umbral de corte estadístico igual o superior al 10% y 33 presentaron un valor umbral de corte estadístico inferior al 10% (14 muestras fueron consideradas como no valorables para p53 por razones técnicas).

Respecto al anticuerpo monoclonal Ki-67 contra un antígeno nuclear que marca todas las células que están dentro del ciclo celular activo (fuera de la fase G₀), en 74 pacientes el valor de este marcador fue alto, mientras que en 15 pacientes fue bajo (11 muestras fueron consideradas como no valorables para ki-67 por razones técnicas).

En relación a los marcadores inmunohistoquímicos de células madre o stem cells estudiados en nuestra serie, 23 pacientes fueron CD133 ≥15% y 67 fueron considerados CD133 <15% (10 muestras fueron consideradas como no valorables para CD133 por razones técnicas); 47 pacientes fueron CD44 ≥15% y 41 fueron considerados CD44 <15% (12 muestras fueron consideradas como no valorables para CD44 por razones técnicas); 22 pacientes fueron CD166 ≥15% y 63 fueron considerados CD166 <15% (15 muestras fueron consideradas como no valorables para CD166 por razones técnicas).

IV.2.- CURVAS DE SUPERVIVENCIA O DE KAPLAN-MEIER (n=150)
(Supervivencia actuarial y supervivencia libre de enfermedad tras la hepatectomía a 1-3-5 años)

	1 año, %	3 años, %	5 años, %	Seguimiento Follow up (meses), X±DT
Supervivencia actuarial tras la hepatectomía	94.7%	65.8%	56.6%	43.8±23.8
Supervivencia libre enfermedad tras la hepatectomía	81.3%	47.1%	33.5%	35.6±24.9



IV.3.- ANÁLISIS UNIVARIANTE

IV.3.1.-VARIABLES CLÍNICAS DE LAS DOS COHORTES DE PACIENTES COMPARADAS EN FUNCIÓN DE LA QT NEOADYUVANTE

IV.3.1.1.- Variables dependientes del paciente y del tumor primario

	Muestra global	Grupo QT neoadyuvante	Grupo QT no neoadyuvante	P
	Casos, n (%)	Casos, n (%)	Casos, n (%)	
Factores dependientes del paciente				
Edad (años) (n=150)	150 (64.1±10.6)*	74 (62.1±10.5)*	76 (66.1±10.3)*	0.020
Sexo (n=150)				
<i>Hombre</i>	89 (59.3%)	42 (56.8%)	47 (61.8%)	0.526
<i>Mujer</i>	61 (40.7%)	32 (43.2%)	29 (38.2%)	
Riesgo ASA (n=150)				
<i>ASA 1-2</i>	108 (72%)	58 (78.4%)	50 (65.8%)	0.086
<i>ASA 3-4</i>	42 (28%)	16 (21.6%)	26 (34.2%)	
Factores dependientes del tumor primario CCR				
Localización (n=150)				
<i>Colon</i>	117 (78%)	58 (78.4%)	59 (77.6%)	0.912
<i>Recto</i>	33 (22%)	16 (21.6%)	17 (22.4%)	
T CCR (n=150)				
<i>T1-T2</i>	16 (10.7%)	5 (6.8%)	11 (14.5%)	0.126
<i>T3-T4</i>	134 (89.3%)	69 (93.2%)	65 (85.5%)	
Afección ganglionar (n=150)				
<i>N0</i>	38 (25.3%)	13 (17.6%)	25 (32.9%)	0.002
<i>N1</i>	73 (48.7%)	34 (45.9%)	39 (51.3%)	
<i>N2</i>	39 (26%)	27 (36.5%)	12 (15.8%)	
Estadaje tumoral (n=150)				
<i>Estadio I-II</i>	28 (18.7%)	6 (8.1%)	22 (28.9%)	0.001
<i>Estadio III-IV</i>	122 (81.3%)	68 (91.9%)	54 (71.1%)	
QT adyuvante postcolectomía (n=150)				
<i>No</i>	75 (50%)	54 (73%)	21 (27.6%)	<0.001
<i>Sí</i>	75 (50%)	20 (27%)	55 (72.4%)	

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

IV.3.1.2.- Variables dependientes de las MH, de la RH y de la EHD

	Muestra global	Grupo QT neoadyuvante	Grupo QT no neoadyuvante	P
	Casos, n (%)	Casos, n (%)	Casos, n (%)	
Factores dependientes de las MH				
Sincronicidad (n=150)				
No	87 (58%)	22 (29.7%)	65 (85.5%)	<0.001
Sí	63 (42%)	52 (70.3%)	11 (14.5%)	
Localización MH (n=150)				
Unilateral	82 (54.7%)	38 (51.4%)	44 (57.9%)	0.421
Bilateral	68 (45.3%)	36 (48.6%)	32 (42.1%)	
CEA al diagnóstico (ng/ml) (n=150)	150 (22.9±27.5)	74 (27±27.7)	76 (21.3±27.9)	0.388
Factores dependientes de la RH				
CEA preoperatorio (ng/ml) (n=150)	150 (21.7±27.2)	74 (13.8±27.5)	76 (27.5±30.4)	0.049
Nº segmentos resecaados (n=150)				
Hepatectomía menor (<3 segmentos)	88 (58.7%)	23 (31.1%)	39 (51.3%)	0.012
Hepatectomía mayor (≥3 segmentos)	62 (41.3%)	51 (68.9%)	37 (48.7%)	
Tratamiento local adicional (n=150)				
No	120 (80%)	59 (79.7%)	61 (80.3%)	0.935
Sí	30 (20%)	15 (20.3%)	15 (19.7%)	
Transfusión intraoperatoria (n=150)				
No	51 (34%)	21 (28.4%)	30 (39.5%)	0.152
Sí	99 (66%)	53 (71.6%)	46 (60.5%)	
Morbilidad ingreso postoperatorio (n=150)				
No	96 (64%)	44 (59.5%)	52 (68.4%)	0.823
Complicaciones Menores (Grados I-II de Clavien y Dindo)	33 (21%)	22 (29.7%)	11 (14.5%)	
Complicaciones Mayores (Grados III-IV de Clavien y Dindo)	21 (14%)	8 (10.8%)	13 (17.1%)	
Factores dependientes de la afectación extrahepática				
Sincronicidad enfermedad extrahepática con las MH (n=23)				
No	14 (60.9%)	7 (9.4%)	7 (9.4%)	<0.001
Sí	9 (39.1%)	7 (9.4%)	2 (2.6%)	

En nuestra serie de 150 pacientes sometidos a resección, los resultados a largo plazo en base a las curvas de supervivencia Kaplan-Meier han sido: supervivencia actuarial a 1, 3 y 5 años del 94.7, el 65.8 y el 56.6% y supervivencia libre de enfermedad para los mismos períodos del 81.3, el 47.1 y el 33.5% respectivamente.

Respecto a la supervivencia actuarial de la serie y la supervivencia libre de enfermedad-recurrencia, hemos realizado un seguimiento medio de 43.8 ± 23.8 meses y de 35.6 ± 24.9 meses respectivamente.

Con el objetivo de evaluar comparativamente la respuesta histológica a la QT, dentro de la totalidad de la serie, hemos dividido la muestra en dos cohortes de pacientes en función de si habían recibido QT neoadyuvante (n=74, 49.3%) o no (n=76, 50.7%).

Al comparar ambos grupos en cuanto a sus características basales hemos podido comprobar que los pacientes que recibieron QT neoadyuvante fueron más jóvenes ($p=0.020$), tuvieron mayor invasión ganglionar tras la resección del CCR primario ($p=0.002$), presentaron un estadio del CCR más avanzado ($p=0.001$), MH sincrónicas con más frecuencia ($p<0.001$) así como enfermedad extrahepática ($p<0.001$) y sobre ellos se realizaron un mayor número de hepatectomías mayores ($p=0.002$).

En el análisis univariante, en relación con los factores dependientes del paciente, sí se observaron diferencias estadísticamente significativas en relación con la edad ($p=0.020$), siendo la edad media del grupo de paciente con QT neoadyuvante de 62.1 ± 10.5 años, frente a los 66.1 ± 10.3 años del grupo que no recibió dicha QT. Sin embargo, no advertimos diferencias estadísticamente significativas en cuanto al sexo ($p=0.526$) ni en cuanto al riesgo ASA ($p=0.086$) entre ambos grupos. El grupo de pacientes que recibió QT neoadyuvante (74/150), estaba formado por un 56.8% de hombres (42/74) y un 43.2% de mujeres (32/74). Mientras que el grupo que no recibió QT neoadyuvante (76/150), estaba constituido por un 61.8% de hombres (47/76) y un 38.2% de mujeres (29/76). En relación con el riesgo ASA, tampoco hubo diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. El grupo que recibió QT neoadyuvante se clasificó como ASA 1-2 en un 78.4% (58/74) y como ASA 3-4 en un 21.6% (16/74). Mientras que el grupo que no recibió QT neoadyuvante, se clasificó con ASA 1-2 en un 65.8% (50/76) y con ASA 3-4 del 34.2% (26/76).

Si consideramos los factores dependientes del tumor primario, podemos observar como no hubo diferencias estadísticamente significativas, en ambos grupos en cuanto a la localización ($p=0.912$) y el tamaño del CCR ($p=0.126$). En el grupo de QT neoadyuvante (74/150) la localización en colon fue de un 78.4% (58/74) frente al 77.6% (59/76) del grupo que no recibió QT neoadyuvante mientras que la localización en recto fue del 21.6% (16/74) vs 22.4% (17/76) respectivamente. En cuanto al tamaño del CCR (T de la clasificación TNM), en el grupo de QT neoadyuvante un 6.8% (5/74) fueron clasificados como T1-T2, frente al 14.5% (11/76) del grupo que no recibió QT neoadyuvante, mientras que un 93.2% (69/74) fueron T3-T4 en el grupo que recibió QT preoperatoria vs 85.5% (65/76) del grupo que no la recibió.

Sí pudimos observar diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la afectación ganglionar ($p=0.002$), presentando el grupo que recibió QT neoadyuvante mayor afectación ganglionar N1 y N2, 82.4% (61/74) vs 67.1% (51/76). El estadiaje tumoral, también supuso un punto de diferenciación estadísticamente significativo en el análisis univariante ($p=0.001$). Se clasificaron como estadios I-II el 8.1% (6/74) de los pacientes que recibieron QT neoadyuvante frente al 28.9% (22/76) de los que no la recibieron; mientras que un 91.9% (68/74) fueron estadio III-IV en el grupo que sí recibió QT neoadyuvante vs un 71.1% (54/76) en el grupo que no fue administrada.

Otra variable que ha resultado estadísticamente significativa ($p<0.001$) es la QT adyuvante postcolectomía, donde el 72.4% (55/76) de los pacientes que no recibieron QT neoadyuvante, sí recibieron adyuvancia tras la colectomía, frente al 27% (20/74) de los paciente que recibieron QT pre y postoperatoria.

En el análisis univariante de los factores pronósticos dependientes de las MH, la RH y la EHD, se observa como hay diferencias estadísticamente significativas ($p<0.001$), a favor de la QT neoadyuvante, en lo referente a la sincronidad y la relación de ésta con la EHD. Mientras en el grupo que no recibió QT neoadyuvante, se observó significación estadística en lo relativo a un mayor valor de CEA preoperatorio ($p=0.049$), así como en el mayor porcentaje de RH menores en este grupo ($p=0.012$). Dentro de los factores dependientes de las MH, tal y como se ha expuesto anteriormente, la sincronidad fue del 70.3% (52/74) para el grupo tratado con neoadyuvancia vs 14.5% (11/76) de los que no la recibieron. El CEA preoperatorio fue de 13.8 ± 27.5 ng/ml en el grupo de neoadyuvancia frente 27.5 ± 30.4 ng/ml del grupo de QT no neoadyuvante.

Se realizó un 51.3% (39/76) de hepatectomías menores (≤ 3 segmentos) en el grupo de QT no neoadyuvante frente a un 31.1% (23/74) de las neoadyuvantes. La sincronidad entre las MH y la EHD fue del 9.4% (7/23) en la neoadyuvancia vs 2.6% (2/23) del grupo no tratado previamente con QT.

No se han observado diferencias estadísticamente significativamente en el análisis univariante para estos factores dependientes de las MH, RH y EHD, en lo referente a la localización de las MH ($p=0.421$). La bilateralidad en el grupo de neoadyuvancia fue del 48.6% (36/74) vs 42.1% (21/76) de la no neoadyuvancia. Tampoco hubo diferencias en cuanto al CEA al diagnóstico ($p=0.388$), 27 ± 27.7 ng/ml en el grupo con tratamiento neoadyuvante, frente a 21.3 ± 27.9 ng/ml del grupo que no lo recibió. No supuso una diferencia estadísticamente significativa ($p=0.935$), el tratamiento local adicional que se realizó en el 20% de los pacientes de nuestra serie (30/150). La transfusión intraoperatoria, tampoco supuso una diferencia estadísticamente significativa ($p=0.152$), del 66% (99/150) de los pacientes de nuestra serie, el 71.6% (53/74) habían recibido QT neoadyuvante frente al 60.5% (46/76) que no recibieron tratamiento QT previo. Finalmente, tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a las cifras de morbilidad durante el ingreso ($p=0.823$). Las complicaciones grados III-IV de Clavien y Dindo estuvieron presentes en el 35% (54/150) del total de nuestra serie de los cuales 40.5% (30/74) aparecieron en el grupo de pacientes tratados con QT neoadyuvante y 31.6% (24/76) en el grupo de QT no neoadyuvante.

IV.3.2.- VARIABLES HISTOLÓGICAS E INMUNOHISTOQUÍMICAS PREDICTIVAS DE RESPUESTA A LA QT NEOADYUVANTE

IV.3.2.1.- Variables histológicas predictivas de respuesta a la QT neoadyuvante

	Muestra global	Grupo QT neoadyuvante	Grupo QT no neoadyuvante	P
	Casos, n (%)	Casos, n (%)	Casos, n (%)	
Factores Histológicos				
N° MH reseçadas (n=147)				
<3	94 (62.7%)	40 (54.1%)	54 (73.9%)	0.012
≥3	53 (35.3%)	34 (45.9%)	19 (26.1%)	
Máximo tamaño MH (mm) (n=147)				
<30 mm	74 (50.3%)	41 (55.4%)	33 (45.2%)	0.216
≥30 mm	73 (49.7%)	33 (44.6%)	40 (54.8%)	
Resección R0/R1 (n=150)				
R0	124 (82.7%)	59 (79.7%)	65 (85.5%)	0.348
R1	26 (17.3%)	15 (20.3%)	11 (14.5%)	
Microsatelitis (n=147)				
No	125 (85%)	60 (81.1%)	65 (89%)	0.176
Si	22 (15%)	14 (18.9%)	8 (11%)	
Características histológicas margen RH (n=147)				
Infiltrante	68 (46.9%)	33 (44.6%)	35 (47.9%)	0.684
Expansivo	77 (53.1%)	41 (55.4%)	38 (52.1%)	
Grado diferenciación (n=146)				
Bien/ Medianamente diferenciado	130 (89.1%)	63 (85.1%)	67 (93.1%)	0.126
Poco diferenciado/ Indiferenciado	16 (10.9%)	11 (14.9%)	5 (6.9%)	
Grado Nuclear (n=146)				
<3	32 (21.9%)	14 (18.9%)	18 (25%)	0.375
≥3	114 (78.1%)	60 (81.1%)	54 (75%)	
N° mitosis/mm.² (n=147)				
<10	74 (50.3%)	36 (48.6%)	38 (52.1%)	0.680
≥10	73 (49.7%)	38 (51.4%)	35 (47.9%)	

IV.3.2.1.- Variables histológicas predictivas de respuesta a la QT neoadyuvante (continuación)

Factores Histológicos	Muestra global	Grupo QT neoadyuvante	Grupo QT no neoadyuvante	P
	Casos, n (%)	Casos, n (%)	Casos, n (%)	
Necrosis (%) (n=147)				
<50%	92 (62.6%)	49 (66.2%)	43 (58.9%)	0.360
≥50%	55 (37.4%)	25 (33.8%)	30 (41.1%)	
Fibrosis (%) (n=147)				
<40%	130 (88.4%)	62 (83.8%)	68 (93.2%)	0.046
≥40%	17 (11.6%)	12 (16.2%)	5 (6.8%)	
Celularidad viable (%) (n=147)				
<10%	18 (12.2%)	13 (17.6%)	5 (6.8%)	0.047
≥10%	129 (87.8%)	61 (82.4%)	68 (93.2%)	
Pseudocápsula (n=147)				
No	122 (83%)	60 (80.1%)	62 (84.9%)	0.534
Sí	25 (17%)	14 (18.9%)	11 (15.1%)	
Patrón crecimiento peritumoral (n=145)				
No hipóxico	81 (55.9%)	45 (61.6%)	36 (50%)	0.158
Sí hipóxico	64 (44.1%)	28 (38.4%)	36 (50%)	
Casquete tumoral (mm) (n=144)				
<0.5 mm	17 (11.2%)	11 (15.3%)	6 (8.3%)	0.197
≥0.5 mm	127 (88.2%)	61 (84.7%)	66 (91.7%)	

IV.3.2.2.- Variables inmunohistoquímicas predictivas de respuesta a la QT neoadyuvante

Factores Inmunohistoquímicos	Muestra global	Grupo QT neoadyuvante	Grupo QT no neoadyuvante	P
	Casos, n (%)	Casos, n (%)	Casos, n (%)	
p53 (n=86)				
<10%	33 (38.4%)	16 (36.4%)	17 (40.5%)	0.695
≥10%	53 (61.3%)	28 (63.6%)	25 (59.5%)	
Ki-67 (n=89)				
<10%	15 (16.9%)	8 (17.4%)	7 (16.3%)	0.889
≥10%	74 (83.1%)	38 (82.6%)	36 (83.7%)	
CD133 membrana (n=90)				
<15%	67 (74.4%)	32 (69.6%)	35 (79.5%)	0.278
≥15%	23 (25.6%)	14 (30.4%)	9 (20.5%)	
CD44 membrana (n=88)				
<15%	41 (46.6%)	22 (47.8%)	19 (45.2%)	0.808
≥15%	47 (53.4%)	24 (52.2%)	23 (54.8%)	
CD166 membrana (n=85)				
<15%	63 (74.1%)	32 (72.7%)	31 (75.6%)	0.762
≥15%	22 (25.9%)	12 (27.3%)	10 (24.4%)	

En relación a las variables histológicas e inmunohistoquímicas predictivas de respuesta a la QT neoadyuvante, el número de MH resecaadas ha sido un parámetro estadísticamente significativo ($p=0.012$) al observarse un nº de MH resecaadas ≥ 3 en el 45.9% de los pacientes del grupo que recibió QT neoadyuvante y < 3 en el 54.1%, mientras en el grupo que no la recibió, estos porcentajes han sido del 26.1% y del 73.9% respectivamente.

En el resto de variables analizadas: máximo tamaño de las MH ($p=0.216$), resección R0/R1 ($p=0.348$), presencia de microsatelitosis ($p=0.176$), patrón de crecimiento tumoral ($p=0.684$), grado de diferenciación tumoral ($p=0.126$), grado nuclear ($p=0.375$) y número de mitosis/ mm^2 ($p=0.680$) no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas al comparar el grupo de pacientes que recibió QT neoadyuvante con el grupo que no la recibió.

La presencia de celularidad viable fue una característica postoperatoria estadísticamente significativa en función de la administración de QT previa o no ($p=0.047$). La celularidad viable se estudió sobre 147 pacientes, de los cuales 74 habían recibido QT neoadyuvante y 73 no la habían recibido. Un porcentaje de células viables $\geq 10\%$ se observó en el 87.8% de los pacientes (129/147), de los cuales 61 (61/74, 82.4%) habían recibido QT previa y 68 (68/73, 93.2%) no la habían recibido.

En cuanto al comportamiento de la fibrosis $\geq 40\%$ como variable predictiva de respuesta a la QT neoadyuvante, fue una característica postoperatoria estadísticamente significativa en función de la administración de QT previa ($p=0.046$). El resto de características postoperatorias estudiadas: necrosis $< 50\%/ \geq 50\%$ ($p=0.360$), presencia de pseudocápsula o no ($p=0.534$), patrón de crecimiento peritumoral ($p=0.158$) y casquete tumoral $< 0.5 \text{ mm}/ \geq 0.5 \text{ mm}$ ($p=0.197$), no mostraron significación estadística en función de la administración o no de QT neoadyuvante.

No se encontró significación estadística para los otros dos factores inmunohistoquímicos estudiados p53 ($p=0.695$) y Ki-67 ($p=0.889$). La p53 fue más positiva en 53 de los 86 casos de la serie (61.3%), de los cuales un 63.6% (28/53) habían recibido neoadyuvancia frente a un 59.5% (25/53) que no la habían recibido.

Ki-67 se estudio en 89 pacientes, de los cuales fue positivo en un 83.1% de los casos (74/89), siendo su distribución por grupos de un 82.6% (38/74) si habían recibido QT preoperatoria, frente a un 83.7% (36/74) si no la habían recibido.

Al comparar las dos cohortes de pacientes en función de la administración o no de QT neoadyuvante a la resección hepática, en nuestro estudio no encontramos relación con los

marcadores de membrana de células madre CD133 ($p=0.278$), CD44 ($p=0.808$), ni CD166 ($p=0.762$). Si analizamos cada marcador de forma independiente, observamos que el CD133 fue analizado en 90 pacientes, siendo $<15\%$ en 67 pacientes (74%), de los cuales un 69.6% (32/67) habían recibido QT neoadyuvante frente a un 79.5% (35/67) que no la habían recibido. El CD44 se estudio en 88 pacientes, siendo $<15\%$ en 41 de ellos (46.6%), de los cuales un 47.8% (22/41) habían recibido QT preoperatoria vs al 45.2% (19/41) que no habían recibido dicho tratamiento previo. De igual forma el CD166 se determinó en 85 pacientes de nuestra muestra, siendo $<15\%$ en 63 de ellos (74.1%), de los cuales un 72.7% (32/63) habían recibido neoadyuvancia frente al 75.6% (31/63) que no habían tenido tratamiento quimioterápico previo.

IV.3.3.- FACTORES PRONÓSTICOS DE SUPERVIVENCIA Y DE RECURRENCIA HISTOLÓGICOS E INMUNOHISTOQUÍMICOS EN LA MUESTRA GLOBAL (n=150)

IV.3.3.1.- Factores pronósticos dependientes del análisis histológico

	Casos, n (%)	Supervivencia 1 año, %	Supervivencia 3 años, %	Supervivencia 5 años, %	P	SLE 1 año, %	SLE 3 años, %	SLE 5 años, %	P
Factores Histológicos									
Nº MH reseçadas (n=147)									
<3	94 (62.7%)	95.7%	72.2%	64.5%	0.029	86.2%	51.8%	37.4%	0.544
≥3	53 (35.3%)	92.5%	56%	43.4%		73.6%	39.6%	26.3%	
Máximo tamaño MH (mm) (n=147)									
<30 mm	74 (50.3%)	97.3%	71.2%	60.4%	0.216	83.8%	49.8%	33.5%	0.641
≥30 mm	73 (49.7%)	91.8%	61.6%	53.8%		79.5%	45.1%	33.9%	
Resección R0/R1 (n=150)									
R0	124 (82.7%)	96%	67.5%	59.1%	0.013	84.7%	49.7%	35.5%	0.084
R1	26 (17.3%)	88.5%	57.7%	45.3%		65.4%	34.6%	20.5%	
Microsatelitosis (n=147)									
No	125 (85%)	96%	68.6%	58.8%	0.463	84.8%	50.2%	35.3%	0.513
Si	22 (15%)	86.4%	53.7%	47.8%		63.6%	31.2%	23.4%	
Características histológicas margen RH (n=147)									
Infiltrante	68 (46.9%)	94.1%	72%	65.2%	0.293	85.3%	54.3%	42.6%	0.128
Expansivo	77 (53.1%)	94.9%	61.4%	49.3%		78.5%	41.4%	24.6%	
Grado diferenciación (n=146)									
Bien/ Medianamente diferenciado	130 (89.1%)	95.4%	68.2%	57.7%	0.558	82.3%	49%	34.4%	0.477
Poco diferenciado/ Indiferenciado	16 (10.9%)	87.5%	50%	50%		75%	31.3%	25%	
Grado Nuclear (n=146)									
<3	32 (21.9%)	96.9%	78.1%	62.4%	0.465	81.3%	50%	34.6%	0.825
≥3	114 (78.1%)	93.9%	62.9%	55.4%		81.6%	46.2%	32.6%	
Nº mitosis/mm.² (n=147)									
<10	74 (50.3%)	97.3%	70.2%	63.4%	0.366	86.5%	47%	34.9%	0.593
≥10	73 (49.7%)	91.8%	62.7%	50.6%		76.7%	47.8%	32.4%	

IV.3.3.1.- Factores pronósticos dependientes del análisis histológico (continuación)

	Casos, n (%)	Supervivencia 1 año, %	Supervivencia 3 años, %	Supervivencia 5 años, %	<i>P</i>	SLE 1 año, %	SLE 3 años, %	SLE 5 años, %	<i>P</i>
Factores Histológicos									
Necrosis (%) (n=147)									
<50%	92 (62.6%)	92.4%	60.7%	47.9%	0.003	78.3%	44.4%	27.3%	0.092
≥50%	55 (37.4%)	98.2%	76%	73.7%		87.3%	52.4%	45.3%	
Fibrosis (%) (n=147)									
<40%	130 (88.4%)	93.8%	67.5%	58%	0.710	80.8%	46.6%	32.7%	0.855
≥40%	17 (11.6%)	94.1%	58.8%	50.4%		88.2%	52.9%	39.7%	
Celularidad viable (%) (n=147)									
<10%	18 (12.2%)	94.4%	66.7%	66.7%	0.383	94.4%	49.4%	41.2%	0.286
≥10%	129 (87.8%)	93.8%	66.5%	56.2%		79.8%	47.1%	32.6%	
Pseudocápsula (n=147)									
<i>No</i>	122 (83%)	95.9%	67.8%	56.6%	0.568	81.1%	49%	34.3%	0.535
<i>Sí</i>	25 (17%)	88%	59.4%	59.4%		84%	38.4%	28.8%	
Patrón crecimiento peritumoral (n=145)									
<i>No hipóxico</i>	81 (55.9%)	96.3%	65.2%	54.1%	0.785	80.2%	43.2%	27.6%	0.175
<i>Sí hipóxico</i>	64 (44.1%)	92.2%	67%	59.2%		82.8%	52.6%	40.5%	
Casquete tumoral (mm) (n=144)									
<0.5 mm	17 (11.2%)	94.1%	76.5%	68.8%	0.226	82.4%	69.5%	55.6%	0.068
≥0.5 mm	127 (88.2%)	94.5%	65.1%	55.3%		81.1%	44.7%	30.6%	

IV.3.3.2.- Factores pronósticos dependientes del análisis inmunohistoquímico

	Casos, n (%)	Supervivencia 1 año, %	Supervivencia 3 años, %	Supervivencia 5 años, %	<i>p</i>	SLE 1 año, %	SLE 3 años, %	SLE 5 años, %	<i>p</i>
Factores Inmunohistoquímicos									
p53 (n=86)									
<10%	33 (38.4%)	93.9%	72.7%	51.5%	0.280	81.8%	42.4%	36.4%	0.428
≥10%	53 (61.3%)	90.6%	49.1%	39.6%		81.1%	37.7%	23%	
Ki-67 (n=89)									
<10%	15 (16.9%)	73.3%	53.3%	33.3%	0.322	73.3%	33.3%	20%	0.225
≥10%	74 (83.1%)	95.9%	54.1%	47.3%		83.8%	40.5%	30.6%	
CD133 membrana (n=90)									
<15%	67 (74.4%)	91%	52.2%	41.8%	0.387	79.1%	37.3%	25.1%	0.240
≥15%	23 (25.6%)	95.7%	56.5%	52.2%		95.7%	43.5%	38.6%	
CD44 membrana (n=88)									
<15%	41 (46.6%)	97.6%	43.9%	29.3%	0.014	75.6%	29.3%	16.5%	0.022
≥15%	47 (53.4%)	97.9%	59.6%	55.3%		87.2%	48.9%	40.1%	
CD166 membrana (n=85)									
<15%	63 (74.1%)	87.3%	50.8%	41.3%	0.281	79.4%	34.9%	28.5%	0.559
≥15%	22 (25.9%)	95.5%	68.2%	54.5%		86.4%	50%	31.2%	

IV.3.3.3.- Factores pronósticos dependientes de las MH (QT neoadyuvante)

	Casos, n (%)	Supervivencia 1 año, %	Supervivencia 3 años, %	Supervivencia 5 años, %	<i>p</i>	SLE 1 año, %	SLE 3 años, %	SLE 5 años, %	<i>p</i>
Factores dependientes de las MH									
QT neoadyuvante prehepatectomía									
No	76 (50.7%)	97.4%	73.4%	61.3%	0.653	82.9%	52.5%	35.3%	0.462
Sí	74 (49.3%)	91.9%	57.9%	52.2%		79.7%	41.5%	32%	

En relación a los factores pronósticos de supervivencia y de recurrencia histológicos e inmunohistoquímicos en la muestra global, ninguno de los factores analizados (nº de MH reseçadas, máximo tamaño de las MH, resección R0/R1, presencia de microsateletosis, características histológicas del margen, grado de diferenciación tumoral, grado nuclear y nº mitosis/mm) han influido de forma estadísticamente significativa sobre la SLE, al observarse en todos los casos valores de $p > 0.05$.

Respecto a la SG, el nº de MH reseçadas ≥ 3 ha sido factor estadísticamente significativo ($p=0.029$) de peor supervivencia, así como un margen de resección R1 ($p=0.013$). El resto de variables analizadas: máximo tamaño de las MH ($p=0.216$), presencia de microsateletosis ($p=0.463$), características histológicas del margen ($p=0.293$), grado de diferenciación tumoral ($p=0.558$), grado nuclear ($p=0.465$) y nº mitosis/ mm^2 ($p=0.366$) no han influido de forma significativa sobre la SG de los pacientes de nuestra serie.

En cuanto a la SG, sí que se observa significación estadística en la necrosis tumoral $<50\%/ \geq 50\%$ ($p=0.003$). Esta variable se analizó en 147 pacientes, de los cuales un 37.4% (55/147) presentaron necrosis $\geq 50\%$. En estos pacientes se obtuvieron cifras de supervivencia a 1, 3 y 5 años superiores a las de los pacientes con necrosis $<50\%$ (98.2% vs 92.4%, 76% vs 60.7% y 73.7% vs 47.9% respectivamente). El resto de factores pronósticos sobre la SG: fibrosis $<40\%/ \geq 40\%$ ($p=0.710$), presencia de pseudocápsula o no ($p=0.568$), patrón de crecimiento peritumoral ($p=0.785$), casquete tumoral $<0.5 \text{ mm}/ \geq 0.5 \text{ mm}$ ($p=0.226$) y celularidad viable $<10\%/ \geq 10\%$ ($p=0.383$) no influyeron de forma estadísticamente significativa sobre la misma.

En nuestro estudio, la supervivencia actuarial a 5 años del grupo de 74 pacientes que recibieron QT neoadyuvante a la resección hepática no fue distinta de la de los 76 pacientes en los que se indicó cirugía de forma inmediata, (52.2 vs 61.3%, respectivamente), y la diferencia no alcanzó la significación estadística ($p=0.653$). Del mismo modo, para nosotros la QT neoadyuvante no fue un factor de mal pronóstico en la recurrencia a 5 años (32 vs 35.3%, respectivamente) ($p=0.462$).

IV.3.4.- FACTORES PRONÓSTICOS DE SUPERVIVENCIA Y DE RECURRENCIA HISTOLÓGICOS E INMUNOHISTOQUÍMICOS EN LA COHORTE DE PACIENTES CON QT NEOADYUVANTE

IV.3.4.1.- Factores pronósticos dependientes del análisis histológico

Factores Histológicos	Grupo QT neoadyuvante			
	Supervivencia 5 años, %	<i>p</i>	SLE 5 años, %	<i>p</i>
N° MH reseçadas (n=74)				
<3	58.8%	0.370	31.1%	0.470
≥3	44.2%		32.8%	
Máximo tamaño MH (mm) (n=74)				
<30 mm	52.4%	0.514	34.6%	0.254
≥30 mm	51.5%		28.9%	
Resección R0/R1 (n=74)				
R0	52%	0.956	32.4%	0.833
R1	52.5%		40%	
Microsatelitis (n=74)				
No	57.1%	0.712	32.8%	0.386
Sí	51.5%		14.3%	
Características histológicas margen RH (n=74)				
<i>Infiltrante</i>	56.3%	0.776	38.1%	0.378
<i>Expansivo</i>	48.3%		25.8%	
Grado diferenciación (n=74)				
<i>Bien/ Medianamente diferenciado</i>	53.7%	0.602	33.4%	0.767
<i>Poco diferenciado/ Indiferenciado</i>	45.5%		27.3%	
Grado Nuclear (n=74)				
<3	76.2%	0.119	50%	0.290
≥3	46.9%		27.7%	
N° mitosis/mm.² (n=74)				
<10	59.9%	0.345	38.6%	0.158
≥10	44.2%		25.5%	

IV.3.4.1.- Factores pronósticos dependientes del análisis histológico (continuación)

Factores Histológicos	Grupo QT neoadyuvante			
	Supervivencia 5 años, %	<i>p</i>	SLE 5 años, %	<i>p</i>
Necrosis (%) (n=74)				
<50%	38.7%	0.004	23.9%	0.025
≥50%	80%		51.1%	
Fibrosis (%) (n=74)				
<40%	56.6%	0.142	33.2%	0.239
≥40%	27.8%		25%	
Celularidad viable (%) (n=74)				
<10%	76.9%	0.041	48.5%	0.044
≥10%	47.2%		28.3%	
Pseudocápsula (n=74)				
No	53%	0.413	34.5%	0.132
Sí	50%		0%	
Patrón crecimiento peritumoral (n=73)				
No hipóxico	51.1%	0.782	27.8%	0.542
Sí hipóxico	53.6%		38.9%	
Casquete tumoral (mm) (n=72)				
<0.5 mm	81.8%	0.036	58.4%	0.014
≥0.5 mm	47.1%		25.3%	

IV.3.4.2.- Factores pronósticos dependientes del análisis inmunohistoquímico

		Grupo QT neoadyuvante			
		Supervivencia 5 años, %	<i>p</i>	SLE 5 años, %	<i>p</i>
Factores Inmunohistoquímicos					
p53 (n=86)	<10%	37.5%	0.906	31.3%	0.375
	≥10%	35.7%		14.3%	
Ki-67 (n=89)	<10%	25%	0.441	0%	0.125
	≥10%	39.5%		26.3%	
CD133 membrana (n=90)	<15%	28.1%	0.061	12.5%	0.068
	≥15%	57.1%		42.9%	
CD44 membrana (n=88)	<15%	18.2%	0.024	4.5%	0.014
	≥15%	50%		37.5%	
CD166 membrana (n=85)	<15%	28.1%	0.064	18.8%	0.647
	≥15%	58.3%		25%	

En relación a los factores pronósticos de supervivencia y recurrencia histológicos e inmunohistoquímicos en la cohorte de pacientes que recibieron QT neoadyuvante (n=74), la necrosis tumoral $\geq 50\%$ fue factor de mejor pronóstico estadísticamente significativo tanto sobre la SG como sobre la SLE ($p=0.004$ y $p=0.025$, respectivamente). Respecto al casquete tumoral, una cifra <0.5 mm ha sido factor de buen pronóstico estadísticamente significativo tanto sobre la SG ($p=0.036$), como sobre la SLE ($p=0.014$). En cuanto a la celularidad viable $<10\%$, ha sido un factor de buen pronóstico estadísticamente significativo tanto sobre la SG ($p=0.041$), como sobre la SLE a 5 años ($p=0.044$). En el resto de variables analizadas: fibrosis $<40\%/ \geq 40\%$ ($p=0.142$ y $p=0.239$), presencia de pseudocápsula o no ($p=0.413$ y $p=0.132$) y patrón de crecimiento peritumoral ($p=0.782$ y $p=0.542$), no se han observado diferencias estadísticamente significativas ni sobre la SG ni sobre la SLE.

El número de MH resecaadas, el máximo tamaño de la/s MH, el tipo de resección R0/R1, la presencia de microstelitosis, las características histológicas del margen, el grado de diferenciación tumoral, el grado nuclear y el n° de mitosis/mm² no influyeron de forma significativa ni sobre la SG ni sobre la SLE, al obtenerse en todos los casos valores de p-valores superiores a 0.05.

En nuestra serie, la supervivencia a 5 años de los pacientes con expresión aumentada de p53 ha sido del 39.6% frente al 51.5% de los pacientes con expresión baja de p53 ($p=0.280$). En cuanto a la recurrencia de nuestros pacientes la supervivencia libre de enfermedad a 5 años de los pacientes con expresión aumentada de p53 ha sido del 23% comparada con el 36.4% en los pacientes con expresión baja de p53 ($p=0.428$). En nuestra serie el marcador Ki-67 no ha sido factor de mal pronóstico estadísticamente significativo sin demostrar su influencia ni sobre la supervivencia a 5 años (47.3 vs 33.3%, $p=0.322$), ni sobre la supervivencia libre de enfermedad a 5 años (30.6 vs 20%, $p=0.225$).

Los marcadores inmunohistoquímicos stem cells CD133 y CD166, no han sido factores pronósticos significativos ni sobre la supervivencia a 5 años (52.2 vs 41.8%, $p=0.387$; 54.5 vs 41.3%, $p=0.281$, respectivamente) ni sobre la supervivencia libre de enfermedad a 5 años (38.6 vs 25.1%, $p=0.240$; 31.2 vs 28.5%, $p=0.559$, respectivamente). En nuestro estudio, los pacientes con tumores que expresaban CD44+, tuvieron mayor supervivencia a 5 años (55.3%) respecto a los pacientes con tumores pobres en CD44 (29.3%), ($p=0.014$). Hemos obtenido resultados similares en cuanto a la supervivencia libre de enfermedad a 5 años (40.1 vs 16.5%, $p=0.022$).

En relación con el CD166, observamos cómo la supervivencia a 5 años, era del 54.5% en aquellos que mostraban positividad del marcador frente al 41.3% en los que este marcador era negativo, aunque la diferencia no han sido estadísticamente significativa ($p=0.281$), ni tampoco al analizar la SLE a 5 años ($p= 0.559$).

Dentro del grupo de neoadyuvancia, ni la p53 ni la Ki-67 se comportaron como marcadores de respuesta a la QT neoadyuvante y no influyeron ni sobre la supervivencia a 5 años (para la p53, 35.7 vs 37.5%, $p=0.906$; para el Ki-67, 39.5 vs 25%, $p=0.441$, respectivamente) ni sobre la supervivencia libre de enfermedad a los 5 años (para la p53, 14.3 vs 31.3%, $p=0.375$; para el Ki-67, 26.3 vs 0%, $p=0.125$, respectivamente).

Dentro del grupo de pacientes que recibieron neoadyuvancia, observamos como en nuestro estudio tuvo significación estadística la positividad del marcador de membrana CD44, tanto para supervivencia actuarial (50% vs 18.2%, $p=0.024$) como para la supervivencia libre de enfermedad a 5 años (37.5 vs 4.5%, $p=0.014$). Los pacientes con CD133+ tuvieron una supervivencia mayor y una recurrencia menor que los CD133-, aunque no se encontró significación estadística ni en la SG a 5 años (57.1% vs 28.1%, $p=0.061$) y ni en la SLE a 5 años (42.9% vs 12.5%, $p=0.068$). Los pacientes que expresaron el marcador CD166 tuvieron mejor supervivencia a 5 años que los que no lo expresaron aunque sin relación estadísticamente significativa (58.3 vs 28.1%, $p=0.064$) y para la SLE a 5 años, a pesar de presentar menor recurrencia tampoco se alcanzó la significación estadística (25 vs 18.8%, $p=0.647$).

IV.4.- ANÁLISIS MULTIVARIANTE

IV.4.1.- FACTORES PRONÓSTICOS DE SUPERVIVENCIA Y DE RECURRENCIA EN LA MUESTRA GLOBAL (n=150)

Análisis Multivariante (Modelo de regresión de Cox)

FACTOR PRONÓSTICO	Favorable vs No Favorable	HR*	IC _{95%} *	p
<i>Supervivencia actuarial</i>				
Nº MH resecadas	<3 vs ≥3	1.746	1.008-3.084	0.045
CD44 membrana	Positivo vs Negativo	1.992	1.086-3.402	0.025
<i>Supervivencia libre de enfermedad</i>				
CD44 membrana	Positivo vs Negativo	1.806	1.094-2.980	0.021

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

IV.4.2.- FACTORES PRONÓSTICOS DE SUPERVIVENCIA Y DE RECURRENCIA EN LA COHORTE QT NEOADYUVANTE (n=74)

Análisis Multivariante (Modelo de regresión de Cox)

FACTOR PRONÓSTICO	Favorable vs No Favorable	HR*	IC _{95%} *	p
<i>Supervivencia actuarial</i>				
NO SE DETECTARON FACTORES PRONÓSTICOS EN EL ESTUDIO MULTIVARIANTE				
<i>Supervivencia libre de enfermedad</i>				
NO SE DETECTARON FACTORES PRONÓSTICOS EN EL ESTUDIO MULTIVARIANTE				

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

IV.4.3.- VARIABLES HISTOLÓGICAS E INMUNOHISTOQUÍMICAS PREDICTIVAS DE RESPUESTA A LA QT NEOADYUVANTE

Análisis Multivariante (Modelo de regresión Logística)

FACTOR PRONÓSTICO	Favorable vs No Favorable	OR*	IC _{95%} *	p
Nº MH reseca	<3 vs ≥3	2.445	1.199-4.987	0.014

*OR: Odds ratio; IC_{95%}: Intervalo de confianza del 95%.

En el análisis multivariante, en relación a los factores pronósticos de supervivencia y recurrencia sobre la muestra global, el n° de MH reseçadas ≥ 3 ha sido un factor pronóstico estadísticamente significativo sobre la supervivencia actuarial a 5 años (HR=1.746, p=0.045). La expresión del marcador de membrana CD44 en las células metastásicas ha sido factor pronóstico estadísticamente significativo tanto sobre la supervivencia actuarial como sobre la supervivencia libre de enfermedad a 5 años (HR= 1.992, p=0.025 y HR= 1.806, p=0.021 respectivamente).

En relación a los factores pronósticos de supervivencia y recurrencia en la cohorte de pacientes sometidos a QT neoadyuvante, en el análisis multivariante no se han identificado factores pronósticos estadísticamente significativos ni sobre la supervivencia actuarial ni sobre la supervivencia libre de enfermedad a 5 años.

Respecto a las variables histológicas e inmunohistoquímicas predictivas de respuesta a la QT neoadyuvante, al evaluar comparativamente las dos cohortes de pacientes (en función de si habían recibido QT neoadyuvante o no), hemos podido comprobar que el presentar un número de MH igual o superior a 3 se ha relacionado significativamente con la neoadyuvancia al realizar el análisis multivariante (OR=2.445, p=0.014).

V. DISCUSIÓN

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

Existe suficiente experiencia como para considerar la resección hepática el tratamiento de elección o gold standard de las MHCCR, ya que es el único con capacidad de aumentar la supervivencia a largo plazo de estos pacientes e incluso conseguir su curación^{43, 49-67}. Esa misma experiencia demuestra que la cirugía es un tratamiento eficaz y seguro, con escasa morbilidad^{50, 57} y ha demostrado ser el tratamiento ideal para esta patología^{50, 57}.

Actualmente hay gran interés en el impacto que tienen la especialización y la agrupación de casos sobre los resultados quirúrgicos de ciertas afecciones y se ha preconizado la centralización^{28, 50, 51, 55, 58, 99} de algunas patologías, entre ellas la cirugía hepática, en determinados centros. En este sentido, nuestro centro es un hospital de referencia de tercer nivel que posee la experiencia y la infraestructura necesarias para realizar resecciones hepáticas cumpliendo y mejorando los estándares establecidos^{28, 50, 51, 55, 58}.

Según la mayoría de los autores^{16, 28, 50, 51, 53, 54, 57, 60, 69}, sólo un equipo multidisciplinar descartará la reseccabilidad de las MHCCR. En este sentido, en nuestro centro se realiza una reunión multidisciplinar semanal del comité de tumores del área HBP con integrantes de diferentes servicios del hospital. Con el fin de aumentar el número de pacientes que se beneficiarían del tratamiento quirúrgico, nuestro grupo multidisciplinar, en consonancia con otros centros^{28, 50, 51, 57-60, 68, 69, 133}, ha realizado a lo largo de la última década un cambio en los criterios clásicos de selección de los pacientes con MHCCR, evolucionando hacia unos criterios menos restrictivos y más ampliados con el objetivo de rescatar y convertir en reseccables algunas lesiones que inicialmente no lo eran.

Hay diferentes estudios^{5, 10} que han analizado los clásicos factores preoperatorios pronósticos de supervivencia (relacionados con el paciente, con el tumor primario y con las MH), con el fin de seleccionar a los pacientes en quienes se podría evitar una cirugía innecesaria. Sin embargo, algunos autores^{56, 195} no contraindican la cirugía en estos pacientes con criterios de mal pronóstico siempre que se pueda conseguir una resección R0, ya que existen factores pronósticos que sólo se pueden conocer tras la resección de las MH. Estos factores se basan en un estudio histológico^{56, 195} de la pieza de resección y en el estudio inmunohistoquímico, que puede combinar los marcadores inmunohistoquímicos de proliferación celular y control del ciclo celular¹⁹⁵. Por este motivo y dado que la resección hepática es el único tratamiento disponible con intención potencialmente curativa, avalados por los resultados de otros grupos^{16, 28, 46, 50, 51, 53, 57, 60, 67, 68, 133}, consideramos la opción de realizar una hepatectomía en cualquier paciente (sin contraindicación

para una cirugía mayor por comorbilidad asociada) en el que sea posible extirpar toda la enfermedad neoplásica con un margen libre de tumor y respetando suficiente volumen/reserva funcional del parénquima hepático remanente.

Nuestro grupo ha intentado sistemáticamente aumentar las opciones de reseccabilidad de los pacientes y, en consonancia con otros autores^{16, 28, 43, 50-53, 54, 55, 57-61, 63, 65-69}, se han desarrollado nuevas técnicas y estrategias. Una de las causas del aumento del número de pacientes con opciones de resección quirúrgica se basa en el uso de nuevas líneas de QT, con capacidad de disminuir el tamaño tumoral y así convertir lesiones inicialmente irresecables en resecables^{46, 47, 55, 68, 215, 239}. Si la disminución del tamaño tumoral tras la administración de QT no es suficiente para que pueda llevarse a cabo el tratamiento quirúrgico, disponemos de varias técnicas como la embolización portal^{68, 336, 419}, la hepatectomía en dos tiempos^{47, 55, 66, 68, 348, 350}, etc., que tenemos siempre en consideración con el objetivo de aumentar el número de pacientes candidatos a resección⁶⁸.

Aunque la ampliación de los criterios de reseccabilidad para las MHCCR ha permitido aumentar el número de pacientes candidatos a cirugía, sus resultados en cuanto a supervivencia a corto y largo plazo todavía están por determinar, por lo que hemos querido mostrar nuestra experiencia evaluando qué factores pronósticos postoperatorios (histológicos e inmunohistoquímicos) han influido sobre la supervivencia global y la supervivencia libre de enfermedad en los pacientes con MHCCR intervenidos bajo indicación de criterios clásicos y ampliados^{27, 68}. Al mismo tiempo, hemos querido valorar si el abordaje quirúrgico agresivo con la ampliación de criterios está justificado y cumple los estándares de calidad actuales en términos de supervivencia y morbimortalidad en una unidad de referencia de cirugía hepática como la nuestra.

Para ello, hemos realizado un estudio retrospectivo a partir de una base de datos completada de forma prospectiva con los datos clínicos de 150 pacientes intervenidos quirúrgicamente de 183 resecciones hepáticas con intención curativa. Todos los pacientes se habían diagnosticado de adenocarcinoma colorrectal confirmado histológicamente (tanto en nuestro hospital como en otros centros) y presentaban MHCCR, sincrónicas o metacrónicas, consideradas resecables en el momento de la decisión quirúrgica. El presente estudio representa la continuación de los resultados obtenidos previamente en nuestro centro de trabajo y ya publicados^{45, 195}.

Este mismo proceso prospectivo de recopilación de datos y su posterior análisis estadístico retrospectivo es el que siguen la mayoría de los autores^{2-48, 50-51, 53-57, 163}, aunque con algunas diferencias entre ellos, sobre todo en cuanto al tamaño muestral. Aunque el objetivo para un

futuro próximo es que aumente el número de pacientes, el tamaño muestral de este estudio es pequeño en relación con algunas series^{4, 5, 8, 10, 12, 20, 22, 25, 28, 29, 31, 32, 35, 37, 40, 42, 44, 46}, sobre todo si lo comparamos con estudios multicéntricos^{2, 5, 7, 9, 15-19, 30, 34, 38, 48, 155, 156}. No obstante, nuestra serie posee un tamaño similar a las de otros autores^{11, 21, 27, 43} y es superior al de los estudios de otros centros^{6, 13, 14, 23, 24, 26, 33, 36, 39, 41, 45, 47}.

Hemos realizado un estudio histológico básico^{56, 195} de la pieza de resección (número y tamaño máximo tamaño de la/s MH, mínimo margen de resección, porcentaje de necrosis en la/s MH, presencia de microsateletosis, tipo de crecimiento tumoral, grado de diferenciación tumoral)¹⁹⁵ y un estudio inmunohistoquímico, que puede combinar los marcadores inmunohistoquímicos de proliferación celular y control del ciclo celular, p53 y Ki-67¹⁹⁵. Respecto al análisis histológico, hemos querido analizar mediante el presente trabajo, si un estudio ampliado al expuesto anteriormente^{56, 195} y basado en nuevos marcadores histológicos (presencia de pseudocápsula fibrosa peritumoral, grado nuclear y el número de mitosis/mm², presencia de patrón de crecimiento hipóxico-angiogénico peritumoral, presencia de casquete tumoral viable en la periferia de la/s MH, porcentaje de fibrosis y porcentaje de células viables tumorales en la/s MH), puede de igual modo, orientar hacia el pronóstico y la eficacia de la cirugía realizada. Respecto al análisis inmunohistoquímico^{186, 195, 216-218}, hemos seguido la misma metodología de trabajo, ampliando los resultados ya publicados por nuestro grupo¹⁹⁵ y analizando la capacidad pronóstica de los marcadores de células madre CD44, el CD133 y el CD166 en este contexto.

Para minimizar sesgos o discrepancias en las observaciones^{183, 216}, el mismo patólogo fue quien revisó sistemáticamente y de forma retrospectiva^{173, 178, 183, 186, 187, 219} la totalidad de las muestras, realizando el análisis histológico (con técnicas de tinción de hematoxilina eosina)^{173, 195, 219} e inmunohistoquímico (con técnicas de tinción inmunohistoquímica correspondiente para cada uno de los marcadores definidos p-53, Ki-67, CD133, CD44 y CD166)¹⁹⁵ de las piezas de resección de nuestros pacientes. Además, el patólogo no tuvo información sobre los datos clínicos del paciente, ni el tipo de quimioterápicos administrados como tratamiento neoadyuvante ni de los resultados en cuanto a supervivencia y recurrencia de la enfermedad^{178, 183}.

En consonancia con la mayoría de los autores, como Poultsides et al¹⁸⁷ o Adam et al¹⁸⁶, todos los datos del análisis histológico e inmunohistoquímico de la enfermedad hepática, han sido referentes a la pieza quirúrgica obtenida tras realizar la primera hepatectomía. Tal y como describen en su metodología otros autores^{173, 178, 183, 184, 186, 190}, hemos realizado cortes desde el centro hasta la periferia de la lesión con un grosor de 5 mm. en la/s MH, seleccionando cortes de todas las áreas macroscópicamente significativas. Si en la pieza quirúrgica obtenida tras realizar la

hepatectomía en un paciente, existía más de una MH, se procedió al análisis histológico e inmunohistoquímico, una por una, de todas las MHCCR presentes¹⁷³.

En cuanto al análisis inmunohistoquímico, lo hemos realizado mediante la técnica tissue microarray (TMA o microarrays de tejidos) empleada por otros grupos^{195, 216-218, 409-411}, porque permite estudiar simultáneamente diferentes marcadores inmunohistoquímicos (moleculares) en un acto único, lo que permite un ahorro en términos temporales y económicos^{195, 412}. Desde nuestro punto de vista, el éxito de esta tecnología ya consolidada, viene dado por ser una herramienta robusta que permite la monitorización y la evaluación simultánea de gran cantidad de muestras o de series de tumores en un único experimento, garantizando la homogeneidad de las técnicas entre las muestras.

La mayoría de las series publicadas están constituidas por gran número de pacientes y describen el progreso de la cirugía hepática hacia una cirugía más segura, sobre todo en la última década^{4, 5, 10, 29}, aunque algunos autores no reflejan las mejoras quirúrgicas y perioperatorias que se han conseguido en estos años^{43, 54}. Una ventaja de nuestro estudio es que los datos que presentamos son recientes, ya que hemos comprobado que en la literatura hay pocos estudios en los últimos años que se basen exclusivamente en pacientes tratados a partir del año 2000 con el uso de nuevas líneas de QT^{10, 15, 29, 369}.

Existen estudios que han comprobado que las pruebas radiológicas preoperatorias tras tratamiento neoadyuvante sobrestiman o infraestiman la respuesta a la QT^{176, 177} por lo que la viabilidad tumoral real vendría determinada por el examen histológico. En este sentido, la respuesta histopatológica a la QT^{133, 178} también se ha propuesto en los últimos años como uno de los factores pronósticos más importantes, tal y como se ha observado en otro tipos de tumores como los de mama¹⁷⁷, osteosarcoma¹⁷⁸, cáncer de esófago¹⁷⁹, gástrico¹⁸⁰ y rectal^{181, 182}. Con el objetivo de evaluar comparativamente la respuesta histológica a la QT, dentro de la totalidad de los pacientes (n=150), hemos dividido la muestra en dos cohortes en función de si habían recibido QT neoadyuvante (n=74, 49.3%) o no (n=76, 50.7%), siendo este último grupo derivado directamente a cirugía sin neoadyuvancia. Tras realizar esta comparación, procedimos en el grupo de pacientes que recibió **QT neoadyuvante**¹⁸⁷ a determinar las curvas Kaplan-Meier de supervivencia actuarial y de supervivencia libre de enfermedad a 5 años respectivamente, en relación a cada una de las variables definidas en nuestro estudio que podrían actuar como de los factores pronósticos de respuesta histológica a la QT neoadyuvante. Esta misma metodología de trabajo ha sido llevada a cabo por otros grupos como Poultsides et al¹⁸⁷ en 2012.

Hay que realizar una serie de puntualizaciones sobre la metodología estadística.

Primero, al realizar un análisis retrospectivo es posible que se hayan producido algunos sesgos de selección explicados por la propia naturaleza del estudio y por la variación en los criterios de selección de los pacientes durante el periodo de recogida de datos (6 años). De igual modo, otra limitación podría ser el hecho de que nuestro hospital es un centro de referencia, por lo que podría haber sesgos de selección en cuanto a que los pacientes más complejos se derivan a este centro⁶⁸.

Segundo, como se puede apreciar en la relación de pacientes incluidos en el estudio, todos los datos de las historias clínicas no siempre se han podido obtener, por lo que lógicamente algunas de las variables analizadas no se han estudiado sobre la totalidad de los pacientes, sino sólo sobre aquellos en los que ese dato se había podido recoger. Al igual que otros autores reflejan en sus trabajos⁴⁴, hemos tenido dificultades puntuales para conseguir los datos de algunos pacientes en seguimiento por el servicio de Oncología de otros centros hospitalarios, sobre todo respecto a los datos del tratamiento con QT adyuvante a la colectomía y a la hepatectomía. Por este motivo, sería interesante instaurar en próximos años en nuestra Comunidad Autónoma una historia clínica digital (Vigal-Brey et al⁴¹⁸, 2012) como la planteada por el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad[¶] que permitiese el acceso a los distintos especialistas del equipo multidisciplinar evitando desplazamientos innecesarios a los pacientes a nuestro centro y la duplicidad de consultas ambulatorias.

Tercero, hemos analizado las curvas de supervivencia Kaplan-Meier⁴¹⁶ de la serie global y por factores histológicos e inmunohistoquímicos para obtener cifras de supervivencia actuarial a 1-3-5^{2-48, 53-57, 68, 78, 137-142, 144-158, 220, 223-227, 302-323, 325-327, 336-392} y supervivencia libre enfermedad a 1-3-5 años tras la hepatectomía^{2-48, 53-57, 68, 78, 137-142, 144-158, 220, 225-227, 302-323, 325-327, 336-358}, tal y como realizan otros grupos según la literatura revisada. Como posteriormente se analizará con mayor detalle, dado que no falleció ningún paciente en el postoperatorio inmediato (90 días siguientes a la primera hepatectomía^{68, 224, 307, 313, 323-328}), no ha habido ninguna exclusión del análisis estadístico en cuanto a supervivencia global y libre de enfermedad, a diferencia de otros autores^{37, 56, 216}.

¶ La Historia Clínica Digital del Sistema Nacional de Salud (HCDSNS) tiene como finalidad garantizar a ciudadanos y profesionales sanitarios el acceso a la documentación clínica más relevante para la atención sanitaria de cada paciente. Se incluye documentación que se encuentre disponible en soporte electrónico en cualquier lugar del SNS, asegurando a los ciudadanos que la consulta de sus datos queda restringida a quien esté autorizado para ello.
http://www.msc.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/docs/HCDSNS_Castellano.pdf

Según la mayoría de los autores^{16, 27, 37, 43, 50, 52, 57, 58, 64, 66, 168, 220-224}, un 60-70% de los pacientes intervenidos de MHCCR sufrirán recurrencia, generalmente en los dos o tres primeros años tras la hepatectomía^{16, 27, 37, 43, 50, 52, 57, 58, 64, 66, 168, 220-224}. Por este motivo, decidimos seleccionar para realizar la revisión histológica que realizó el patólogo, una muestra de pacientes (n=150) se basó exclusivamente en pacientes que tuviesen un seguimiento mínimo superior a 24 meses (en nuestro caso 27.5 meses). Al emplear esta metodología y tener un seguimiento mínimo superior a 2 años, hemos pretendido que las curvas de supervivencia actuarial Kaplan-Meier⁴¹⁶ fuesen similares a las curvas de supervivencia actual tal y como publicó el grupo australiano de Chua et al⁴⁶ en 2011. La curva de supervivencia actual a 1-3-5 años se refiere a los pacientes que verdaderamente están vivos a esos intervalos de tiempo mientras que la curva de supervivencia actuarial a 1-3-5 años determinada a través del análisis Kaplan-Meier⁴¹⁶, se refiere a una estimación de la proporción de supervivientes (enfermos o no) que habría a esos intervalos de tiempo basados en el número de eventos (muertes) o pacientes fallecidos (censurados). Cuando el seguimiento o follow-up es limitado, la supervivencia actuarial no tiende a solaparse con la supervivencia actual y la identificación de los verdaderos pacientes vivos se aleja de la realidad, con lo que los resultados están demasiado sesgados⁴⁶.

Respecto a la supervivencia actuarial de la serie y la supervivencia libre de enfermedad-recurrencia, hemos realizado un seguimiento medio de 44 meses y de 35 meses respectivamente (cifras superiores a algunas series^{5, 16, 28, 29, 42, 50, 53, 54, 57, 148, 151}, solapables a otras^{10, 18, 35, 37, 40, 57} e inferiores a las de otros grupos^{25, 44}). Como se ha expuesto anteriormente, para la mayoría de los grupos^{16, 27, 37, 43, 50, 52, 57, 58, 64, 66, 168, 220-224}, un 60-70% de los pacientes intervenidos de MHCCR sufrirán recurrencia de la enfermedad tras la hepatectomía en el remanente hepático o en otras localizaciones^{5, 10, 16, 27, 37, 43, 50, 52, 57, 58, 64, 66, 168, 220-224, 423}. Nuestros resultados confirman estas cifras y 111/150 pacientes (74%) presentaron recidiva de la enfermedad (58 recidivas hepáticas y 53 recidivas extrahepáticas metacrónicas intervenidas o no). La recidiva se localizó en el hígado en 58/150 pacientes (38.6%) cifra que está en consonancia con el 20%-35% según distintas series^{37, 312}. Para el grupo del Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (Tomlinson et al³⁷) un tercio de los pacientes libres de enfermedad a los 5 años fallecerá como consecuencia de alguna causa relacionada con el cáncer y potencialmente uno de cada seis pacientes se curará de la enfermedad tras la resección de las MHCCR^{37, 46}. En nuestro caso, todos los pacientes fallecidos fueron por causa relacionada con el cáncer (datos no mostrados).

V.2.- SOBRE LOS RESULTADOS

V.2.1.- SOBRE LA SUPERVIVENCIA A LARGO PLAZO Y LA MORBIMORTALIDAD POSTOPERATORIA

En nuestro estudio, todas las laparotomías se realizaron con intención potencialmente curativa y la resección hepática sólo se consideró en los casos en los que a priori, era factible una resección intra o/y extrahepática de las MHCCR. En consonancia con otros grupos⁵⁰, se han excluido del estudio 6 pacientes en los que tras realizar la laparotomía se evidenció carcinomatosis peritoneal y no se realizó ningún tipo de RH por lo que el índice de reseabilidad de nuestra serie ha sido del 96.1%. Esta cifra es superior a la de otros grupos nacionales como el de López-Andújar et al⁵³ (reseabilidad del 86%), Figueras et al⁵⁰ (reseabilidad del 91.3%) y Martí et al⁴³ (reseabilidad del 80%).

En nuestra serie de 150 pacientes sometidos a resección, los resultados de supervivencia a largo plazo han sido: supervivencia actuarial general a 1, 3 y 5 años del 94.7, el 65.8 y el 56.6% y supervivencia libre de enfermedad para los mismos períodos del 81.3, el 47.1 y el 33.5% respectivamente, lo que puede compararse de forma positiva con las series de pacientes de otros centros de referencia de cirugía hepática^{3-20, 53, 54}. Estas cifras favorables de supervivencia junto con una mortalidad nula, cifra inferior al 5% considerada como aceptable en la mayoría de las series^{3-20, 29, 53, 57, 68, 163, 377}, justifican en la actualidad un abordaje quirúrgico agresivo en nuestros pacientes con MHCCR⁴⁴. En este sentido, autores como Gayowski et al³, Iwatsuki et al¹², Minagawa et al¹⁵, Tamandl et al²⁹, Lendoire et al⁴⁷ y Karoui et al⁴²⁰, han descrito series de pacientes en un periodo de 5 años sin mortalidad postoperatoria y con cifras bajas de morbilidad.

El descenso de la morbilidad en las resecciones hepáticas ha sido un factor importante para el gran desarrollo acaecido en el tratamiento quirúrgico de las MHCCR. En la actualidad, para estar en consonancia con los resultados de los centros de referencia, las cifras de mortalidad y morbilidad deben ser inferiores al 5% y al 20% respectivamente, aunque esta última es un concepto no unificado en las diferentes series, pero puede servir como referencia^{3-20, 53}. En este sentido, las cifras de morbilidad postoperatoria de entre el 22% y el 45% tras la resección hepática se han descrito en varias series con gran número de pacientes^{68, 163}. Sin embargo, la mayoría de estos trabajos se basan en una muestra muy heterogénea, incluyendo patología benigna y maligna como indicación para la resección hepática y perfiles de pacientes muy diferentes. Si tenemos en cuenta sólo los pacientes sometidos a resección hepática por MHCCR, que es

actualmente una de las indicaciones más importantes para la cirugía hepática, los estudios publicados han obtenido cifras de morbilidad a 30 días del 16% al 41%^{4, 10, 18, 29, 40, 68, 152}.

Nuestra cifra de morbilidad postoperatoria del 36% está en consonancia con la de otros grupos^{10, 16, 17, 20, 30, 47}, sin embargo, ha sido superior a la obtenida por otros autores^{4, 8, 9, 12, 14, 18, 26, 29, 34, 40, 48}. Esto puede deberse al hecho de que nuestro hospital, al ser un centro de referencia, es al que se derivan pacientes más complejos⁶⁸ y a que el abordaje multidisciplinar que llevamos a cabo es cada vez más agresivo^{29, 68} (en la mayoría de los pacientes la aplicación de QT ha precedido a la resección hepática).

Otro factor importante es el periodo de tiempo que se ha determinado para definir la morbilidad y mortalidad perioperatoria. En nuestro estudio, hemos considerado un periodo de 90 días tras la resección hepática⁶⁸. Sin embargo, en la literatura revisada, se considera con frecuencia un periodo de 30 días tras la cirugía, lo que podría explicar que nuestros datos de morbilidad postoperatoria sean algo superiores a los obtenidos por otros autores^{68, 224, 307, 312, 313, 323-328}. Mullen et al³²⁸ han observado recientemente un aumento de un 47% en las cifras de mortalidad al comparar los datos obtenidos a los 30 días y a los 90 días del postoperatorio, además han concluido que considerando un periodo de 30 días se puede subestimar el verdadero riesgo de la cirugía hepática mayor⁶⁸. Las complicaciones postoperatorias se han definido según la clasificación de Clavien y Dindo en 2004³²⁹ y 2009³³⁰.

Una limitación de nuestro estudio podría ser la propia estratificación de las complicaciones postoperatorias en función de la clasificación de Clavien y Dindo^{329, 330} de forma retrospectiva. Sin embargo, pensamos que esta forma de clasificación, aunque sea retrospectiva, es bastante precisa, ya que se basa en las consecuencias terapéuticas derivadas de la complicación. Además, nuestro estudio es uno de los primeros^{68, 325, 357} en aportar resultados a corto y largo plazo tras la hepatectomía por MHCCR basándose en la clasificación de Clavien y Dindo^{329, 330} en relación con los cambios en los criterios de reseccabilidad.

Estamos de acuerdo con otros autores como Martí et al⁴⁵ en que la mejoría en los cuidados y detección de las complicaciones menores y mayores han aumentado en los últimos años, lo que consecuentemente ha resultado en un mejor tratamiento de las mismas y prueba de ello es que en nuestro estudio de los 54 pacientes que presentaron morbilidad a 90 días de la intervención, 11 requirieron radiología intervencionista (grado IIIa³³⁰) y 2 algún tipo de reintervención quirúrgica (grado IIIb³³⁰) pero nin ninguno de ellos falleció (grado V de la clasificación de Clavien y Dindo³³⁰).

La mediana de estancia postoperatoria en nuestra serie ha sido de 10 días, cifra en consonancia con el grupo austriaco de Tamandl et al²⁹. Sin embargo, fue superior a la serie del Hospital la Fe⁵³ y a la del Memorial Sloan-Kettering Cancer Center¹⁰, con más de 1000 resecciones por MH, pues consiguen una mediana en los últimos años de 8 días. No obstante, estas cifras contrastan con las medianas de 19 días para primeras resecciones y de 22 días para segundas resecciones en series orientales⁴⁴. Tras la intervención, la mayoría de nuestros pacientes se trasladan a la unidad de Reanimación o de Cuidados Intensivos, donde permanecen 24-48 horas y en la planta de hospitalización se inicia la tolerancia oral y la deambulación, lo que influye de forma favorable en el alta precoz⁵³. En este sentido, debemos tener en cuenta que pueden existir otras razones médicas para una estancia postoperatoria prolongada además de la propia hepatectomía²⁹ como el reinicio de tratamiento anticoagulante, la polineuropatía postquimioterapia, etc.

V.2.2.- SOBRE LOS FACTORES PRONÓSTICOS

Son muchos los estudios retrospectivos que han tratado de identificar factores pronósticos y determinar su influencia a corto plazo (morbimortalidad postoperatoria) y a largo plazo (supervivencia y recurrencia) tras la resección de MHCCR^{4, 5, 10, 12, 27, 43, 50, 57, 133, 144, 159-161} para seleccionar pacientes en los que evitar una cirugía innecesaria, decidir entre el tratamiento quirúrgico y/o tratamiento con QT, predecir el riesgo de recurrencia hepática y finalmente estimar tasas de supervivencia. Nuestro trabajo confirma la importancia de algunos de ellos. La presencia de alguno de ellos en un paciente determinado es suficiente, en opinión de algunos autores, para descartar la indicación de la cirugía^{16, 50, 57}.

Estos mismos estudios incluyen sólo pacientes de mediana edad, sin comorbilidad asociada, con MH metacrónicas, localizadas en un sólo hemihígado, con menos de 4 lesiones y sin EHD^{50, 424}. Consideramos que nuestros buenos resultados en cuanto a reseabilidad y supervivencia no pueden atribuirse a un efecto de selección de los mejores candidatos para resección. Si analizamos las series publicadas, puede apreciarse que nuestra muestra presentaba pacientes con factores de mal pronóstico preoperatorios: un 30.7% de los pacientes eran de edad ≥ 70 años (datos no mostrados) con 28% de pacientes con riesgo ASA 3-4, 81.3% de los pacientes presentaban enfermedad en estadios III-IV, con un 42% de sincronidad, 45.3% con localización bilateral y un 15.3% de ellos con enfermedad extrahepática reseable (datos no mostrados). El porcentaje de pacientes con factores de mal pronóstico no es inferior al de otras series y, en la mayoría de los casos, se superponen a los datos publicados en la literatura^{10, 18, 53, 54}. A pesar de que estos pacientes tienen a priori peor pronóstico, hemos obtenido una tasa de resección elevada de las MHCCR (96.1%) con una supervivencia a 5 años del 56.6% así como una mortalidad perioperatoria nula^{3, 12, 15, 29, 47, 420}, cifra inferior a las series publicadas por otros autores^{5, 10, 12, 16, 28, 43, 50, 144, 424} lo cual encaja con nuestra política de indicación de resección siguiendo criterios “ampliados”⁴³ y confirma los resultados publicados anteriormente por nuestro grupo⁴⁵.

Esta tendencia favorable en cuanto a los resultados en comparación con otras series retrospectivas, posiblemente se debe a que estas últimas se desarrollaron antes de la introducción de nuevas líneas de QT y algunas de estas series no reflejan los avances quirúrgicos perioperatorios que se han conseguido en la última década^{43, 54}. Son varios los factores que han contribuido a mejorar la seguridad de las resecciones hepáticas y, al igual que otros autores^{43, 44, 51, 54, 55, 58-61, 63, 65, 66, 68}, pensamos que estas cifras de supervivencia, reseabilidad y morbimortalidad están íntimamente relacionadas con varios hechos, algunos de ellos difíciles de contrastar a través del diseño de

nuestro estudio: mejor selección de los pacientes; mejores técnicas de imagen; nuevas líneas de QT neo y adyuvante con menor hepatotoxicidad; mejora de la técnicas radiológicas intervencionistas, quirúrgicas y anestésicas; mejor conocimiento de la anatomía quirúrgica del hígado; mayor experiencia de los equipos gracias al trasplante hepático; desarrollo de nuevos aspectos técnicos (maniobra de Pringle, exclusión vascular total, ligadura vascular extrahepática de grandes vasos y técnicas de oclusión portal); desarrollo de nuevo instrumental auxiliar (ecografía intraoperatoria, bisturí ultrasónico y coagulador monopolar), mejores cuidados perioperatorios de los pacientes (avances en anestesia, unidades de reanimación y cuidados intensivos), centralización de los pacientes, etc.

V.2.2.1.- Sobre la QT neoadyuvante a las MHCCR

En nuestro equipo multidisciplinar, los pacientes con factores de mal pronóstico serían tributarios de tratamiento con QT neoadyuvante y adyuvante a la resección, sobre todo si además, como consideran otros autores como Adam et al¹⁶⁷, la enfermedad está en progresión. Al igual que para muchos autores^{53, 58, 59, 61, 94, 95, 229-254}, la QT neoadyuvante se aplica en nuestro centro en los casos en los que la enfermedad hepática se consideró irresecable por imposibilidad de obtener un margen de tejido sano con suficiente parénquima hepático residual o en aquellos casos no óptimamente resecables en los que concurrían varios factores de mal pronóstico (incluyendo MH sincrónicas)^{28, 43, 49, 50-55, 57-59, 64, 66, 94}.

Sin embargo, desde nuestro punto de vista y, en consonancia con otros grupos de trabajo^{133, 159-161}, consideramos que los factores pronósticos no son lo suficientemente fiables como para basar en ellos una contraindicación absoluta para la resección hepática, por diferentes motivos. En primer lugar, porque la cirugía es el tratamiento gold standard, el único capaz de conseguir cifras de supervivencia elevadas e incluso la curación del paciente, por lo que es difícil contraindicar la cirugía en los casos en que se pueda conseguir una resección R0⁵⁶. En segundo lugar, se debe tener en cuenta que en todas las series publicadas hay pacientes que sobreviven a largo plazo en casos teóricamente de mal pronóstico, lo que indica que existen factores biológicos inherentes al propio tumor no conocidos que determinan estas diferencias en la evolución^{16, 37, 43}. En este sentido, el hecho de que haya grupos de pacientes de peor pronóstico que tengan en nuestra serie una supervivencia actuarial y libre de enfermedad favorables al compararlas con otras series sin aumento de la morbimortalidad, refuerza la teoría de que los factores pronósticos no deben ser motivo de exclusión^{4, 5, 10, 12, 24, 28, 50}.

Dado que la resección hepática es la única opción terapéutica con intención potencialmente curativa, el objetivo primordial del tratamiento es rescatar y convertir en resecables las lesiones de los pacientes que inicialmente son irresecables o no óptimamente resecables^{28, 43, 49, 50-55, 57-59, 64, 66, 94, 95}. Sin tratamiento quirúrgico, la supervivencia media de estos pacientes es inferior a 2 años^{16, 44, 58, 59, 61, 94, 95} por lo que diferentes grupos de trabajo nos hemos implicado en el desarrollo de la cirugía de rescate tras la administración de QT neoadyuvante (downsizing-downstaging quimiotherapy), que se administra con el objetivo de lograr una reducción de la masa tumoral que haga posible una cirugía radical^{28, 43, 49, 50-55, 57-59, 64, 66, 94, 95}.

A la espera de estudios aleatorizados que obtengan conclusiones definitivas, consideramos que las lesiones metacrónicas tienen indicación de resección. Además, según una revisión reciente (Lehmann et al⁹⁵, 2012) en los pacientes con lesiones resecables pero con factores de mal pronóstico (lesiones múltiples, bilobares, sincrónicas, etc.), la neoadyuvancia puede ayudar a identificar pacientes buenos respondedores con biología tumoral favorable y que pueden obtener un beneficio claro de supervivencia.

En nuestra serie, el 49.3% de los pacientes (74/150 pacientes) recibieron QT neoadyuvante a la resección de las MH. Ésta es una cifra elevada en comparación con otras series^{22, 29, 53}, pero se explica por el alto porcentaje de metástasis sincrónicas, localización bilateral y otros factores de mal pronóstico presentes en nuestra serie ya expuestos con anterioridad. No obstante, otros grupos de trabajo han obtenido cifras similares a las nuestras en este aspecto^{232, 241}. Para diferentes grupos²⁸, la resección hepática tras la respuesta tumoral a la QT puede permitir la obtención de cifras de supervivencia similares a las de los pacientes con resección inicial de sus MH o con factores de mejor pronóstico. En nuestro estudio, la supervivencia actuarial a 5 años del grupo de 74 pacientes que recibieron QT neoadyuvante a la resección hepática no fue distinta de la de los 76 pacientes en los que se indicó cirugía de forma inmediata, a pesar de que los enfermos del grupo que recibió neoadyuvancia presentaban lesiones consideradas irresecables o con diversos factores de mal pronóstico (52.2 vs 61.3%, respectivamente), y la diferencia no alcanzó la significación estadística ($p=0.653$). Adam et al⁴²⁸ y Reddy et al⁴²⁹ obtuvieron resultados similares, aunque el primer autor estudió pacientes con MHCCR solitarias inicialmente resecables <5 cm. y el segundo con pacientes con MHCCR sincrónicas inicialmente resecables. No obstante, nuestros resultados superan las cifras de supervivencia a 5 años del 30% que exponen otros grupos de trabajo^{22, 54} e indudablemente son muy superiores a las obtenidas con la administración únicamente de QT^{16, 44, 58, 59, 61, 94, 95, 430}.

Sin embargo, la comparación con otros grupos no es tan sencilla. De hecho, el criterio de irresecabilidad varía significativamente según los estudios y los diferentes centros⁵³, lo que nos ha conducido a la inclusión de pacientes con enfermedad no óptimamente resecable^{94, 95}. De acuerdo con la revisión del grupo de Lehmann et al⁹⁵ en 2012, a la espera de estudios aleatorizados que obtengan conclusiones definitivas, consideramos que si un paciente presenta lesiones irresecables o no óptimamente resecables, debería valorarse siempre la indicación de QT neoadyuvante^{22, 47}, dado que nuestro dato de que el 52.2% de los pacientes con neoadyuvancia están libres de enfermedad a los 5 años, es muy superior al obtenido por otros grupos²⁴² y al obtenido con la administración de tratamiento paliativo^{16, 44, 58, 59, 61, 94, 95, 430}.

Para otros grupos^{16, 57}, la QT neoadyuvante disminuye además el riesgo de recidiva²⁹ tras la resección. El estudio EORTC-40983⁴³¹ demostró un aumento de la supervivencia libre de enfermedad en pacientes en los que se administró QT neoadyuvante. Sin embargo, este estudio presenta un gran sesgo de selección porque el aumento de la supervivencia podría estar en relación con el hecho de que los pacientes que presentaban progresión de la enfermedad durante la administración de la neoadyuvancia salieron del ensayo⁴⁴. A diferencia de lo publicado por algunos autores²⁴¹, para nosotros la QT neoadyuvante no ha sido un factor de mal pronóstico en la recurrencia a 5 años (32 vs 35.3%, respectivamente) ($p=0.462$). Pensamos que este aumento en la recurrencia no se debe tanto al hecho de recibir QT neoadyuvante, sino a las características que tiene la enfermedad de los pacientes que la reciben. No obstante, se deben hacer unas consideraciones importantes antes de tener en cuenta este dato como un mal resultado. A pesar de que se haya relacionado con un aumento en las cifras de recurrencia para algunos grupos²⁴¹ y aunque nuestro estudio no es randomizado, según nuestros resultados, la administración de QT neoadyuvante permite, en ocasiones, el rescate quirúrgico de los pacientes con factores de mal pronóstico (sincronicidad, localización bilateral, presencia de EHD, etc.), alcanzando una supervivencia a 5 años del 52.2% y sin que esto haya supuesto un mayor índice de recurrencia ni una menor supervivencia libre de enfermedad en nuestra serie.

El hecho de que la supervivencia actuarial no sea diferente de la de los pacientes que no reciben neoadyuvancia mientras que presentan cifras superiores de recurrencia, nos lleva a pensar que en los pacientes que reciben QT neoadyuvante y que sufren recurrencia de su enfermedad tienen la posibilidad de someterse a una nueva resección hepática^{57, 58, 221-224, 359-388} o a la aplicación de RF^{57-66, 432, 433-437} si la recurrencia es hepática o de plantear una resección de la EHD^{15, 28, 29, 40, 221, 259-279} si la recurrencia es extrahepática, de forma que la supervivencia tiende a igualarse a la de los pacientes que no reciben QT neoadyuvante. Otras técnicas aplicadas en conjunción con la QT neoadyuvante como las TOP o como las hepatectomías en dos tiempos, y que no hemos analizado en profundidad en este trabajo, pueden haber influido también en nuestros resultados. Un mayor número de pacientes con un seguimiento más prolongado del que hemos realizado en nuestra serie, junto con futuros estudios aleatorizados^{56, 57} pueden llegar a demostrar el verdadero beneficio de la QT neoadyuvante en cuanto a la disminución del riesgo de recidiva⁵³ tras la resección.

Sin embargo, hay varios estudios en la literatura actual en los que la seguridad de la cirugía podría estar en relación con la administración de QT neoadyuvante^{29, 324, 420}. Tanto nuestros resultados como los de otros grupos²⁹ sugieren que los pacientes pueden tratarse con cifras aceptables de mortalidad tras la neoadyuvancia²⁹. Al igual que en la serie de Karoui et al⁴²⁰ y de

Tamandl et al²⁹, en nuestro estudio, no ha habido relación entre la administración de QT preoperatoria y la mortalidad postoperatoria, dado que en las 3 series fue nula. Además, debemos tener en cuenta que en nuestro centro el número total de ciclos administrados en comparación con el grupo de Karoui et al⁴²⁰ fue superior (mediana 8 vs 5 ciclos). Desde nuestro punto de vista y del de otros autores^{28-32, 43, 47, 49-68, 73, 79, 81, 86}, las técnicas de disección modernas y la mejora de los cuidados perioperatorios han contribuido a esta baja tasa nula de mortalidad.

El hecho de si las anomalías en el parénquima hepático no tumoral provocadas por la QT neoadyuvante influyen de forma negativa sobre morbilidad tras la resección hepática por MHCCR, para algunos grupos como el del Paul Brousse⁶⁸ o el de la MD Anderson³²⁴ continúa siendo controvertido^{68, 438} y en un futuro tendremos que estudiar con una muestra más amplia de pacientes si la QT basada en oxaliplatino (67/74 pacientes, 90.5%) relacionada para algunos autores con alteraciones sinusoidales^{68, 439}, la QT basada en irinotecan (28/74 pacientes, 37.8%) relacionada con esteatohepatitis^{29, 68, 324}, así como el uso creciente de terapias diana^{215, 440} (33/74, 44.6%) pueden estar relacionadas con la morbilidad postoperatoria.

Hemos comentado anteriormente que existen estudios que han comprobado que las pruebas radiológicas preoperatorias tras tratamiento neoadyuvante sobreestiman la respuesta a la QT^{176, 177} por lo que la viabilidad tumoral real vendría determinada por el examen histológico. Por este motivo, la respuesta histopatológica a la QT^{133, 178} también se ha propuesto en los últimos años como uno de los factores pronósticos más importantes¹⁷⁸⁻¹⁸². Con el objetivo de evaluar comparativamente la respuesta histológica a la QT, dentro de la totalidad de los pacientes, hemos dividido la muestra en dos cohortes de pacientes en función de si habían recibido QT neoadyuvante (n=74, 49.3%) o no (n=76, 50.7%). Al comparar ambos grupos para detectar **diferencias basales en cuanto a sus variables clínicas** hemos podido comprobar que los pacientes que recibieron QT neoadyuvante fueron más jóvenes (p=0.020), tuvieron mayor invasión ganglionar tras la resección del CCR primario (p=0.002), un estadio del CCR más avanzado (p=0.001), más MH sincrónicas con el CCR (p<0.001) y con enfermedad extrahepática (p<0.001) y un mayor número de hepatectomías mayores (p=0.002). Algunas de estas diferencias entre ambos grupos, se confirmaron también en los estudio de Adam et al¹⁸⁶, Chan et al¹⁸⁴ y Poultsides et al¹⁸⁷.

V.2.2.2.- Sobre los factores pronósticos histológicos y sobre la relación de la QT neoadyuvante con la respuesta histopatológica en las MHCCR

Algunos datos obtenidos en el postoperatorio, entre los que se encuentra el estudio histológico de la pieza de resección, nos pueden orientar hacia el pronóstico y la eficacia de la cirugía realizada y, en este sentido, hemos considerado, como otros grupos de trabajo^{53, 56}, la tasa de **resecciones R0** como un índice adicional de calidad, ya que la presencia de un margen de resección afecto es un factor de mal pronóstico sobre la supervivencia en estos pacientes^{3, 8, 10, 12, 50, 53, 57, 377}. Autores como Figueras et al¹³⁷ y otros^{4, 9}, además consideran que el margen de resección es el factor pronóstico más importante sobre el cual el cirujano es capaz de actuar, sobre todo con la ayuda de la ecografía intraoperatoria¹³⁸.

Durante muchos años se ha considerado como gold estándar un margen de resección >1 cm.^{5, 9, 10, 16, 28, 40, 58-66, 133, 136-142, 395, 456}. No obstante, con el aumento del número de resecciones hepáticas cada vez más complejas (proximidad de las MH a estructuras biliares o vasculares, multinodularidad, etc.), especialmente tras conseguir la disminución del tamaño de las lesiones con la administración de QT neoadyuvante, ha aumentado la necesidad de obtener márgenes negativos aunque sean mínimos³⁹⁴.

La descripción del mínimo margen de resección respecto del borde de avance tumoral medido en milímetros, es una constante dentro del estudio histológico de la literatura actual^{3, 8-10, 12, 25, 29, 43, 47, 50, 53, 56-66, 133, 136-142, 183, 195, 377, 393-398}. El problema consiste en definir desde un punto de vista oncológico cuál es el mínimo margen requerido^{56, 60, 133, 136-141}.

Son muchos los estudios que hoy en día han obtenido resultados a largo plazo comparables a los de los pacientes con margen mayor a 1 cm, tomando como referencia una distancia menor, sin modificación significativa en las cifras de supervivencia global ni en las de recurrencia^{60, 142, 143}. Elías et al³⁹⁶ determinaron como márgenes positivos aquellos con afectación tumoral a menos de 2 mm. del borde de resección y con una distancia superior 3 mm. obtuvieron mejor cifra de supervivencia y menor riesgo de recidiva, por lo que consideraron esta distancia como correcta. Konopke et al³⁹⁷ posteriormente, también consideraron una distancia de 3 mm el mínimo margen oncológico. Kokudo et al³⁹⁸ relacionaron el riesgo de recidiva con una distancia de 2 mm. obteniendo una recurrencia del 13% cuando el borde fue <2 mm, del 2.8% con 2-4 mm y del 0% cuando fue >5 mm. Asumieron como riesgo aceptable de recurrencia un 6% cuando la distancia fue de 2 mm. Pawlik et al²⁵ mostraron que con un margen de resección mínimo de 1 mm, en comparación con una distancia de 1-4 mm, 5-9 mm. o más de 1 cm. se obtenían cifras de

supervivencia y recurrencia similares. Posteriormente otros autores (Martí et al⁴³, 2010; Vandeweyer et al¹³⁸, 2009; Bodingbauer et al³⁹³, 2007; Welsh et al¹³⁹, 2008), también han determinado como margen negativo la distancia mínima de 1 mm, por lo que nosotros hemos tomado también como referencia esta cifra definiendo la resección R1 como aquella en la que se mostraba presencia microscópica de tumor en el estudio histológico con una distancia libre o con un márgen de resección <1 mm. (independientemente de la presencia de microsateletosis)¹⁹⁵, al igual que numerosos grupos^{25, 56, 138, 140, 173, 183, 393, 394}.

En nuestra serie, la resección R1 tuvo lugar en el 17.3% de los casos (26/150 pacientes) y esta cifra es superponible a la descrita por otros autores^{43, 56, 140}, inferior a otras series (24% de de Haas et al³⁹⁴, 25.6% de Vandeweyer et al¹³⁸, 24.4% de Bodingbauer et al³⁹³) y superior a la aportada por otros centros (8.1% de Pawlik et al²⁵, 8.7% de Konopke et al³⁹⁷, 8.8% de Welsh et al¹³⁹).

Nuestra media de seguimiento de los pacientes R1 ha estado en torno a 35 meses (35.5±18.8 meses, datos no mostrados), cifra similar a la de la mayoría de las series revisadas^{9, 25, 142, 393, 394, 397}.

En otro análisis comparativo de 5 series con más de 400 resecciones hepáticas^{4, 5, 10, 28, 40}, se observó que sólo el margen positivo tuvo influencia sobre la supervivencia en todos los estudios. Este hecho se ha confirmado en el nuestro y los pacientes con margen de resección positivo presentaron una menor supervivencia que la de aquellos con margen negativo. No obstante, estas series^{4, 5, 10, 28, 40}, al igual que otras con menor número de pacientes^{3, 9, 16, 272, 395}, definen como positivo aquel con afectación tumoral a menos de 1 cm. del borde de resección, lo que limita la comparación con nuestros resultados.

Sin embargo, el grupo del Paul Brousse (de Haas et al³⁹⁴, 2009), considerando la distancia de 1 mm., ha publicado los resultados sobre 436 pacientes (202 resecciones R1) que indican que tanto la supervivencia actuarial como supervivencia libre de enfermedad son similares en los grupos R0 y R1. En nuestra serie hemos obtenido resultados discrepantes con de Haas et al³⁹⁴, ya que los pacientes con resección R1 han presentado cifras de supervivencia a 5 años significativamente peores que las de los pacientes con resección R0 (45.3 vs 59.1%, respectivamente; p=0.013). Aunque Vandeweyer et al¹³⁸ obtienen sobre 261 pacientes una peor supervivencia en las 67 resecciones R1, su 25% de supervivientes a los 5 años es prácticamente la mitad que los nuestros.

Según nuestros resultados aunque hemos obtenido una tendencia cercana a la significación estadística en cuanto a una menor supervivencia libre de enfermedad a 5 años en los pacientes con resección R1 (20.5 vs 35.5%, respectivamente; $p=0.084$), el margen R1 no se ha confirmado en nuestra serie como un factor pronóstico de mayor índice de recurrencia al igual que en otras series como la del Paul Brousse³⁹⁴, Figueras et al¹³⁷ y Vandeweyer et al¹³⁸. El grupo de Wray et al³⁹⁵ sí obtuvo mayor recurrencia en su serie. En el trabajo del grupo francés (de Haas et al³⁹⁴) el porcentaje de pacientes libres de enfermedad a los 5 años en el grupo R1 (24%) es similar al nuestro y nuestros resultados también están en consonancia con los de otros grupos como el australiano de Vandeweyer et al¹³⁸ (18.6%).

Nuestra serie presentó un 73.1% de recurrencia en los pacientes con resección R1 (19/26 pacientes; datos no mostrados) cifra más elevada que el 40.4% de Pawlik et al²⁵ pero en consonancia con el 68.8% de Muratore et al¹⁴⁰ y el 74% de de Haas et al³⁹⁴. Tanto de Haas et al³⁹⁴ como Bodingbauer et al³⁹³ observaron que un margen de resección positivo se asoció con un mayor riesgo de recurrencia intrahepática pero no en el margen quirúrgico de resección. Nuestro trabajo presenta la limitación de que sólo hemos determinado la tasa de recurrencia hepática y no hemos estudiado otros patrones de recurrencia estudiados por otros grupos^{25, 148, 486} por lo que desconocemos el porcentaje de recurrencia en el propio borde de resección (al igual que en la serie de Vandeweyer et al¹³⁸): en el 36.8% de los casos la recurrencia fue intrahepática (7/19 pacientes; datos no mostrados), el 26.4% fue recurrencia extrahepática (5/19 pacientes; datos no mostrados) y el 36.8% fue intra y extrahepática (7/19 pacientes; datos no mostrados). Sin embargo, Pawlik et al²⁵, Hamady et al⁴⁸⁶ sí obtubieron un mayor índice de recurrencia en el margen de resección de los pacientes con resección R1.

Salvo excepciones, nuestro centro tiene la misma política que el grupo francés³⁹⁴ y se administra QT adyuvante a los pacientes con resección R1. Este hecho, puede haber contribuido a que el margen invadido en nuestra serie no se haya confirmado como un factor pronóstico sobre la supervivencia libre de enfermedad de nuestros pacientes al igual que en otros centros. No obstante, nuestro estudio no es randomizado y no ha sido diseñado para confirmar este aspecto. Independientemente de estos resultados, nuestro grupo considera que incluso con la existencia de tratamiento quimioterápico efectivo^{46, 224}, la obtención de un margen de resección negativo R0 debe ser el objetivo primordial de la hepatectomía.

Sin embargo, nuestro trabajo presenta otras diferencias metodológicas con el estudio francés³⁹⁴ que debemos destacar. Aunque en nuestra serie no hay ningún paciente con resección R2, no hemos excluido de nuestro estudio a los pacientes con tratamiento local adicional y presencia de enfermedad extrahepática (EHD) potencialmente resecable como sí realizó el grupo del hospital Paul Brousse³⁹⁴, lo que hace que nuestros resultados tengan un mayor valor.

En consonancia con otros centros como el Paul Brousse³⁹⁴, la imposibilidad técnica para realizar una cirugía radical con márgenes adecuados durante la resección de las MH (R1) no la consideramos una contraindicación formal para la cirugía siempre y cuando la resección macroscópica de las MH sea completa y no implique una resección R2^{138, 394}. La justificación para esta actitud se basa en diferentes razones.

Primero, un aspecto de carácter técnico analizado por diferentes autores^{29, 43, 47, 141, 393, 394, 397, 485} es que la resección hepática se lleva a cabo utilizando un elemento de disección (bisturí ultrasónico-Cavitron[®] CUSA Excel[™], disector Helix Hydro-Jet[®] ERBE, bisturí armónico-Ultracision[®], etc.) y/o un sistema de coagulación (coagulador monopolar-Tissuelink Disecting[®] Sealer Simply Medical[®]) que volatiliza y coagula el tejido hepático adyacente a las MH durante la transección y brinda un margen complementario sobre la superficie de sección de 1-2 mm. según algunos grupos (Pawlik et al²⁵) y de 5 mm. según otros autores (Bodingbauer et al³⁹³). Por tanto, esta idea enlaza con la de algunos autores como Martí et al⁴⁷ que destacan el concepto de que el margen verdaderamente importante es el que queda en el paciente y no en la pieza de resección, aunque es este último el que se objetiva por el estudio del patólogo.

Segundo, con la administración de protocolos de QT neoadyuvante cada vez más efectivos se puede reducir la proporción de MH que desarrollen micrometástasis^{11, 137, 394, 398, 487}. En nuestro estudio, el 49.3% de los pacientes (74/150) recibieron neoadyuvancia y el 86.7% (130/150) QT adyuvante a la resección hepática. Nuestros resultados muestran que prácticamente la mitad de los pacientes reciben neoadyuvancia y contrastan con los de otros autores de la literatura^{139, 142} que mantienen que sólo un tercio de los pacientes reciben neoadyuvancia a la resección hepática. El grupo del Paul Brousse ha publicado³⁹⁴ cifras solapables, sobre todo en lo que se refiere al uso de adyuvancia (83%).

Tercero, a pesar de que nuestros resultados confirman una peor supervivencia en los pacientes con margen R1, el 45.3% permanecen vivos a 5 años, mientras que el planteamiento de la administración de QT aislada si se contraindica la cirugía, es una opción únicamente paliativa^{16, 22, 28, 37, 43, 60, 64, 94, 95, 138, 166-168, 242, 394, 455}. Los resultados de nuestro estudio al igual que los de Vandeweyer

et al¹³⁸, a pesar de no poder confirmar que los pacientes con resección R1 presentan una supervivencia solapable a la de los pacientes con resección R0, sí que parecen considerar como razonable nuestra actitud quirúrgica agresiva de combinar la cirugía con QT tanto neoadyuvante como adyuvante a la hepatectomía^{394, 395}.

Cuarto, debemos tener en cuenta que la administración de neoadyuvancia en nuestro estudio ha permitido rescatar para la cirugía^{28, 43, 49, 50-55, 57-59, 61, 64, 66, 94, 95, 166, 189, 229-254} un 35.3% de los pacientes (53/150) que fueron diagnosticados inicialmente como irresecables o no óptimamente resecables, porcentaje similar al de otros grupos^{28, 54, 241}. Además, en nuestra serie, estos pacientes tuvieron una supervivencia actuarial a 5 años (47.2 vs 61.6, $p=0.101$) y una supervivencia libre de enfermedad a 5 años (20.8 vs 19.6, $p=0.303$) en comparación con el resto de pacientes inicialmente resecables, prácticamente similares (datos no mostrados).

Finalmente, incluso en el caso de recurrencia hepática, la rehepatectomía ofrece una supervivencia prácticamente solapable a la primera resección hepática^{33, 78, 93, 110, 223, 224, 354, 359-392}.

Dado que la respuesta histopatológica a la QT^{133, 178} se ha propuesto como uno de los factores pronósticos más importantes, al evaluar comparativamente en las dos cohortes de pacientes en función de si habían recibido QT neoadyuvante o no, hemos podido comprobar que el recibir o no QT neoadyuvante no se relacionó significativamente con el tipo de resección R0/R1 ($p=0.348$). Adicionalmente, dentro del grupo de pacientes sometidos a neoadyuvancia la supervivencia actuarial a 5 años para los pacientes con resecciones R0 no fue significativamente diferente de los que presentaron resección R1 (52 vs 52.5%, $p=0.956$) y lo mismo ocurrió al evaluar la supervivencia libre de enfermedad (32.4 vs 40%, $p=0.833$). El hecho de que en la muestra global, tanto la SG a 5 años como la SLE a 5 años de los pacientes con resecciones R0 y R1 mostrasen diferencias o tendencias significativas ($p=0.013$ y $p=0.084$, respectivamente) y esta situación no se evidenciase dentro del grupo de pacientes con neoadyuvancia (SG a 5 años, $p=0.956$; SLE a 5 años, $p=0.833$, respectivamente), parece indicar que estos enfermos a priori de peor pronóstico, se han beneficiado de un abordaje multidisciplinar agresivo^{29, 44, 68, 394, 395} que ha combinado no sólo la QT neoadyuvante si no también la cirugía y la QT adyuvante. No obstante, el estado del margen no se comportó como factor independiente en el análisis regresión multivariante.

Hay una limitación respecto al análisis histológico presente en nuestro estudio y en otros¹³⁷ que debemos puntualizar y es que la friabilidad del hígado a veces provoca la rotura de la pieza de resección generando una dificultad añadida para medir el margen¹³⁷.

La presencia de nódulos satélites macroscópicos en la lesión principal recibe el nombre de satelitosis^{56, 195}. Cuando se detectan de forma microscópica, algunos autores la denominan micrometástasis^{56, 195}, que se pueden localizar cercanas o alejadas de la metástasis principal. Cuando estas micrometástasis se encuentran próximas a la lesión principal, se podrían denominar **microsatélites**, término utilizado por nosotros¹⁹⁵ y por otros autores^{56, 463}. Para la detección de los microsatélites en el parénquima adyacente, nuestro grupo realiza múltiples cortes en la periferia de la lesión principal¹⁹⁵, considerando microsatélites a todo foco neoplásico situado a más de 5 mm. del borde de avance tumoral y siempre que la lesión principal no tenga continuidad con el microsatélite^{56, 195, 398-400}.

En presencia de lesiones microsatélite, para calcular la distancia libre de tumor, tomamos como punto inicial el límite de la lesión satélite^{56, 195, 398-400}. Esto da lugar a unos resultados muy variables en cuanto al porcentaje de microsatélites en la lesión principal. Ambiru et al¹¹ describieron la presencia de micrometástasis localizadas a una distancia de 3 mm. en el 31% de los pacientes de su estudio. Marín et al⁵⁶ consideraron microsatélites a todo foco neoplásico situado a una distancia inferior a 1 cm. del borde de avance tumoral, detectando un positividad total del 15.5% de los 210 pacientes de su serie, obteniendo una supervivencia a 5 años significativamente menor que la de aquellos que no la presentaron (el 33.6 frente al 58% respectivamente), lo que fue un factor significativo en los análisis univariante y multivariante. Yokoyama et al⁴⁰⁰, encontraron microsatélites en el 69% de los 46 pacientes que estudian (empleando biopsias múltiples a menos de 1cm. y a más de 1cm.), de tal forma que su presencia influyó en la supervivencia. En esta serie⁴⁰⁰, los pacientes con microsatélites tuvieron una supervivencia a 10 años del 21 frente al 64% en los pacientes sin microsatélites. Wakai et al³⁹⁹ estudian los microsatélites en la lesión principal en 90 pacientes y detectan 298 microsatélites en 52 pacientes (58%), el 95% situadas a menos de 1cm., y concluyen que, dado que la mayoría de los microsatélites se sitúan a menos de 1 cm., el margen de resección en las resecciones hepáticas debería ser mayor de 1 cm.

En nuestra experiencia, mediante el análisis histológico convencional^{56, 173, 178, 183, 187, 190, 195, 216, 218, 219, 399, 463} detectamos un total de un 15% (22/147) de microsatélites (todos los situados a menos de 5 mm. de la metástasis principal). La presencia de microsatelitosis no fue un factor de mal pronóstico de supervivencia ($p=0.463$) ni de recurrencia a 5 años ($p=0.513$), por lo que no hemos podido confirmar los resultados ya publicados por nuestro grupo¹⁹⁵. En esta publicación¹⁹⁵, la microsatelitosis se asoció a una peor supervivencia y a un mayor índice de recurrencia tanto en el análisis univariante como en el multivariante.

Tanto Marín et al⁵⁶ como nosotros, nos alejamos de los resultados de Kokudo al³⁹⁸, que objetivaron un 2% de microsatelitosis (4 de los 199 pacientes de su estudio). No obstante, el grupo de Kokudo et al³⁹⁸, combina la detección de los microsatélites a una distancia menor de 4 mm. con la determinación genética de K-ras y mutaciones de la p53. Para el grupo de japoneses³⁹⁸ la presencia de micrometástasis en el pedículo glissoniano de la pieza de resección fue más frecuente (14.3%) pero éstas estuvieron confinadas a una distancia menor o igual de 5 mm. tal y como hemos realizado nosotros.

Como hemos expuesto anteriormente, con la administración de protocolos de QT neoadyuvante cada vez más efectivos se puede reducir la proporción de MH que desarrollen micrometástasis^{11, 137, 394, 398, 487}. Para corroborar este planteamiento de respuesta histopatológica a la QT^{133, 178-182} en los pacientes de nuestra serie, hemos evaluado comparativamente en las dos cohortes de pacientes (en función de si habían recibido QT neoadyuvante o no) y hemos comprobado que el hecho de recibir neoadyuvancia no se relacionó con una menor presencia de microsatelitosis en la pieza de resección ($p=0.176$). Este resultado concuerda con otros obtenidos en el presente estudio dada también la ausencia de relación entre la administración de neoadyuvancia y la resección R1. Sin embargo, otros autores como Ng et al⁴⁸⁷ pudieron comprobaron que la respuesta de las MH a la neoadyuvancia no sólo se basó en una reducción concéntrica de la masa tumoral y en el porcentaje de células viables en las MH sino que también lo fue en ausencia de microsatelitosis a una distancia mayor de 4 mm.

Dentro de la cohorte de pacientes que recibieron neoadyuvancia, la presencia de microsatélites tampoco se comportó como factor de mal pronóstico ni sobre la supervivencia ($p=0.712$) y ni sobre la recurrencia a 5 años ($p=0.386$).

De los factores prósticos histológicos clásicos relacionados con la carga tumoral destacan el **número** y el **tamaño de las MHCCR**. Tanto el número como el tamaño de las MHCCR son parámetros determinados en el estudio anatomopatológico en la mayoría de las series revisadas^{4, 5, 9-12, 15, 16, 18, 28, 30, 32, 35, 38, 40, 41, 43, 45, 47, 48, 50, 52-54, 56, 58, 73, 79, 144, 145, 147-153, 155-158, 195}. Muchos estudios han analizado la relación entre el **número de metástasis** y la tasa de supervivencia^{24, 60}. Un número de MH >1 fue factor de mal pronóstico para algunos autores como Maru et al¹⁷³ en 2010; otros autores como Iwatsuki et al¹², Adam et al²², Pawlik et al²⁵, Rees et al⁴⁰ y Ueno et al¹⁴⁷, consideran factor de mal pronóstico un número de MH >3. Estudios iniciales como los de Nordlinger et al⁵, Cady et al⁹, Ekberg et al⁷⁶ y Yamamoto et al⁴⁶¹ encontraron una menor supervivencia en aquellos pacientes con más de 4 MH. Posteriormente en las series de Figueras et al¹⁶, Kato et al⁴⁶⁵ y del Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (Tomlinson et al³⁷, 2007) se confirmó este hallazgo. Más recientemente^{89, 464} un número >8 MH también se ha descrito como factor pronóstico de peor supervivencia.

El número de metástasis adquiere todavía mayor protagonismo en algunas series que, al considerarla como variable independiente sobre la que centrar su estudio de supervivencia a los 5 años de la intervención quirúrgica, encontraron significación estadística. Así, Hughes et al¹³⁴ obtuvieron una supervivencia de 18% en los pacientes con 3 o más metástasis resecaadas frente a un 37% en los pacientes con una única metástasis; Gayowski et al³ encontraron una supervivencia de 19% en los pacientes con 4 o más metástasis resecaadas frente a un 45% en los pacientes con una única metástasis y, finalmente, Fong et al¹⁰ hallaron una supervivencia de 24% en los pacientes con más de 4 metástasis resecaadas frente a un 47% en los pacientes con una única metástasis. Taylor et al⁶, obtuvieron una diferencia significativa en la supervivencia, porque las lesiones solitarias tenían una supervivencia a 5 años del 47% comparada con el 17% para las lesiones múltiples. Figueras et al²⁸ en el año 2007, que sobre un total de 501 pacientes, fijan el límite en cuatro o más MH, siendo este número de MH, factor de mal pronóstico para ellos. Sin embargo, otros grupos como los de Altendorf-Hofmann y Scheele¹³⁵ y el de Pawlik et al⁶⁰ han obtenido cifras de supervivencia similar independientemente del número de MH.

En nuestra serie actual, un número de MH igual o superior a 3^{12, 22, 25, 40, 147}, ha sido un factor de mal pronóstico estadísticamente significativo sobre la supervivencia a 5 años (43.4 vs 64.5%, $p=0.029$), pero no sobre la supervivencia libre de enfermedad a 5 años (recurrencia hepática o/y extrahepática) ($p=0.544$). Estas diferencias se confirmaron posteriormente al realizar el análisis multivariante para la supervivencia a 5 años (HR=1.746, $p=0.045$). Nuestro grupo tiene la política de no considerar el número de metástasis como una contraindicación formal para plantear la resecaabilidad de un paciente y a pesar de que estos resultados se contraponen al de otras series^{25, 40,}

^{56, 142, 396, 398}, el hecho de no encontrar diferencias en cuanto a la recurrencia 5 años y obtener una supervivencia del 43.4% a los 5 años (muy similar al caso del margen R1), hace que los resultados obtenidos tras la resección hepática en pacientes con criterios ampliados de resección sean satisfactorios. La alternativa de plantear QT aislada y contraindicar la cirugía, sería una opción paliativa con una supervivencia a 5 años casi nula ^{16, 22, 28, 37, 43, 60, 64, 94, 95, 138, 166-168, 242, 394, 455}. No obstante, al igual que el grupo de Yamamoto et al ⁴⁶¹ y Rees et al ⁴⁰, nuestro equipo multidisciplinar tiene en consideración que el número de MH puede plantear dificultades para conservar un remanente hepático adecuado o para conseguir una resección R0.

Al evaluar comparativamente las dos cohortes de pacientes (en función de si habían recibido QT neoadyuvante o no), hemos podido comprobar que el presentar un número de MH igual o superior a 3 se ha relacionado significativamente ($p=0.012$) con la administración de neoadyuvancia (el 45.9% de los pacientes con ≥ 3 MH recibieron neoadyuvancia frente al 26.1% de los pacientes sin ella). Estas diferencias se confirmaron posteriormente al realizar el análisis multivariante ($OR=2.445$, $p=0.014$). El hecho de que la supervivencia y la recurrencia a 5 años de estos pacientes sean solapables a las del resto de la muestra estudiada, (44.2 vs 43.4% y 32.8% vs 26.3%, respectivamente), hacen recomendable la administración de neoadyuvancia en pacientes que presenten un número de MH igual o superior a 3. Adicionalmente, nuestro grupo considera recomendable la indicación de QT aadyuvante como parte del abordaje agresivo multidisciplinar en estos paciente,s aunque por el diseño de este trabajo no ha sido posible evaluar su influencia como factor pronóstico en nuestra serie.

En cuanto al **tamaño de las MH**, considerando las dimensiones de la MH principal, un tamaño >2 cm. ¹⁷⁸, >3 cm. ^{183, 186}, >3.5 cm. ¹⁴, >5 cm. ^{5, 10, 17, 25, 40, 150, 398}, >8 cm. ^{12, 38} o >10 cm. ^{22, 28, 40}, han sido considerados como factor de mal pronóstico. Como hemos podido comprobar en la revisión de la literatura, un gran número de publicaciones han estudiado la relación entre el tamaño de las MH y la supervivencia, obteniendo resultados muy contradictorios ^{60, 136}. Por este motivo, el tamaño de las MH no debe ser actualmente un criterio de irresecabilidad pero sí que puede tener relación con la afectación de los márgenes quirúrgicos o bien plantear dificultades para conservar un remanente hepático adecuado ^{60, 136}. Nuestro grupo no considera una contraindicación para la cirugía el tamaño de las MH y hemos publicado recientemente (Borrego-Estella et al ¹⁹⁵, 2012) un estudio donde no se demostró la influencia del tamaño de la MH superior a 25 mm. sobre la supervivencia de los pacientes. En nuestra serie actual, un tamaño >30 mm. ^{183, 186, 183, 186, 187}, tampoco ha sido un factor de mal pronóstico estadísticamente significativos, y no hemos podido demostrar su influencia ni sobre la supervivencia ($p=0.216$), ni sobre la supervivencia libre de

enfermedad (recurrencia hepática o/y extrahepática) ($p=0.641$), tal y como ocurre en numerosas series^{3, 6, 15, 16, 56, 142, 396, 398}.

El tamaño de las MH reseçadas no se relacionó con el recibir o no QT neoadyuvante ($p=0.216$) y del mismo modo que tampoco se comportó como factor pronóstico de supervivencia ($p=0.514$) ni de recurrencia ($p=0.254$) en la cohorte de pacientes con neoadyuvancia.

Dado que la resección hepática es el único tratamiento disponible con intención potencialmente curativa y con el fin de aumentar el número de pacientes que se beneficiarían del tratamiento quirúrgico, avalados por los resultados de otros grupos^{16, 28, 46, 50, 51, 53, 57, 60, 67, 68, 133}, a lo largo de esta última década hemos realizado un cambio en los criterios “clásicos” de selección de los enfermos con MHCCR, evolucionando hacia unos criterios menos restrictivos y más “ampliados” con el objetivo de rescatar y convertir en reseccables a los pacientes que inicialmente tienen lesiones irresecables. Nuestra política actual siempre que la comorbilidad del paciente permita, es plantear la resección quirúrgica de todas las MHCCR en las que sea posible obtener un margen libre de tumor y respetando suficiente volumen/reserva funcional del parénquima hepático remanente sin poner en peligro la vida del paciente, bien sea por insuficiencia hepática o por las complicaciones postoperatorias^{16, 28, 50, 51, 53, 57, 58, 60, 68, 133}. Sólo un equipo multidisciplinar como el nuestro, descartará la reseccabilidad de las MHCCR, decisión que no depende ni del número, ni del tamaño, ni de la localización, ni de la sincronidad, ni de la enfermedad extrahepática^{28, 50, 51, 58-60, 68, 69, 133}.

Al igual que otros grupos^{11, 13, 147, 402, 461, 462, 492}, hemos analizado el **tipo de crecimiento tumoral** (infiltrante/expansivo). Sin embargo, otros muchos autores^{5, 10, 16, 22, 25, 28, 40, 56, 142, 396, 398, 459, 460} no han profundizado en el valor pronóstico de esta variable histológica. Nosotros hemos obtenido un crecimiento infiltrante en el 46.9% de nuestros pacientes (68/147), y un crecimiento expansivo en el 53.1% (77/147).

Respecto al tipo de crecimiento tumoral, nuestro grupo ha descrito recientemente¹⁹⁵ tendencias muy llamativas en cuanto a una mayor supervivencia a 5 años en aquellos pacientes que presentaban un margen tumoral expansivo frente a los que lo presentaban infiltrante (46% vs 22%), si bien estas tendencias no resultaron estadísticamente significativas. Sin embargo en nuestra serie actual de pacientes con un mayor seguimiento respecto de una publicación nuestra¹⁹⁵, hemos comprobado que el tipo de crecimiento tumoral infiltrante ha presentado mejor pronóstico que el margen tumoral expansivo (SG a 5 años 65.2 vs 49.3%, $p=0.293$; SLE a 5 años 42.6 vs 24.6%, $p=0.128$), pero sin significación estadística. No obstante, según la tendencia observada en los resultados, para nuestro grupo el patrón de crecimiento expansivo parece tener un comportamiento biológico tumoral más agresivo que el infiltrante. En este sentido, Lunevicius et al⁴⁰¹ considera a la pseudocápsula fibrosa como un factor de buen pronóstico en los pacientes intervenidos de MHCCR y un indicador biológico que funcionalmente actúa como una barrera física y química frente a la invasión local del tumor.

El grupo belga de Van den Eynden et al²¹⁸ ha publicado recientemente un estudio sobre 205 pacientes intervenidos de MHCCR en el que han relacionado el patrón de crecimiento expansivo con un mayor índice de hipoxia-angiogénesis lo que ha explicado en su serie una peor supervivencia en consonancia con lo encontrado en nuestra serie. Sin embargo, el grupo belga²¹⁸ obtuvo un 15.6% de pacientes con MHCCR de patrón expansivo frente a un 62.4% infiltrante cifras algo discordantes con los resultados encontrados en nuestro estudio. Además, debemos hacer dos observaciones al compararnos con este grupo. Primero, Van den Eynden et al²¹⁸ subdividen el patrón infiltrante en reemplazante (27.8%) y desmoplásico (34.6%). Segundo, obtienen un porcentaje nada despreciable (17.6%) de lo que consideran como un patrón mixto intermedio entre el expansivo y el infiltrante y que no se pudo concretar por carecer de muestra suficiente.

Nagashima et al¹³, con una metodología bastante similar a la nuestra, estudiaron retrospectivamente a 63 pacientes y plantearon 3 características histopatológicas que deben de incluirse por rutina en el informe anatomopatológico de la hepatectomía: el patrón de crecimiento

expansivo/infiltrante, la presencia de fibrosis marginal y la infiltración peritumoral linfocitaria. En cuanto al patrón de crecimiento, observaron que el crecimiento infiltrante (no expansivo) de la/s MHCCR se comportó como factor pronóstico independiente de menor supervivencia. Estos resultados no se han materializado en nuestro trabajo. En nuestra serie, en contra de lo publicado por Nagashima et al¹³ y Yamamoto et al⁴⁶¹, el patrón de crecimiento infiltrante ha tenido un comportamiento menos agresivo.

Diferimos de este grupo japonés¹³ en que estos autores tienen la política de no realizar rehepatectomía en los enfermos con patrón de crecimiento infiltrante que presentan recurrencia hepática por considerar que no aporta ningún beneficio a los pacientes e incluso el grupo de Rajaganeshan et al⁴⁰² cuestiona la hepatectomía en los pacientes con patrón infiltrante en el CCR primario y MHCCR no encapsuladas. En nuestro centro, con independencia del tipo de crecimiento tumoral (infiltrante/expansivo) y de la presencia de pseudocápsula fibrosa peritumoral, la realización de una rehepatectomía no influyó en la supervivencia de nuestros pacientes. Al igual que para otros grupos, en el caso de recurrencia hepática la rehepatectomía ofrece unas cifras de supervivencia prácticamente solapables a las de la primera resección hepática^{33, 78, 93, 110, 223, 224, 354, 359-392} (datos no mostrados). Con el aumento de efectividad de la QT moderna^{28, 43, 49, 50-55, 57-59, 61, 64, 66, 94, 95, 166, 189, 229-254} empleada en todo el periodo de nuestro estudio y dado que la presencia de pseudocápsula sólo puede saberse tras realizar la hepatectomía en el análisis anatomopatológico, nuestro grupo tiene la política de no descartar a estos pacientes para la cirugía e insistimos en remitirlos al oncólogo para plantear la QT adyuvante.

Uno de los primeros grupos que mostró resultados discrepantes a los nuestros fue el de Jass et al⁴⁹¹, que identificaron la naturaleza del patrón infiltrante como un factor pronóstico de peor supervivencia tras la resección del CCR primario. En estudios más actuales^{402, 462}, otros autores han correlacionado la influencia de este mismo patrón infiltrante con el pronóstico tras la resección de las MHCCR. Rajaganeshan et al⁴⁰² realizaron un estudio sobre 55 pacientes en el que demostraron una mayor recurrencia en los pacientes con patrón de crecimiento infiltrante, más evidente en el CCR que en las MH. El grupo francés del hospital de Hautepierre (Weber et al⁴⁶²) al igual que nuestro grupo, empleó una metodología retrospectiva similar a la nuestra que consistió en combinar la determinación del tipo de crecimiento tumoral con la del índice de proliferación celular basado en Ki-67 y con la presencia de pseudocápsula en la/s MH de 221 pacientes. No obstante, Weber et al⁴⁶² comprobaron que el patrón infiltrante actuó también como un factor pronóstico de peor supervivencia y mayor recurrencia, desmarcándose de nuestros resultados.

Al evaluar comparativamente las dos cohortes de pacientes en función de recibir o no QT neoadyuvante a la resección hepática, en nuestro estudio no se encontraron diferencias significativas en relación a la presencia del tipo de crecimiento tumoral ($p=0.684$). Además, dentro del grupo sometido a neoadyuvancia, tampoco influyó el tipo de un crecimiento tumoral infiltrante o expansivo ni sobre la supervivencia a 5 años (56.3 vs 48.3%, $p=0.776$) ni sobre la supervivencia libre de enfermedad a 5 años (38.1 vs 25.8%, $p=0.378$). Por todo ello, en nuestra serie, la presencia del patrón de crecimiento hipóxico-angiogénico, no se comportó como un marcador pronóstico de respuesta a la neoadyuvancia y no se asoció a una mayor agresividad biológica tumoral ni a un peor pronóstico.

Aunque nuestros resultados no alcanzan la significación estadística, parecen orientar a que nuestra conducta ante un paciente que presenta en la/s MH un crecimiento expansivo, debería basarse en derivar al paciente a la administración QT adyuvante dado el riesgo de peor supervivencia y mayor recurrencia. Los resultados de estos estudios¹⁹⁵ y de nuestro grupo, al margen de la significación estadística, recomiendan en el futuro un estudio más detallado de las características histopatológicas de la periferia de la/s MH.

En lo que respecta al patrón crecimiento peritumoral, hemos diferenciado entre un **patrón hipóxico y otro no hipóxico** tal y como han realizado otros autores europeos como el grupo anglosajón de Rajagaeshan en 2007⁴⁰², 2008²¹⁶ y 2009²¹⁷, y el grupo belga de Van den Eynden en 2012²¹⁸. La hipoxia tumoral se considera un factor pronóstico de recidiva precoz en el cáncer de mama y de cérvix, siendo característica de muchos tumores sólidos localmente avanzados⁴⁰³⁻⁴⁰⁷ (incluido el CCR²¹⁶ y las MHCCR²¹⁸). La hipoxia tumoral surge de un desequilibrio entre el aporte y el gasto de oxígeno⁴⁴⁶ porque las MHCCR crecen más rápido que los vasos que la irrigan, dando como resultado esas zonas de hipoxia⁴⁴⁶. Estas MH, además, se componen de una arquitectura defectuosa de la neovascularización tumoral (angiogénesis en forma de microvasos)^{216, 402, 447, 448, 501}, que compromete directamente el aporte de oxígeno a las células tumorales⁴⁴⁹. Éstas, como mecanismo de defensa, sufren una serie de modificaciones glicolíticas que les permiten la supervivencia y proliferación a través de la activación de distintos genes⁴⁵⁰⁻⁴⁵⁴. No obstante, Rajaganeshan et al⁴⁰² amparado por la teoría propuesta por Subarsky et al⁵⁰², considera que el funcionamiento de esta microvascularización es competente y según lo que hemos podido evidenciar al revisar las muestras de los pacientes de nuestra serie y los resultados de otros grupos^{454, 503}, no siempre es así.

Se han descrito diferentes métodos para poder determinar la angiogénesis tumoral: mediante el índice de proliferación de células endoteliales⁵⁰¹, mediante inmunohistoquímica^{216, 218, 402}, etc. pero nosotros hemos utilizado para su determinación la misma metodología histológica seguida por Maru et al¹⁷³.

En este contexto, donde la hipoxia y la angiogénesis se muestran asociados a una mayor agresividad biológica tumoral, resistencia al tratamiento y un peor pronóstico^{173, 218, 408}, hemos pretendido estudiar la influencia de la hipoxia sobre la supervivencia y/o recurrencia tumoral. En nuestra serie, la supervivencia a 5 años de los 64 pacientes con patrón de crecimiento hipóxico-angiogénico no ha sido significativamente distinta de la de los 81 pacientes con patrón de crecimiento no hipóxico-no angiogénico (59.2 vs 54.1%, $p=0.785$). Lo mismo ocurrió al evaluar la supervivencia libre de enfermedad (40.5 vs 27.6%, $p=0.175$).

El grupo belga de Van den Eynden et al²¹⁸ ha relacionado el patrón de crecimiento expansivo con un mayor índice de hipoxia-angiogénesis lo que ha explicado en su serie peor supervivencia a 2 años comparada con la de los pacientes con patrón de crecimiento infiltrante (43.8 vs 70.2%). No obstante, este autor²¹⁸ también expone que es a partir de los 2 años cuando la supervivencia tiende a igualarse entre los diferentes patrones de crecimiento. Para este grupo²¹⁸, las

MHCCR con patrón infiltrante tienden a crecer sin necesidad de hipoxia o angiogénesis con una mínima perturbación de la arquitectura hepática mientras que en las MHCCR con patrón de crecimiento expansivo existe una activación de los mediadores de la hipoxia inductores de la proliferación tumoral y la angiogénesis con formación de una pseudocápsula peritumoral. Este concepto ya fue planteado por otros autores previamente^{405, 506}.

Estos resultados son solapables a los encontrados en este trabajo pero en nuestra serie, aunque las cifras de supervivencia también tienden a igualarse, al comparar el crecimiento del margen tumoral con el patrón hipóxico-angiogénico, no hemos encontrado relación estadísticamente significativa ($p=0.182$; datos no mostrados) por lo que el argumento de Van den Eynden et al²¹⁸ en nuestro estudio pierde consistencia.

En cuanto a la recurrencia tumoral, para Van den Eynden et al²¹⁸ los pacientes con patrón de crecimiento expansivo tuvieron mayor recurrencia que los de crecimiento infiltrante, generalmente durante el primer año tras la cirugía. Estos resultados han sido confirmados en nuestro estudio a pesar de que a los 5 años las diferencias no hayan sido estadísticamente significativas. Por el contrario, Rajaganeshan et al⁴⁰² demostraron una mayor recurrencia en los pacientes con patrón de crecimiento infiltrante argumentando que tienen un comportamiento relativamente hipóxico y forman una escasa red vascular. Sin embargo, los que presentan un patrón expansivo presentan una red de microvasos más evidente indicativa de una mejor oxigenación y un mejor pronóstico lo que le aleja de nuestros resultados y de los de Van den Eynden et al²¹⁸.

En base a nuestros resultados, no podemos confirmar como Van den Eynden et al²¹⁸ que el patrón de crecimiento hipóxico-angiogénico haya tenido un comportamiento biológico tumoral más agresivo. Nuestros resultados y los de Van den Eynden et al²¹⁸ difieren de los encontrados en otro tipo de tumores primarios como el cáncer de pulmón de célula no pequeña, en los que el perfil no angiogénico (no hipóxico) presentó peor pronóstico^{504, 505}.

Al evaluar comparativamente las dos cohortes de pacientes en función de recibir o no QT neoadyuvante a la resección hepática, en nuestro estudio no se encontraron diferencias significativas en relación a la presencia del patrón de crecimiento hipóxico-angiogénico peritumoral ($p=0.158$). Además, dentro del grupo de pacientes sometidos a neoadyuvancia, tampoco influyó su presencia ni en la supervivencia a 5 años (53.6 vs 51.1%, $p=0.782$) ni en la supervivencia libre de enfermedad a 5 años (38.9 vs 27.8%, $p=0.542$). Por todo ello, en nuestra serie la presencia del patrón de crecimiento hipóxico-angiogénico, no se comportó como un

marcador pronóstico de respuesta a la neoadyuvancia y no se asoció a mayor agresividad biológica tumoral ni a peor pronóstico.

No obstante, hay que tener en cuenta una serie de consideraciones a la hora de comparar nuestros resultados con los de la literatura dado que dicha comparación puede estar sesgada. Primero, como ya hemos expuesto anteriormente, algunos autores han empleado inmunohistoquímica basada en TMA^{216, 218, 402} para la determinación de la angiogénesis por lo que las diferencias encontradas entre la falta de significación de nuestros resultados y los suyos pueden explicarse en parte por la distinta metodología seguida por nosotros. Segundo, algunos autores²¹⁶ han basado su estudio en el CCR y no en las MHCCR e incluso han planteado como criterio de exclusión en sus estudios el haber recibido neoadyuvancia a diferencia de la metodología seguida en nuestra serie. Finalmente, otra diferencia metodológica con estos grupos, ha sido la de que nosotros no hemos determinado mediadores biológicos de respuesta frente a la hipoxia tumoral como el factor inductor de hipoxia HIF-1 α ^{216, 450-454}, proteasa MMP2⁴⁵², expresión VEGF²¹⁶, anhidrasa carbónica CA-9²¹⁶, transportador de glucosa Glut-1²¹⁶, etc. Autores como Rajaganeshan et al²¹⁶ incluso correlacionaron el HIF-1 α con la sobreexpresión VEGF, planteando la posibilidad de emplear anticuerpos anti- VEGF como parte de la neo y/o adyuvancia de estos pacientes.

Estamos de acuerdo con otros autores^{507, 508} que plantean mecanismos adicionales de definidos un microambiente donde el huésped y el tumor interactúan a través de membranas celulares que desarrollan finalmente el desarrollo de la neoangiogénesis tumoral. Aunque en nuestro estudio no se ha relacionado el patrón de crecimiento tumoral con el pronóstico, probablemente aumentado el tamaño muestral de nuestra serie o con técnicas de inmunohistoquímica basadas en TMA^{216, 218, 402}, sería interesante identificar en el futuro a los pacientes con MHCCR resecaadas con crecimiento tumoral hipóxico-angiogénico. De este modo, se podrían valorar en ellos diferentes estrategias agresivas combinadas con la cirugía como por ejemplo la valoración de una biopsia preoperatoria para plantear en el tratamiento neoadyuvante de estos pacientes la administración del bevacizumab como anticuerpo monoclonal anti-VGFR. Asimismo, tanto la QT adyuvante y como el seguimiento exhaustivo de los pacientes con patrón de crecimiento hipóxico-angiogénico, podrían formar parte de esta estrategia agresiva.

También hemos querido analizar la prevalencia de la **pseudocápsula fibrosa peritumoral**⁴⁰¹ y si su presencia ha influido o no en la supervivencia y/o recurrencia de nuestros pacientes, con el objeto de completar los resultados preliminares publicados recientemente por nuestro grupo¹⁹⁵. La existencia de una pseudocápsula fibrosa en el HCC ha sido tradicionalmente considerada como factor de buen pronóstico⁴⁹³⁻⁴⁹⁶. Los primeros autores que relacionaron la presencia de esta variable histológica con el pronóstico de los pacientes resecados por MHCCR fueron Morino et al⁴⁹⁵ en 1991 y posteriormente Ohlsson et al⁴⁹⁶ en 1998.

Lunevicius et al⁴⁰¹ consideran la pseudocápsula fibrosa como un factor de buen pronóstico en los pacientes intervenidos de MHCCR y un indicador biológico que funcionalmente actúa como una barrera física y química frente a la invasión local del tumor. Lunevicius et al⁴⁰¹ caracterizaron la presencia de miofibroblastos en esta cápsula fibrosa que activaban la producción de colágeno tras la compresión, inflamación o necrosis producida por las MH. Este mecanismo implica la mediación de células estelares hepáticas (HSC, por sus siglas en inglés)⁴⁰¹ también conocidas como células de Ito y que están incluidas en la matriz extracelular dentro del espacio de Dissé.

Aunque algunos autores como Nagashima et al¹³ han considerado la presencia de fibrosis en el margen tumoral, nosotros hemos preferido basarnos en la definición propuesta por Lunevicius et al⁴⁰¹ que nos parece menos ambigua y que considera a la cápsula fibrosa como aquella con espesor regular, igual o mayor a 0.5 mm, en todo el contorno de la MH. En base a esta definición, en nuestra serie, la presencia de pseudocápsula se ha evidenciado en el 17% de los pacientes (25/147), cifra concordante con el 17% de Yamamoto et al⁴⁶¹ y 20% de Lunevicius et al⁴⁰¹ pero lejos del 28.5% descrito en la serie de Weber et al⁴⁶².

En nuestra serie, la supervivencia a 5 años de los 25 pacientes con pseudocápsula fibrosa peritumoral no ha sido significativamente distinta de la de los 122 pacientes que carecían de ella (59.4 vs 56.6%, $p=0.568$). Lo mismo ocurrió al evaluar la supervivencia libre de enfermedad (28.8 vs 34.3%, $p=0.535$). Para Okano et al⁴⁹² tampoco hubo diferencias en cuanto a un mayor beneficio de supervivencia en los pacientes con MH encapsuladas o no. Sin embargo, nuestros resultados se alejan de los de otros autores^{401, 402, 462}. Para el grupo japonés de Nagoya (Lunevicius et al⁴⁰¹) su existencia se basa en una reacción desmoplásica (término también empleado por otros autores⁴⁶¹) y se correlacionó con una menor recurrencia (7.1% en las MH encapsuladas vs 35.5% en las MH no encapsuladas) y una mayor supervivencia a 5 años (57% en las MH encapsuladas vs 34% en las

MH no encapsuladas), si bien las diferencias en cuanto a la supervivencia no alcanzaron la significación estadística al igual que en nuestro estudio.

Para el grupo japonés de Kyoto⁴⁹⁵ la supervivencia a 5 años de los 35 pacientes con MHCCR encapsuladas fue del 39% frente al 19% de los 72 pacientes con MHCCR no encapsuladas (diferencias estadísticamente significativas). Del mismo modo, para el grupo sueco de Lund⁴⁹⁶ la diferencia de supervivencia a 3 años fue también significativa (80% vs 15%). El grupo de Ambiru et al¹¹, fue otro de los pioneros en considerar a la pseudocápsula fibrosa peritumoral como factor de buen pronóstico tras la resección hepática de las MHCCR utilizando este argumento como información postoperatoria adicional para plantear tratamiento adyuvante a la hepatectomía sobre 149 pacientes. El grupo de Weber et al⁴⁶² corroboró de igual modo, esta tendencia hacia una mayor supervivencia en los pacientes con MH encapsuladas, alcanzando la significación estadística tanto en el análisis univariante como en el multivariante.

No obstante, a la hora de comparar nuestros resultados con el resto de las series publicadas, debemos tener en cuenta que la mayoría de los estudios^{11, 13, 401, 461, 462, 495, 496} se desarrollaron antes de la introducción de nuevas líneas de QT^{43, 54} por lo que no utilizaron criterios ampliados de resección (nuestra muestra presentaba pacientes con factores de mal pronóstico preoperatorios: un 30.7% de los pacientes eran de edad ≥ 70 años con 28% de pacientes con riesgo ASA 3-4, 81.3% de los pacientes presentaban enfermedad en estadio III-IV, con un 42% de sincronidad, 45.3% con localización bilateral y un 15.3% de ellos con enfermedad extrahepática resecable).

Como hemos expuesto anteriormente, el grupo de Rajaganeshan et al⁴⁰² cuestiona la hepatectomía en los pacientes con MHCCR no encapsuladas, sin embargo con el aumento de efectividad de la QT moderna^{28, 43, 49, 50-55, 57-59, 61, 64, 66, 94, 95, 166, 189, 229-254} utilizando en todo el periodo de nuestro estudio y dado que la presencia o no de pseudocápsula tumoral sólo puede saberse tras realizar la hepatectomía, nuestro grupo no descarta a estos pacientes para la cirugía e insistimos en plantear un tratamiento adyuvante agresivo basado en QT. En este sentido, al igual que para el grupo japonés de Yamamoto et al⁴⁶¹ o para el grupo de Ambiru et al¹¹, para nuestro grupo la ausencia de pseudocápsula tumoral es un factor pronóstico que orienta hacia la indicación de tratamiento quimioterápico adyuvante postoperatorio y un seguimiento oncológico exhaustivo, si bien nuestros resultados no pueden avalar esta actitud. No obstante, su asociación con otros parámetros histológicos pronósticos significativos en nuestra serie como la necrosis, la presencia de celularidad viable o los marcadores stem cells, ayudaría a indicar una actitud agresiva en estos pacientes.

Al evaluar comparativamente las dos cohortes de pacientes en función de recibir o no QT neoadyuvante a la resección hepática, en nuestro estudio no se encontraron diferencias significativas en relación a la presencia de pseudocápsula fibrosa ($p=0.534$). Además, dentro del grupo de neoadyuvancia, tampoco influyó su presencia ni sobre la supervivencia a 5 años (50 vs 53%, $p=0.413$) ni sobre la supervivencia libre de enfermedad a 5 años (0 vs 34%, $p=0.132$). Por todo ello, en nuestra serie la presencia de pseudocápsula fibrosa, no se comportó como un marcador pronóstico de respuesta a la neoadyuvancia y no se asoció a una mayor agresividad biológica tumoral ni a un peor pronóstico.

El hecho de que ningún paciente con pseudocápsula estuviese libre de enfermedad a 5 años frente a un 34% de los que tenían MH no capsuladas se debe al pequeño número de pacientes de este subgrupo. En este sentido, el tamaño de nuestra muestra puede haber sesgado estos resultados, por lo que en el futuro será interesante aumentar el número de pacientes y clarificar verdaderamente la asociación publicada por otros grupos⁴⁶².

Según nuestros resultados, cuando el patólogo realizó el estudio anatomopatológico de la pieza de resección hepática, el **grado de diferenciación tumoral** más frecuente fue el bien-medianamente diferenciado presente en el 89.1% de los pacientes. Esta variable de diferenciación histológica está evaluada en numerosas series^{13, 40, 195, 323, 461, 462, 465} y se ha relacionado con la supervivencia tanto tras la resección del CCR⁴⁸⁸ como de las MH^{489, 490}. Sin embargo, los resultados son diversos. Kato et al⁴⁶⁵ en un estudio multicéntrico en 2003 sobre 585 pacientes, encontraron que entre los factores del CCR primario que afectaban al pronóstico se encontraba el adenocarcinoma mal diferenciado. Tanaka et al³⁰⁴ sobre 39 pacientes con resección sincrónica del CCR y de las MH, un grado histológico poco diferenciado fue factor pronóstico de menor supervivencia. En consonancia con estos resultados, en nuestra serie de 2012¹⁹⁵ un grado de diferenciación tumoral poco diferenciado-indiferenciado también se comportó como factor de mal pronóstico sobre la supervivencia y se relacionó de igual modo, con una mayor recurrencia.

Aunque nuestra metodología se basó en el análisis pronóstico de los factores histopatológicos, otros autores⁴⁰¹ ampliaron el estudio del grado de diferenciación tumoral y lo relacionaron con la presencia de pseudocápsula fibrosa peritumoral. Éste el caso del grupo de Lunevicius et al⁴⁰¹ para el que las MHCCR con buen grado de diferenciación tumoral tuvieron mayor tendencia a formar MH encapsuladas probablemente como consecuencia de una mayor relación entre el crecimiento expansivo (no infiltrante) y el buen grado de diferenciación tumoral.

Sin embargo, en nuestra serie actual y en consonancia con otros grupos como Wei et al¹⁵², no hemos podido corroborar esta asociación, por lo que el grado de diferenciación tumoral no influyó ni sobre la supervivencia ($p=0.558$) ni sobre la recurrencia ($p=0.477$).

Asimismo, al evaluar comparativamente las dos cohortes de pacientes en función de recibir o no QT neoadyuvante a la resección hepática, en nuestro estudio no encontramos relación con el grado de diferenciación tumoral ($p=0.126$) por lo que no se comportó como un marcador pronóstico de respuesta a la neoadyuvancia.

Basándonos en el axioma¹⁹⁵: “...a mayor diámetro nuclear, mayor número de aberraciones cromosómicas...”, el **grado nuclear** en nuestro estudio, hace referencia al número de veces que es mayor el núcleo celular de la célula neoplásica respecto al núcleo del linfocito peritumoral, célula de referencia tomada arbitrariamente por su sencilla medida (7 micras)¹⁹⁵. Tanto el grado nuclear como el grado de diferenciación tumoral, hacen referencia a la anaplasia e indiferenciación celular¹⁹⁵, por lo que también lo hemos recogido en nuestro análisis.

La forma de cuantificar la actividad celular tumoral en las MHCCR es analizar en nuestro estudio histológico el **nº mitosis/mm.²**¹⁹⁵. Nosotros hemos tomado un grado nuclear ≥ 3 y un nº mitosis/mm.² ≥ 10 en base a los resultados publicados por nuestro grupo en 2012¹⁹⁵. En nuestra anterior publicación¹⁹⁵, tanto el grado nuclear, como el grado de diferenciación tumoral y el nº mitosis/mm.², ya propusimos que podrían expresar un mayor número de aberraciones cromosómicas y, en consecuencia, las células están más desreguladas y proliferan más¹⁹⁵. En nuestra serie de pacientes, hemos analizado el grado nuclear ≥ 3 y el nº mitosis/mm.² ≥ 10 , a diferencia de numerosas series^{5, 10, 16, 22, 25, 28, 40, 56, 142, 396, 398}. Sin embargo, no fueron factores de mal pronóstico estadísticamente significativos, y no hemos podido demostrar su influencia ni sobre la supervivencia ni sobre la supervivencia libre de enfermedad tal y como nos ocurrió en nuestra serie anterior¹⁹⁵.

Aunque nuestra metodología se basó en el análisis pronóstico de los factores histopatológicos y no hemos realizado un estudio sobre la relación entre las diferentes variables entre sí, nuestro grupo en el estudio de 2012¹⁹⁵ relacionó significativamente el margen de resección hepático con el grado nuclear y el grado diferenciación tumoral con un nº mitosis/mm.². Estas relaciones se explicaron por varios hechos. Primero, porque posiblemente los carcinomas con grado nuclear alto, estaban constituidos por células más atípicas y con un índice de proliferación alto, lo que daba lugar a márgenes de resección menores. De igual modo, indicaba que en los tumores con grado nuclear alto, el margen quirúrgico debería ser mayor, por lo que nuestro grupo planteó que el conocimiento del grado nuclear de las MHCCR en el acto intraoperatorio es importante para forzar un margen quirúrgico de resección más amplio. Segundo, tanto el grado nuclear como el grado de diferenciación, hacen referencia a la anaplasia e indiferenciación celular^{466, 467}, por lo que sería lógico pensar que existiese correlación entre estos datos y un mayor índice de actividad celular tumoral (nº mitosis/mm.²). Todo ello, expresaría que las aberraciones cromosómicas son mayores y en consecuencia, las células estarían más desreguladas y proliferarían más.

Hemos comprobado que el hecho de recibir QT neoadyuvante a la resección hepática no se relacionó ni con el grado nuclear ($p=0.375$) ni con el nº mitosis/mm.² ($p=0.680$) al evaluar comparativamente las dos cohortes de pacientes. Del mismo modo, tampoco influyeron de forma significativa sobre la supervivencia ni sobre la recurrencia de la cohorte con neoadyuvancia por lo que en nuestra serie ninguna de estas dos variables histológicas se comportaron como marcadores pronósticos de respuesta a la neoadyuvancia.

Existen estudios que han comprobado que las pruebas radiológicas preoperatorias tras tratamiento neoadyuvante no estiman correctamente la respuesta a la QT^{176, 177} por lo que la viabilidad tumoral real vendría determinada por el examen histológico de la pieza. En este sentido, el grupo del Paul Brousse (Adam et al¹⁸⁶, 2008) comparó la respuesta clínica (CCR-Complete Clinical Response) evaluada a través de TC y basada en criterios RECIST^{169, 170, 175} con la respuesta histopatológica (CPR-Complete Pathologic Response) y observó que la CPR fue 10 veces más frecuente que la complete clinical response.

La **respuesta histopatológica** a la QT^{133, 178, 183, 186, 187, 189, 190} también se ha propuesto en los últimos años como uno de los factores pronósticos más importantes, tal y como se ha observado en otros tipos de tumores como el de mama¹⁷⁷, osteosarcoma¹⁷⁸, esófago¹⁷⁹, gástrico¹⁸⁰ y rectal^{181, 182}. En la bibliografía¹⁸⁷ existen 3 formas de valorar y definir el grado de respuesta histológica a la QT: la necrosis, la fibrosis y la presencia de células viables tumorales. Nuestro grupo, para estudiar la eficacia de la QT ha valorado la respuesta histológica en base al porcentaje de **fibrosis** y de **células viables residuales tumorales** y de igual forma que realizó el grupo de Rubbia-Brandt et al¹⁷⁸, también hemos determinado el porcentaje de **necrosis tumoral**.

Nuestra metodología es equiparable a los grados de regresión tumoral (TRG-Tumor Regression Grading) definidos inicialmente por Mandard et al¹⁷⁹ para el cáncer de esófago y que posteriormente adaptó Rubbia-Brandt¹⁷⁸ para las MHCCR. Sin embargo, aunque la clasificación de Rubbia-Brandt¹⁷⁸ ha sido seguida posteriormente por otros autores^{189, 190, 441}, nosotros no hemos empleado los 5 grados de regresión tumoral empleados por el grupo de Ginebra¹⁷⁸ sino que hemos tomado diferentes puntos de corte para cada una de las variables histológicas estudiadas tal y como realizó el grupo de del Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (Poultsides et al¹⁸⁷, 2012). Al seguir esta metodología, hemos evitado usar clasificaciones ambiguas de respuesta patológica (aquellas definidas como completa/incompleta¹⁸⁶, completa/mayor/menor¹⁸³ o por un sistema de clasificación TRG¹⁷⁸). Otros grupos como el francés de Adam et al¹⁸⁶ han acuñado términos también solapables, como la respuesta patológica completa (CPR-Complete Pathologic Response) antes mencionada o el grado de respuesta patológica (PRG-Pathological Response Grade) del grupo canadiense de Chan et al¹⁸⁴, que es en la que se ha pretendido basar nuestro estudio.

Para la necrosis tumoral, hemos tomado como referencia el punto de corte del 50% que se ha usado también por el grupo de Rubbia-Brandt et al¹⁷⁸, sin embargo no hemos clasificado a los pacientes en 4 estratos como ellos (<25%, 25-50%, 50-75% y \geq 75%¹⁷⁸). En cuanto a la fibrosis, Poultsides et al¹⁸⁷ identificaron una fibrosis \geq 40% como factor pronóstico independiente de

supervivencia en su estudio de 2012 y éste ha sido el punto de corte que hemos tomado también en nuestro estudio. Para la presencia de celularidad tumoral viable el punto de corte ha sido el 10%, que es el mismo que utilizan por Chan et al¹⁸⁴ para valorar el grado de respuesta patológica (PRG-Pathological Response Grade)¹⁸⁴, por lo que hemos usado la clasificación propuesta por este grupo canadiense¹⁸⁴ (ausencia de células tumorales, PGR3; porcentaje de células tumorales viables <10%, PGR2; y células tumorales viables >10%, PGR1). Otros autores toman como referencia otros puntos de corte como el grupo de Poultsides et al¹⁸⁷ para los que una respuesta patológica $\geq 75\%$ (basada en el porcentaje de células tumorales no-viables tras la neoadyuvancia) fue un factor pronóstico independiente clasificando a los pacientes en cuartiles (<50%, 50-74%, 75-99% y 100%). Otros autores^{173, 219}, para valorar la presencia de celularidad tumoral viable usan los puntos de corte <1%, 1-49% y $\geq 50\%$, definidos por Blazer et al¹⁸³. Adam et al¹⁸⁶ subdividió a sus pacientes sólo con el punto de corte del 1% para diferenciar entre respuesta completa (0% de células viables residuales) o no ($\geq 1\%$).

Según lo definido por otros grupos de trabajo^{178, 183, 187}, la proporción de tumor viable en la MHCCR se ha calculado como una suma semicuantitativa^{178, 189, 190} de proporciones (porcentajes respecto del 100% del área o de la superficie de la MHCCR). Hemos empleado este método semicuantitativo porque puede ser fácilmente reproducible sin aumento de la variabilidad interobservador^{178, 189, 190}. Sin embargo, otros grupos^{173, 183, 219} consideran que es un método con un grado de subjetividad nada despreciable.

A diferencia de otros grupos^{178, 184, 187, 190}, nosotros no hemos usado el dato de la mucina acelular por no considerarla como representativa en nuestra serie dado que en más del 90% de las muestras analizadas por el patólogo no estaba presente (datos no mostrados).

En cuanto a la influencia sobre la supervivencia y la recurrencia a 5 años de los factores histológicos necrosis, fibrosis y celularidad viable tumoral respecto de toda nuestra serie (n=150), hemos comprobado que la fibrosis $\geq 40\%$ no se comportó en nuestros pacientes como un factor pronóstico significativo sobre la supervivencia (50.4 vs 58%, $p=0.710$) ni de recurrencia (39.7 vs 32.7%, $p=0.855$). Lo mismo sucedió con el porcentaje de células tumorales viables <10% (SG comparada a 5 años: 66.7 vs 56.2%, $p=0.383$; SLE a 5 años: 41.2 vs 32.6%, $p=0.286$). Sin embargo, una necrosis mayor 50% en nuestra serie, se comportó como un factor pronóstico de mayor supervivencia a 5 años (73.7% vs 47.9%, $p=0.003$) mostrando también una tendencia en cuanto a una menor recurrencia a 5 años (45.3 vs 27.3%, $p=0.092$), aunque sin significación estadística. Estos resultados no son comparables a la mayoría de las series actuales publicadas^{178, 183, 186, 187, 189, 190} dado que la mayoría de los estudios intentaron relacionar la respuesta histopatológica

exclusivamente en el grupo de pacientes que recibieron QT neoadyuvante^{133, 178, 183, 186, 187, 189, 190}, y analizaron su comportamiento como factor pronóstico sobre la supervivencia y/o recurrencia de estos pacientes.

Para Rubbia-Brandt¹⁷⁸ la supervivencia libre de enfermedad a 5 años en aquellos pacientes con neoadyuvancia que obtuvieron una respuesta completa o parcial (38% y 37%), fue significativamente superior a la de los pacientes sin respuesta a la neoadyuvancia (15%). Del mismo modo, la supervivencia global a 5 años fue significativamente mayor en los pacientes con respuesta completa (41%) o respuesta parcial (38%) que en los pacientes que mostraron ausencia de respuesta a la QT (9%). En nuestro estudio, la supervivencia actuarial y libre de enfermedad a 5 años de los pacientes tratados con QT neoadyuvante fue del 52.2% y del 32% respectivamente, resultados superiores a los del grupo de Ginebra¹⁷⁸. Estas diferencias pueden explicarse en parte por tres hechos. Primero, en nuestra serie el 49.3% (74/150 pacientes) fueron tratados con QT neoadyuvante mientras que en su serie este porcentaje fue del 61.4%. Esta circunstancia puede estar ligada a otras características de su serie como la sincronicidad (52.5%) que en comparación con la nuestra (42%), puede haber contribuido a un sesgo en la comparación entre sus resultados y los nuestros. Segundo, en nuestra serie el 44.6% de nuestros pacientes (33/74) fueron tratados con ciclos basados en terapias diana al indicar la neoadyuvancia mientras que en su estudio no se detalla el número de pacientes tratados con estos quimioterápicos o simplemente no fueron tratados de esta forma. Tercero, en nuestra serie y en la de Klinger et al¹⁸⁹ los pacientes con celularidad viable fueron candidatos a recibir QT adyuvante tras la hepatectomía lo que también puede haber contribuido a la obtención de estas diferencias. No obstante, en el estudio de Klinger et al¹⁸⁹ no se hace referencia al porcentaje real de enfermos con adyuvancia y la comparación con nuestra serie es compleja. En nuestro estudio, la QT adyuvante se administró al 86.7% de los pacientes (130/150), con una mediana de ciclos de 6 y basados en 5-FU/AF (98.5%, 128/130) y en oxaliplatino (76.2%, 99/130). Tanto el irinotecan como los agentes diana (anticuerpos monoclonales antiEGFR y antiVGFR) se administraron en menos casos (25.4% y 20%, respectivamente).

Como hemos expuesto anteriormente, en nuestro estudio tanto la supervivencia actuarial a 5 años (52.2 vs 61.3%, $p=0.653$) como la supervivencia libre de enfermedad (32 vs 35.3%, $p=0.462$), no fue significativamente distinta entre ambos grupos, a pesar de que los enfermos del grupo que recibió neoadyuvancia presentaban lesiones consideradas irresecables inicialmente o factores de mal pronóstico por lo que nos planteamos evaluar si la respuesta histológica pudo influir sobre estos resultados. Por estos motivos, también nosotros hemos dividido la muestra en

dos cohortes de pacientes en función de si habían recibido o no QT neoadyuvante al igual que otros grupos como el de Poultsides et al¹⁸⁷.

En nuestro estudio, la supervivencia actuarial y libre de enfermedad a los 5 años de los pacientes tratados con QT neoadyuvante (n=74) fue del 52.2% y del 32% respectivamente. El hecho de que nuestra cifra de supervivencia sea superior a la del grupo de Gervaz et al¹⁹⁰ (31%) e inferior a la del grupo de Chan et al¹⁸⁴ (61%), posiblemente se explique porque los primeros¹⁹⁰ sólo incluyeron en su estudio a pacientes con cirugía secuencial inversa (29 pacientes) y los segundos¹⁸⁴ tuvieron una muestra menor de pacientes (50 vs 150 pacientes), más jóvenes (56 vs 64 años) y con menor índice de transfusión en la hepatectomía (24 vs 66%). No obstante, el grupo de Chan et al¹⁸⁴ presentó una cifra de supervivencia libre de recurrencia a 5 años inferior a la nuestra (21 vs 32%).

En el estudio europeo de 2007, el grupo suizo de Rubbia-Brandt et al¹⁷⁸ sobre 181 pacientes (112 con neoadyuvancia y 69 con cirugía inicial, el porcentaje de áreas con necrosis fue significativamente menor en pacientes tratados con neoadyuvancia y el porcentaje de fibrosis fue mayor (más TRG 1-2) al de los pacientes tratados directamente con cirugía (más TRG 4-5). En cuanto a los factores pronósticos definidos en nuestro estudio de respuesta histopatológica (necrosis, fibrosis y celularidad viable tumoral) hemos comprobado que al comparar las dos cohortes, los pacientes que recibieron neoadyuvancia presentaron mayor porcentaje de áreas de fibrosis (p=0.046) y de menor celularidad viable (p=0.047).

Aunque la significación obtenida en el análisis univariante no se pudo corroborar en el multivariante, en nuestra serie, los resultados mostrados por la fibrosis (el 16.2% de los pacientes con neoadyuvancia presentaron fibrosis $\geq 40\%$ frente a sólo el 6.8% de los pacientes sin neoadyuvancia) está en consonancia con el estudio de Poultsides et al¹⁸⁷ y en cierto modo con los resultados de Rubbia-Brandt et al¹⁷⁸, Gervaz et al¹⁹⁰ y Klinger et al¹⁸⁹. Según nuestros resultados, la significación estadística respecto de la celularidad residual viable (el 17.6% de los pacientes con neoadyuvancia presentaron poca celularidad viable $< 10\%$ frente a sólo el 6.8% de los pacientes sin neoadyuvancia) está también en consonancia con el estudio de Poultsides et al¹⁸⁷, Chan et al¹⁸⁴, Adam et al¹⁸⁶, Blazer et al¹⁸³ y otros grupos^{178, 189, 190}.

Según diferentes autores^{178, 195, 442-444}, tanto la necrosis como la fibrosis tumoral tienen relación con la respuesta de las MH a la QT neoadyuvante. Nuestros resultados, se desmarcan de los autores que indicaban una relación entre la necrosis y la respuesta de las MH a la QT neoadyuvante^{324, 420, 442, 443, 455}. Desde un punto de vista histológico, para determinados grupos^{178, 184,}

¹⁹⁰, la fibrosis tumoral es un parámetro incluso más fiable que la necrosis para valorar la respuesta a la neoadyuvancia porque consideran la necrosis como un fenómeno espontáneo que refleja la hipóxia tumoral y no como mecanismo mediado por la apoptosis celular provocada por la QT¹⁷⁸. No obstante, para otros autores^{178, 183, 184}, la presencia de celularidad tumoral viable tras la administración de QT neoadyuvante es el parámetro más importante y común a los sistemas propuestos para evaluar la respuesta histológica a la neoadyuvancia^{178, 183, 186, 445}.

Nuestro estudio orienta hacia el hecho de que la fibrosis es, junto con el porcentaje de células viables, uno de los componentes de respuesta histopatológica a tener en cuenta tras la neoadyuvancia y aleja otras variables como la necrosis ($p=0.360$), la presencia de pseudocápsula ($p=0.534$), el patrón hipóxico-angiogénico ($p=0.158$) y la presencia de casquete tumoral ($p=0.197$) como marcadores pronósticos de respuesta a la neoadyuvancia. La ausencia de significación estadística entre las 2 cohortes al valorar estas últimas variables, posiblemente se explique por el hecho de que en nuestra serie el 72.4% (55/76) de los pacientes sin QT neoadyuvante se sometieron a QT coadyuvante a la resección del CCR frente a un 27% (20/74) de los que se trataron neoadyuvancia, dado que entre otras situaciones, el 70.3% de las MH (52/74) fueron sincrónicas frente al 14.5% (11/76) que fueron metacrónicas.

Además, la fibrosis y la escasez de células viables fue rara en el grupo de pacientes que no recibieron QT con al menos 6 meses de antelación a la hepatectomía. Nuestra cifra de fibrosis del 6.8% en estos pacientes comparada con el 16.2% del grupo de QT neoadyuvante y nuestra cifra de celularidad residual viable del 93.2% frente al 82.4% de los pacientes con neoadyuvancia, podría reflejar el efecto retardado de la QT sistémica en las MH indetectables.

En cuanto a la influencia sobre la supervivencia y la recurrencia a 5 años de los factores histológicos necrosis, fibrosis y celularidad viable tumoral dentro del grupo de pacientes de nuestra serie con QT neoadyuvante ($n=74$) hemos comprobado que tanto la necrosis $\geq 50\%$ (SG comparada a 5 años: 80 vs 38.7%, $p=0.004$; SLE a 5 años: 51.1 vs 23.9%, $p=0.025$) como el porcentaje de células tumorales viables $< 10\%$ (SG comparada a 5 años: 76.9 vs 47.2%, $p=0.041$; SLE a 5 años: 48.5 vs 28.3%, $p=0.044$), han sido considerados como factores pronósticos tanto de supervivencia como de recurrencia a 5 años. Por el contrario, la fibrosis no se comportó en nuestros pacientes como un factor pronóstico ni de supervivencia (27.8 vs 56.6%, $p=0.142$) ni de recurrencia (25 vs 33.2%, $p=0.239$).

Nuestras cifras quedan lejos de las del grupo del Paul Brousse de Adam et al¹⁸⁶, para los que los pacientes con CPR tuvieron una supervivencia especialmente alta de en torno al 76% a los 5 años (comparada con el 45% de los pacientes sin CPR) y una supervivencia libre de enfermedad también elevada a los 5 años (69% vs 19%). En su grupo de pacientes sin CPR, las cifras de SG y SLE a 5 años son inferiores a las nuestras siguiendo su punto de corte de celularidad viable $\geq 1\%$ (51.1% y 32%; datos no mostrados).

No obstante, a la hora de comparar nuestros resultados con los del Paul Brousse, debemos considerar varias cuestiones metodológicas que diferencian nuestro trabajo del suyo y que pueden haber sesgado la comparación. Primero, estos autores compararon 29 pacientes con respuesta patológica completa (4%, 29/767 pacientes) frente al 2.7% (2/74 pacientes) de la nuestra. Además, fueron más jóvenes y tuvieron MH más pequeñas que los pacientes que no obtuvieron CPR completa (738 pacientes, 96%). Segundo, en los casos en los que existían dudas histológicas sobre esta CPR, se realizó un estudio inmunohistoquímico adicional con CK-7 y CK-20 que nosotros no realizamos en ningún caso.

Las cifras de supervivencia a 5 años para cada uno de los tres estratos planteados en el estudio del grupo americano de Blazer et al¹⁸³ fueron del 75% para respuesta completa (9% de los 271 pacientes) del 75%, para respuesta mayor 56% y para respuesta menor 33% (las diferencias entre una respuesta completa y una mayor, entre una respuesta mayor y menor, fueron significativas). En su grupo de pacientes con respuesta mayor o completa, las cifras de SG a 5 años son solapables a las nuestras siguiendo su punto de corte de celularidad viable $< 50\%$ (56%-75% vs 60.3% de nuestra serie; datos no mostrados). Respecto a la respuesta menor, en su serie la SG a 5 años es inferior a la nuestra siguiendo su punto de corte de celularidad viable $\geq 50\%$ (33% vs 42.6% de nuestra serie; datos no mostrados). No obstante, parte de los sesgos en la comparación de nuestros resultados con los de Adam et al¹⁸⁶ se producen también en este estudio¹⁸³.

La supervivencia a 5 años en los pacientes con respuesta histológica completa para Adam et al¹⁸⁶ (4%, 29/767 pacientes) y Blazer et al¹⁸³ (9% de los 271 pacientes) osciló entre el 75 y 76%, mientras que para el grupo de Poultsides¹⁸⁷ fue del 94% (8% de los 249 pacientes con neoadyuvancia). La respuesta patológica completa en el estudio de Chan et al¹⁸⁴ se mantuvo en consonancia con los estudios anteriores (12% de los 50 pacientes). La comparación de estas cifras en nuestra serie no es factible, dado que no pudimos analizar las cifras de supervivencia por el escaso número de pacientes con respuesta histológica completa (2.7%, 2/74 pacientes). En este sentido, consideramos que una respuesta patológica completa no debe de ser considerada como

sinónimo de curación¹⁸⁶, por lo que no se debe considerar como un estrato de pacientes independientes. Esta es una de las razones por las que hemos unificado la PRG2 y 3 como celularidad viable <10% al igual que Chan et al¹⁸⁴.

Klinger et al¹⁸⁹ también obtuvieron una supervivencia a 5 años del 76% para pacientes con respuesta mayor. Estas diferencias podían estar basadas en las mejoras radiológicas para valorar criterios RECIST^{169, 170, 175} y quimioterápicos^{10, 15, 29, 52, 57, 58, 61, 369} acontecidas estos últimos años; al uso preoperatorio de QT intraarterial¹⁸⁷ asociada a QT sistémica en el 11% de los casos por parte de algunos autores. No obstante estas diferencias son difíciles de demostrar a través del diseño retrospectivo de nuestro estudio, por lo que son necesarios estudios randomizados prospectivos que tengan en cuenta el uso de la influencia en la supervivencia de la QT adyuvante¹⁸⁹, RF, rehepatectomías, presencia de EHD y el valor del PET-TC¹⁸⁹ en la detección de recurrencia tumoral intra y extrahepática.

En el estudio de Chan et al¹⁸⁴ de 2010 se objetivó una buena respuesta patológica (PGR2-3) a la QT neoadyuvante en 17 pacientes (34% de su serie) frente a 13 pacientes de la nuestra (17.6%). A pesar de estas diferencias entre su serie y la nuestra, en ambos trabajos la respuesta patológica basada en un porcentaje de celularidad viable <10% (PGR2-3) fue un factor pronóstico independiente predictivo de mayor supervivencia y menor recurrencia a 5 años y además con cifras solapables (80 vs 76% para la SG y 42 vs 48.5% para la SLE). En el estudio de Chan et al¹⁸⁴ la estratificación en grupos de PGR, viene definida como único criterio por el porcentaje de células viables (similar al TGR en cuanto a respuesta completa del estudio de Rubbia-Brandt¹⁷⁸) lo que ocurre es que en el estudio de Chan et al¹⁸⁴ no se encontró correlación con mucina, fibrina o necrosis debido posiblemente, a que el tamaño muestral de la cohorte analizada fue pequeño (50 pacientes). Sin embargo, nuestro grupo si evidenció que tanto la necrosis tumoral $\geq 50\%$ como el porcentaje de células tumorales viables <10%, fueron factores de buen pronóstico tanto de supervivencia como de recurrencia a 5 años en nuestra serie aunque el análisis multivariante no los confirmó. En cuanto al estudio de Blazer et al¹⁸³ el análisis multivariante determinó que los factores independientes sobre la supervivencia fueron la respuesta patológica (mayor vs menor) y la afectación de los márgenes quirúrgicos tras la QT y resección. El estudio de Chan et al¹⁸⁴ encontró en el análisis multivariante a la edad, al número de MH y al PGR como factores predictivos de supervivencia.

La metodología seguida por el grupo de Poultides¹⁸⁷ es similar a la de nuestro estudio y además el seguimiento de sus pacientes (42 meses) fue parecido al nuestro (43.3 meses). Sin embargo, no hemos podido identificar como ellos¹⁸⁷ el papel de la fibrosis como factor pronóstico de supervivencia tras la cirugía. No obstante, debemos tener en cuenta que nuestro estudio posee un menor número de pacientes tanto en el grupo de neoadyuvancia (249 vs 74) como en el de cirugía inicial (117 vs 76) por lo que en el futuro sería interesante aumentar nuestro tamaño muestral para aclarar si el número de pacientes verdaderamente ha influido en estas diferencias.

No obstante, nuestro estudio tiene una serie de limitaciones que pueden haber sesgado en cierta forma algunos de los resultados obtenidos. Primero, es un estudio diseñado retrospectivamente^{178, 183, 186, 187, 189} a diferencia de los de 2010 de Gervaz et al¹⁹⁰ y Chan et al¹⁸⁴. Al igual que les sucede a otros grupos¹⁸⁹, una de las principales limitaciones inherente a la propia naturaleza retrospectiva del estudio, es la de que los grupos comparados no fueron tratados al mismo tiempo. Segundo, los pacientes se sometieron durante el periodo del estudio a diferentes protocolos de neoadyuvancia^{183, 186}. Tercero, debemos tener en cuenta que hay diferencias histológicas que probablemente estén más relacionadas con el microambiente tumoral que con la quimiosensibilidad de células tumorales¹⁹⁰, difíciles de demostrar a través del diseño de este trabajo.

Otra cuestión metodológica importante a tener en cuenta, es que nosotros no hemos estudiado la respuesta histológica en función de cada quimioterápico administrado en la neoadyuvancia a diferencia de lo que realizaron otros autores como respecto de estos autores^{178, 187, 189}. Para Rubbia-Brandt et al¹⁷⁸ con QT neoadyuvante basada en oxaliplatino más del 80% de los pacientes tuvieron algún grado de regresión histológica; para Gervaz et al¹⁹⁰ la combinación de oxaliplatino e irinotecan mostró un grado de regresión tumoral; para Blazer et al¹⁸³ la QT neoadyuvante basada en 5-FU más oxaliplatino y bevacizumab produjo más de un 60% de respuestas completas o mayores; estudios como el de Benoist et al¹⁸⁸ y Klinger et al¹⁸⁹ confirmaron que la neoadyuvancia basada en bevacizumab y oxaliplatino se asoció también con una respuesta patológica mayor en las MHCCR. Poultides et al¹⁸⁷ en su análisis multivariante, determinó que la asociación con bevacizumab se asoció a una mayor probabilidad de fibrosis $\geq 40\%$ y que la asociación con QT intraarterial se asoció a una mayor probabilidad de alcanzar una respuesta patológica $\geq 75\%$.

La respuesta histopatológica a la QT neoadyuvante^{133, 178} basada en la presencia en las MHCCR de una necrosis $\geq 50\%$ o de un porcentaje de células tumorales viables $< 10\%$, en nuestra serie influyó tanto en la supervivencia y como en la recurrencia a 5 años tras la cirugía en los pacientes con MHCCR al igual para otros grupos^{178, 183, 184, 186, 187, 189}.

Dado que una de nuestras principales limitaciones es el pequeño tamaño muestral y alguna/s de la/s variables estudiadas puede haber actuado como factor de confusión a la hora de confirmar los resultados del análisis univariante en el multivariante, al igual que Chan et al¹⁸⁴, creemos importante que en el futuro se realicen estudios propectivos, multicéntricos y randomizados pero unificando protocolos de neoadyuvancia.

Maru et al¹⁷³, en 2010, fueron los primeros en introducir el término **Tumor Normal Interface (TNI)** para hacer referencia al hecho de que el mayor número de células viables residuales se encuentra en la periferia tumoral. Nosotros hemos denominado a este nuevo parámetro histológico con un término equivalente, el **casquete tumoral**. Al igual que Maru et al¹⁷³ y otros autores²¹⁹, pretendemos definir con este término el espesor máximo de células tumorales viables, en milímetros, entre la zona central necrótica de la MH y el borde de la misma. En nuestro caso y el de Maru et al¹⁷³ ha sido de 0.5 mm. Para Maru et al¹⁷³, el espesor de esta zona-TNI se correlacionó con la respuesta radiológica definida por Chun et al¹⁷⁴ y no por criterios RECIST¹⁶⁹⁻¹⁷⁰. Del mismo modo, en su serie¹⁷³ un menor casquete tumoral-TNI estuvo relacionado con el uso del bevacizumab en neoadyuvancia y con una mayor supervivencia libre de enfermedad confirmada en el análisis multivariante.

En relación a la influencia que tiene el casquete tumoral-TNI sobre la supervivencia y la recurrencia de todos los pacientes de nuestra serie, no hemos podido demostrar que se haya comportado como un marcador histológico pronóstico. La supervivencia a 5 años de los pacientes con casquete inferior a 0.5 mm. (17/144 pacientes) vs casquete igual o superior a 0.5 mm. (127/144 pacientes) fue 68.8 vs 55.3%, ($p=0.226$), y la supervivencia libre de enfermedad a los 5 años, 55.6 vs 30.6% ($p=0.068$) con una tendencia hacia una mayor recurrencia en los pacientes con un casquete tumoral más amplio. Sin embargo, se trata de los resultados tanto en pacientes con neoadyuvancia como sin ella por lo que estos resultados no son comparables inicialmente a los de otras series que publicaron series exclusivamente de pacientes con neoadyuvancia^{173, 219}.

Al igual que nosotros, Maru et al¹⁷³ plantearon el TNI como posible marcador predictivo de respuesta a la neoadyuvancia y en nuestro estudio no hemos corroborado sus resultados. En nuestra serie, al evaluar dentro del grupo de neoadyuvancia ($n=74$), un casquete tumoral-TNI inferior a 0.5 mm. (11/72 pacientes) hemos evidenciado que no se comportó como marcador de respuesta a la QT neoadyuvante. El que en nuestro estudio, la cuantificación del casquete tumoral-TNI no difiriese entre las dos cohortes de pacientes que recibieron o no QT neoadyuvante a la resección hepática ($p=0.197$) posiblemente se explique por el hecho de que en el 50% de los pacientes (75/150) tras la resección del CCR primario se sometieron QT coadyuvante lo que pudo sesgar en cierta forma la presencia del casquete tumoral en los pacientes de la cohorte de pacientes sin neoadyuvancia. Por el diseño de nuestro estudio, no podemos ratificar los resultados del grupo de Maru et al¹⁷³ que encontró relación entre la administración de bevacizumab y un menor casquete tumoral-TNI, posiblemente por el propio mecanismo de acción del bevacizumab (un anticuerpo monoclonal anti-VGFR contra el factor del crecimiento endotelial vascular) que

actuaría sobre la mayor susceptibilidad de los vasos inmaduros neoformados en el cáncer⁴⁹⁹ y el mayor grado de hipoxia generada en el centro del tumor⁵⁰⁰.

Sin embargo, en cuanto a los pacientes con neoadyuvancia, un casquete tumoral-TNI inferior a 0.5 mm. sí influyó en el pronóstico frente a aquellos con casquete igual o superior a 0.5 mm. (supervivencia a 5 años, 81.8 vs 47.1%, $p=0.036$; supervivencia libre de enfermedad a los 5 años, 58.4 vs 25.3%, $p=0.014$). Aunque estos resultados no se pudieron confirmar en el estudio multivariante, están en consonancia con los del grupo americano¹⁷³ para los que el TNI estaba inversamente relacionado con la SLE de tal modo que a 4 años la supervivencia fue del 70% en los pacientes con TNI menor de 0.5 mm., 50% para los pacientes que mostraron un espesor de TNI-casquete de ≥ 0.5 hasta < 5 mm. y del 35% en el grupo con TNI-casquete ≥ 5 mm. El grupo español de Abengózar et al²¹⁹ en 2012, también en un estudio retrospectivo, corroboraron los resultados publicados por el grupo americano de la MD Anderson Cancer Center¹⁷³.

A pesar de que todos los grupos de trabajo realizan estudios retrospectivos^{173, 219}, hay que tener en cuenta una serie de consideraciones metodológicas que diferencian sus estudios^{173, 219} y el nuestro. Primero, aunque nuestra muestra es superior a la del grupo americano¹⁷³ (150 vs 103 pacientes), en nuestra serie sólo 74 pacientes recibieron neoadyuvancia frente a los 103 de la suya. A pesar de ello, la supervivencia libre de enfermedad a 4 años en nuestra serie fue del 70.1%, similar a la suya (datos no mostrados). Segundo, nosotros no evaluamos respuesta radiológica ni realizamos un estudio comparativo entre ciclos basados en bevacizumab-Avastin® u otros diferentes, tal y como definieron metodológicamente Maru et al¹⁷³. Tercero, el grupo americano a pesar de clasificar a los pacientes de su serie en tres estratos (< 0.5 mm., 0.5-5 mm., ≥ 5 mm), considera que una distancia de 3 mm. diferencia entre una respuesta menor y una mayor-completa en base a la respuesta patológica definida histológicamente por Blazer et al¹⁸³ mientras que Abengózar et al²¹⁹ por medio de curvas ROC, considera 1.3 mm., pero este autor²¹⁹ no realiza análisis multivariante dado que sólo 23 pacientes cumplieron los criterios de inclusión en el estudio. En este sentido, creemos necesario que en el futuro sería interesante aumentar el número de pacientes y confirmar los datos publicados por el grupo de la MD Anderson Cancer Center¹⁷³.

En base a nuestros resultados, estamos de acuerdo con Maru et al¹⁷³ en que el casquete tumoral-TNI predice mejor la supervivencia, la recurrencia y la respuesta a la neoadyuvancia en los pacientes resecaos por MHCCR que el propio porcentaje células tumorales viables, de fibrosis o el TRG definido por Rubbia-Brandt¹⁷⁸ porque el tumor presenta diferentes ratios de necrosis, fibrosis y células viables en la totalidad de su área.

El grupo de Ginebra de Mentha et al⁴⁹⁸ mostró que la presencia de un halo peligroso (dangerous halo) tras la neoadyuvancia en los pacientes con MHCCR, formado por un crecimiento de células tumorales que infiltraban el parénquima hepático normal circundante en la interfase con la MHCCR. La descripción de este halo peligroso concuerda con nuestras observaciones y las de Maru et al¹⁷³, en las que la mayoría de las células tumorales viables se encuentran en el casquete tumoral o TNI. Para el grupo de Rubbia-Brandt¹⁷⁸, dos tercios de los pacientes que recibieron QT neoadyuvante presentaban células viables en la periferia del tumor lo que también está en consonancia con los hallazgos de nuestro estudio.

La diferencia entre el estudio de Mentha et al⁴⁹⁸ y el nuestro, es que mientras este autor⁴⁹⁸ propone un método semicuantitativo poco reproducible, nosotros hemos usado el método cuantitativo propuesto por Maru et al¹⁷³ para valorar este halo, casquete o TNI, que no se altera de forma significativa en las diferentes áreas tumorales, lo que lo hace más reproducible que la medida de la respuesta patológica basada en el TRG de Rubbia-Brandt¹⁷⁸. Además, hemos determinado su presencia con la significación pronóstica¹⁷³ en nuestros pacientes mientras que Mentha et al⁴⁹⁸ sólo relacionan su presencia con la necesidad de conseguir resecciones R0 libres de tumor.

Aunque en la literatura apenas existen estudios^{173, 219} sobre este marcador histológico, en base a nuestros resultados, creemos que el casquete tumoral-TNI debe tenerse en cuenta como factor pronóstico en los pacientes intervenidos por MHCCR que forman parte de protocolos de QT neoadyuvante. Asimismo, debería considerarse su combinación junto con otros marcadores de respuesta a la QT neoadyuvante como la necrosis y la celularidad viable. En este sentido, al igual que Abengózar et al²¹⁹ creemos importante que en el futuro se realicen estudios propectivos, multicéntricos y randomizados que estudien de forma combinada el porcentaje de células viables y el TNI que confirmen la reproducibilidad de este método^{173, 219} y su verdadero peso en un análisis multivariante.

V.2.2.3.- Sobre los factores pronósticos inmunohistoquímicos

Dado que la presencia de factores pronósticos desfavorables no excluye la posibilidad de supervivencia a largo plazo ni de curación en los pacientes con MHCCR estamos de acuerdo con otros autores^{37, 47} en la necesidad de hallar marcadores biológicos e inmunohistoquímicos que complementen a los clínico-patológicos (incluido el margen de resección) y que permitan dar una orientación respecto a la agresividad biológica tumoral (Muratore et al¹⁴⁰, 2010). En este aspecto, los biomarcadores tumorales moleculares, todavía en fase de investigación, han demostrado su utilidad y se han descrito dos grupos: los indicadores de agresividad y proliferación tumoral (p53^{72, 79, 192-194}, Ki-67^{72, 196}, GLUT1⁴⁷, p27⁴⁷, hTERT¹³³, marcadores de superficie de stem cells^{72, 159-161, 197-201} e inestabilidad de satélites^{72, 213}) y los que indican respuesta a la terapia sistémica (mutaciones en el gen K-ras, N-RAS, B-RAF, PIK3CA y PTEN^{94-96, 159, 214, 215}, timidilato sintetasa^{47, 143, 166} y EGFR^{214, 215}). También la proteína C reactiva (PCR) y el índice neutrófilos/linfocitos, ambos indicadores de respuesta inflamatoria tumoral, influirían en el pronóstico de los pacientes con MHCCR según algunos estudios^{35, 47}. Otros autores^{147, 458, 468} utilizan la determinación del CEA en el postoperatorio inmediato para valorar la eficacia del tratamiento quirúrgico, en relación con la recidiva y la supervivencia⁵⁶.

Hasta nuestro conocimiento, es escasa la bibliografía publicada al respecto^{192, 475-477, 481}, también hemos querido evaluar si los marcadores inmunohistoquímicos definidos en nuestro trabajo (p-53, Ki-67, CD133, CD44 y CD166) además de actuar como indicadores de agresividad y proliferación tumoral, se han comportado también como indicadores de respuesta a la terapia sistémica dentro del grupo de pacientes que recibieron QT neoadyuvante. Para ello, hemos realizado mediante la técnica tissue microarray (TMA o microarrays de tejidos)^{195, 216-218, 409-411}, y se han identificado en el núcleo (p-53 y Ki-67)¹⁹⁵ y en la tinción de la membrana celular (CD44, CD133 y CD166)¹⁹⁵, la tinción significativa de cada uno de los marcadores.

La proteína **p53** es el controlador del ciclo celular por excelencia y se encarga fundamentalmente de que ninguna célula con alteraciones importantes en su DNA complete el ciclo celular^{72, 79, 192-195}. Nosotros, hemos estudiado la expresión de la proteína p53 coincidiendo con numerosos autores, tales como Kokudo et al³⁹⁸, Molleví et al⁴⁷⁰ y Losi et al⁴⁷³, y del mismo modo que ellos, generalmente detectamos p53+ cuando ésta es anormal y permite que las células alteradas genéticamente (tumorales), eviten la apoptosis o muerte celular¹⁹⁵. En nuestra serie, 53 pacientes presentaron p53+¹⁹⁵ y 33 presentaron una p53 con un valor umbral de corte estadístico inferior al 10% (14 muestras fueron consideradas como no valorables para p53 por razones

técnicas). Coincidimos metodológicamente con numerosos autores, como Lyall et al¹⁹³, que sobre 90 pacientes intentaron identificar perfiles inmunohistoquímicos pronósticos significativos de un grupo de 23 marcadores, entre los que estaba la p53. Nitti et al⁴⁷¹, también investigaron la significación pronóstica de la expresión nuclear de la proteína p53 en 69 pacientes con hepatectomía por MHCCR, Miyaki et al⁴⁷² sobre 51 pacientes y Tanaka et al⁴⁶⁹ sobre 144 pacientes.

Para algunos grupos como Nanashima et al⁴⁶⁰, Okubo et al⁴⁷⁴ y otros^{193, 469, 471, 472}, la expresión nuclear de la proteína p53 en las MHCCR es un factor pronóstico independiente de la supervivencia después de la resección hepática y basan la importancia clínica de sus hallazgos en la selección de pacientes con expresión aumentada de la p53 para indicar QT adyudante tras la resección hepática. Sin embargo, nuestros resultados no han podido confirmar lo publicado por estos grupos y no hemos llegado a resultados concluyentes sobre el uso de la p53 como marcador pronóstico en nuestros pacientes. En nuestra serie, la supervivencia a 5 años de los pacientes con expresión aumentada de p53 ha sido del 39.6% comparada con el 51.5% en los pacientes con expresión baja de p53 ($p=0.280$). En cuanto a la recurrencia de nuestros pacientes la supervivencia libre de enfermedad a 5 años de los pacientes con expresión aumentada de p53 ha sido del 23% comparada con el 36.4% en los pacientes con expresión baja de p53 ($p=0.428$). En este sentido, Saw et al⁴⁷⁹ en el año 2002, sobre 63 pacientes evalúan 3 marcadores genéticos moleculares p53, DCC y timidilato sintetasa en el CCR primario y las MH reseçadas y no observan correlación entre la p53, la timidilato sintetasa ni tampoco entre el análisis de la p53 con la supervivencia. Costa et al⁴⁸⁰ en 1997, en una serie retrospectiva estudian 104 pacientes determinando al igual que en nuestro trabajo por inmunohistoquímica la expresión de p53 y no proporcionó información concluyente en cuanto a mejor o peor supervivencia.

Al igual que otros grupos (Nanashima et al⁴⁶⁰ y Okubo et al⁴⁷⁴), consideramos que la proteína p53 en el tumor primario es similar a los sitios metastásicos y a pesar de que las cifras tanto de supervivencia actuarial como libre de enfermedad son menores en el grupo con p53+, no hemos podido encontrar una asociación significativa entre la expresión nuclear de la proteína p53 en células del tumor y una supervivencia menor en pacientes con MHCCR. En el futuro, con un aumento del número de pacientes, posiblemente llegaremos a clarificar la verdadera asociación entre este marcador inmunohistoquímico y el pronóstico en pacientes con MHCCR⁴⁶⁹. De este modo, veremos si es posible plantear un abordaje postoperatorio más agresivo en los casos de CCR ligados a la vía supresora (la más importante desde el punto de vista cuantitativo^{195, 469}), combinando la QT adyuvante con la/s rehepatectomía/s.

El **Ki-67** también se denomina MIB-1 y es un anticuerpo monoclonal contra un antígeno nuclear que marca todas las células que están dentro del ciclo celular activo (fuera de la fase G₀), no sólo las que se encuentran en mitosis¹⁹⁵.

En nuestra serie, 74 pacientes fueron Ki-67 altos¹⁹⁵ y 15 fueron considerados Ki-67 bajos¹⁹⁵. El Ki-67 no ha sido factor de mal pronóstico estadísticamente significativo sin poder demostrar su influencia ni sobre la supervivencia a 5 años (47.3 vs 33.3%, p=0.322), ni sobre la supervivencia libre de enfermedad a 5 años (30.6 vs 20%, p=0.225). Estos resultados confirman los publicados por nuestro grupo recientemente¹⁹⁵ pero con un menor seguimiento. No obstante estas diferencias tampoco alcanzaron la significación estadística¹⁹⁵. Estos resultados se expliquen posiblemente porque, en nuestra serie, la expresión de Ki-67 no ha estado directamente relacionada con la capacidad de crecimiento del tumor^{72, 195, 196, 462, 476} y de forma cuantitativa no ha sido útil para expresar el índice de proliferación celular en las MHCCR demostrado por otros autores^{72, 195, 196, 218, 473, 478} en determinados tipos de tumores como el CCR.

Nuestros resultados se desmarcan de los del grupo de Petrowsky et al⁴⁸², que realizaron un estudio para investigar la relación entre el marcador Ki-67 y el pronóstico de 41 pacientes intervenidos por MHCCR. Un índice alto de Ki-67 fue un factor pronóstico independiente de peor pronóstico indicando que el índice proliferativo tumoral es un marcador de agresividad tumoral. Nuestros resultados también discrepan de los de Weber et al⁴⁶², para los que Ki-67 fue un factor pronóstico negativo confirmado en el análisis multivariante cuya positividad (Ki-67≥50%) aumentaba 2.8 veces la probabilidad de fallecer por el cáncer. No obstante, hay dos consideraciones metodológicas respecto a nuestro estudio que merece la pena destacar y que pueden haber justificado las diferencias encontradas en los resultados. Primero, su publicación⁴⁶² hasta nuestro conocimiento, es la serie más numerosa de pacientes en los que se ha determinado el Ki-67 (221 pacientes) frente a los 89 pacientes presentados en este trabajo. Segundo, el grupo del Estrasburgo⁴⁶² utiliza como punto de corte para este anticuerpo monoclonal en su estudio el 50% y no el 10% usado en nuestra serie.

Como vemos, ni p53 ni Ki-67, no han sido factores pronósticos significativos en nuestra serie y no hemos encontrado relación significativa entre la proliferación celular medida por Ki-67 y p53, cuya alteración expresa una pérdida de control del ciclo celular^{72, 79, 192-196, 218, 462, 476, 482}. No obstante, según la supervivencia y la recurrencia a 5 años de nuestros pacientes, nos alejamos de la teoría de que los tumores con un ciclo celular más regulado (Ki-67 bajos), viven más y recurren menos^{462, 482}.

Al evaluar comparativamente las dos cohortes de pacientes en función de recibir o no QT neoadyuvante a la resección hepática, en nuestro estudio no encontramos relación con expresión de la proteína p53 ($p=0.695$) ni con la del anticuerpo monoclonal Ki-67 ($p=0.889$), por lo que en nuestra serie no se comportó como un marcador histológico predictivo de respuesta a la neoadyuvancia. Del mismo modo, dentro del grupo de neoadyuvancia ($n=74$), ni la p53 ni la Ki-67 se comportaron como factores pronósticos y no influyeron ni sobre la supervivencia a 5 años (para la p53, 35.7 vs 37.5%, $p=0.906$; para el Ki-67, 39.5 vs 25%, $p=0.441$, respectivamente) ni sobre la supervivencia libre de enfermedad a los 5 años (para la p53, 14.3 vs 31.3%, $p=0.375$; para el Ki-67, 26.3 vs 0%, $p=0.125$, respectivamente). No obstante, el hecho de que ninguno de los pacientes del grupo de neoadyuvancia con Ki-67 bajo estuviese libre de enfermedad a los 5 años y que sin embargo el 25% estuviese vivo, posiblemente se explique por el pequeño número de pacientes de este subgrupo (8 pacientes) y porque posiblemente hayan sido pacientes en los que a pesar de la recurrencia tumoral se haya podido plantear rescate con RF y/o rescate quirúrgico con rehepatectomía.

Estos resultados están en consonancia con los de Rosty et al¹⁹² que sobre 56 pacientes no encontró ninguna asociación significativa entre la respuesta a la QT y las mutaciones de p53 y de K-ras y no consiguió discriminar el grupo de pacientes que deben beneficiarse de la QT. Al igual que nosotros, Heisterkamp et al⁴⁸¹ tampoco pudieron relacionar la p53 como factor de mal pronóstico, por lo que no pudieron basarse en su determinación para plantear en estos pacientes un abordaje agresivo que combinase la cirugía con la QT de neo-coadyuvante. Otros autores como Khan et al⁴⁷⁵, Backus et al⁴⁷⁶ y Belluco et al⁴⁷⁷ también intentaron relacionar la respuesta a la QT con la expresión de la p53, pero en su caso emplearon QT intraarterial y no intravenosa como en nuestro estudio.

Una creciente evidencia apoya la idea de que el cáncer humano puede ser considerado como una enfermedad de células madre o stem cells²⁰²⁻²⁰⁴. Según la teoría de las **stem cells del cáncer (CSC)**, los tumores no deben ser vistos como simples expansiones monoclonales de células transformadas, sino más bien como complejos tejidos anormales donde el crecimiento es impulsado por una minoría patológica, las stem cells tumorales, que han adquirido en el contexto del tumor las características de crecimiento incontrolado y la capacidad de formar metástasis y, por otro lado, mantienen su capacidad inherente de distinguirse en una especie fenotípicamente heterogénea y aberrante⁵⁰⁹. Asimismo, algunos grupos ya han publicado resistencias a tratamientos como la QT y la RT mediadas por stem cells⁵¹⁰.

El antígeno de superficie **CD133**, es una glicoproteína de la membrana celular⁵⁰⁹, considerado un marcador de superficie celular expresado en células inmaduras hematopoyéticas pero no en células maduras sanguíneas. En nuestra serie, 23 pacientes fueron CD133 positivos, y 67 fueron CD133 negativos. El antígeno CD133 es reconocido por dos anticuerpos, el CD133/1 o AC133 (que es el que hemos utilizado nosotros)¹⁹⁵ y el CD133/2 (AC141). Las células CD133+ en el CCR, son marcadores útiles para la detección de células madre^{72, 195, 197-201}.

El **CD166**, se considera un marcador tanto de membrana celular o molécula de adhesión de células epiteliales (EpCAM), como citoplasmático^{201, 211}. Es un marcador de stem cells mesenquimales cuya función en la génesis del cáncer no está del todo clara^{72, 195, 197-201}. Su fenotipo EpCAM^{high}-CD166⁺ sumado al EpCAM^{high}-CD44⁺, se está empezando a considerar como un marcador adicional de células madre de la mucosa del colon humano^{72, 195, 197-201}. En nuestra serie, 22 pacientes fueron CD166 positivos, y 63 fueron CD166 negativos.

Son pocos los estudios que han examinado el valor pronóstico de los marcadores inmunohistoquímicos stem cells CD133 y CD166, obteniendo resultados controvertidos⁵¹¹⁻⁵¹⁹. En nuestra serie, no han sido factores pronósticos ni sobre la supervivencia a 5 años (52.2 vs 41.8%, p=0.387; y 54.5 vs 41.3%, p=0.281, respectivamente) ni sobre la supervivencia libre de enfermedad a 5 años (38.6 vs 25.1%, p=0.240; y 31.2 vs 28.5%, p=0.559, respectivamente) al igual que para otros autores como Salnikov et al⁵⁰⁹ e Immervoll et al⁵¹⁵. Para O'Brien et al¹⁹⁹, en la mayoría de las stem cells CD133+, existía un potencial oncogénico 200 veces mayor que el de las CD133-, en el desarrollo de CCR y además, esta subpoblación se podía mantener a sí misma, diferenciarse y volverse a establecer como tumor al trasplantarse en determinados órganos sólidos de animales de experimentación. Nuestros resultados guardan cierta consonancia con los del grupo americano de Shmelkov et al⁵¹⁴, que han descrito recientemente que tanto las células del CCR

CD133+ como las CD133- tienen las mismas posibilidades de convertirse en stem cells, de producir metástasis a distancia y por consiguiente no tendrían por qué existir diferencias significativas ni en cuanto a la supervivencia ni en cuanto a la recurrencia. No obstante, nuestros resultados y los de Shmelkov et al⁵¹⁴ deben de interpretarse con cierta cautela dado que el CD133 se expresa también en otros tejidos como el hígado, riñón y páncreas⁵⁰⁹.

En un estudio anterior¹⁹⁵, para nuestro grupo, a pesar de que los marcadores CD44/CD166 no mostraron correlación con el grado nuclear >3, el 92.2% de los pacientes CD133- mostraron un grado nuclear >3, frente al 59.3% de los enfermos CD133+, por lo que el presentar positividad para el marcador CD133, significó tener una anaplasia nuclear menor. Nuestros resultados con un mayor seguimiento de los pacientes, han confirmado los resultados preliminares publicados en nuestro centro¹⁹⁵, por lo que no hemos podido confirmar en el presente trabajo que los carcinomas ricos en stem cells estuviesen constituidos por células más indiferenciadas e inmaduras que los que no tenían un gran número de células stem cells (ya que el fenotipo stem cell es considerado como inmaduro)¹⁹⁵. En nuestra serie, el presentar positividad para el marcador CD133 y/o CD166 membrana, posiblemente ha significado tener un índice de actividad tumoral más bajo y no se ha correlacionado con una mayor actividad celular y en consecuencia por lo que no ha variado la supervivencia ni la recurrencia de nuestros pacientes.

El **CD44**, se considera una molécula de adhesión de células epiteliales (EpCAM)^{201, 211, 460, 509, 520}. Su fenotipo EpCAM^{high}-CD44⁺, está estableciéndose como un buen marcador de células madre de la mucosa del colon humano en determinadas series^{72, 195, 197-201, 484} por lo que ha sido el elegido por nuestro grupo. 47 pacientes fueron CD44 positivos, y 41 fueron considerados CD44 negativos, en nuestra serie. Según O'Brien et al¹⁹⁹ y Ricci-Vitiani et al²⁰⁹, en el CCR el CD44 era más determinante que el marcador CD133, porque el CD44 se expresaba aún en líneas de tumores que no expresan CD133. En este sentido, autores como Bellizzi et al⁵¹⁶ (2012) y Chen et al⁵¹⁷ (2011) han publicado resultados que muestran mayor capacidad de formar MH en las líneas celulares de los tumores primarios colorrectales CD133⁺CD44^{high}. Para nosotros, los pacientes con tumores que expresaban CD44+, tuvieron una mejor supervivencia a 5 años (55.3%) respecto a la de los pacientes con tumores pobres en CD44 (29.3%), diferencias del 26% a 5 años (p=0.014). Estos resultados también se observaron al estudiar la supervivencia libre de enfermedad a 5 años (40.1 vs 16.5%, p=0.022).

Nuestros resultados para el CD44 contradicen las teorías^{199, 201, 209, 483} que presuponen que a más células madre presentes en el tumor, peor supervivencia y mayor recurrencia. Estos mismos hallazgos ya fueron publicados por el grupo japonés de Nanashima et al⁴⁶⁰ en 2001 para el que una

ausencia de expresión de CD44 estuvo asociada significativamente con una peor supervivencia y una mayor tendencia hacia una mayor recurrencia en los 62 pacientes con MHCCR de su estudio. De acuerdo con este grupo⁴⁶⁰, pensamos que el que una expresión aumentada de CD44 en el tumor primario esté relacionada con un mayor riesgo de presentar MHCCR y con un peor pronóstico⁵²⁰ pero que sin embargo su expresión en las MHCCR no esté relacionada con un peor pronóstico ni una mayor recurrencia, parece orientar a que esta molécula de adhesión puede sufrir ciertas alteraciones en sus características biológicas durante este proceso. No obstante, este grupo presenta dos diferencias metodológicas respecto a nuestro estudio y es que usaron un punto de corte del 10%^{460, 520} en vez del 15%¹⁹⁵ para valorar a la expresión del CD44 como positiva y el marcador de membrana stem cell CD44 usado por ellos fue el CD44 variante exon 6 (CD44v6) (VFF-7, Bender MedSystems[®], Vienna, Austria) en vez del EpCAM^{high}-CD44⁺ (Santa Cruz Biotechnology[®], Inc., California, USA) usado por nuestro grupo. Los resultados de nuestro estudio preliminar deben de ser confirmados con una muestra más amplia de pacientes al igual que los de Nanashima et al⁴⁶⁰.

Asimismo, al evaluar comparativamente las dos cohortes de pacientes en función de recibir o no QT neoadyuvante a la resección hepática, en nuestro estudio no encontramos diferencias entre los dos grupos relacionadas con los marcadores de células madre CD133 ($p=0.278$), CD44 ($p=0.808$), ni CD166 ($p=0.762$), por lo que no se comportaron como marcadores histológicos predictivos de respuesta a la neoadyuvancia. Sin embargo, dentro del grupo de pacientes que recibieron neoadyuvancia, observamos como tuvo significación estadística la positividad del marcador de células madre CD44, tanto para supervivencia actuarial (50% vs 18.2%, $p=0.024$) como para la supervivencia libre de enfermedad a 5 años (37.5 vs 4.5%, $p=0.014$). La significación estadística encontrada para el marcador CD44 en el análisis univariante, se confirmó posteriormente al realizar el multivariante tanto de supervivencia actuarial (HR=1.992, $p=0.025$) como de supervivencia libre de enfermedad a los 5 años (HR=1.806, $p=0.021$). Los pacientes con CD133+ tuvieron una tendencia hacia una mayor supervivencia y una menor recurrencia a 5 años que los CD133-, aunque no se alcanzase la significación estadística (SG a 5 años 57.1% vs 28.1%, $p=0.061$; SLE a 5 años 42.9% vs 12.5%, $p=0.068$). Los pacientes que expresaron el marcador CD166 tuvieron también una tendencia hacia una mejor supervivencia a 5 años que los que no lo expresaron (58.3 vs 28.1%, $p=0.064$) aunque sin relación estadísticamente significativa. A pesar de presentar menor recurrencia tampoco se alcanzó la significación estadística para la SLE a 5 años (25 vs 18.8%, $p=0.647$). Todos estos resultados parecen indicar que la positividad para los marcadores de células madre (sobre todo el CD44) debería tenerse en consideración en el futuro para la valoración de la respuesta a la neoadyuvancia y de este modo determinar su verdadero valor

pronóstico. Según los resultados de nuestra serie, se podría considerar el papel de la biopsia preoperatoria en aquellos pacientes en los que se indica la administración de QT neoadyuvante por presentar lesiones no óptimamente resecables^{28, 43, 49, 50-55, 57-59, 64, 66, 94, 95, 229-254} y en los que concurren varios factores de mal pronóstico^{28, 43, 49, 50-55, 57-59, 64, 66, 94}. La combinación de los marcadores histológicos de respuesta a la neoadyuvancia junto con la expresión marcadores de células madre en los tumores primarios o en sus MH, ayudaría a identificar a aquellos pacientes que se beneficiarían de un abordaje agresivo combinando la neoadyuvancia con la cirugía y con la QT de coadyuvante, en base a las mejores cifras de supervivencia obtenidas en nuestra serie.

Nuestros resultados entran en controversia con los que han publicado otros grupos⁵¹⁰ respecto a una mayor resistencia al tratamiento con QT mediada por stem cells aunque estudios publicados recientemente (Muraro et al⁵¹⁹, 2012) están en consonancia con nuestros resultados y también cuestionan la mediación de las CSC en los mecanismos de resistencia a ciertas terapias como la QT o RT^{510, 521}. De acuerdo con este grupo italiano⁵¹⁹, pensamos que la expresión de CD133, CD166 y CD44 no implica presentar las propiedades típicas oncogénicas de las CSC y muestran menor capacidad oncogénica. Kai et al⁵²² en 2009 también publicaron resultados concordantes con los de nuestra serie en relación al marcador CD44 y Chen et al⁵¹⁷ en 2011 y Huang et al⁵²³ en 2012, también plantearon la posibilidad de que no todas las muestras CD133⁺ tuvieran las mismas características oncogénicas de las CSC⁵²⁴.

No obstante, debemos tener en cuenta que nuestro estudio tiene la limitación de que ciertos parámetros como la agresividad biológica tumoral¹⁴⁰, vienen definidos por múltiples factores no incluidos en el presente trabajo y que pueden haber sesgado nuestros resultados.

Es difícil la comparación con muchos de los grupos, dado que, a diferencia de nosotros, muchos autores^{5, 10, 16, 22, 25, 28, 40, 56, 142, 398} no realizaron ningún tipo de estudio inmunohistoquímico y hasta nuestro conocimiento, no existe en la bibliografía actual un estudio que compare los marcadores de células madre definidos en nuestro estudio con la respuesta a la neoadyuvancia. No obstante, respecto al estudio de los marcadores inmunohistoquímicos, probablemente no hemos llegado a resultados con mayor potencia estadística, por el número de pacientes de nuestra serie y del grupo de neoadyuvancia, por ser un estudio no randomizado, retrospectivo y unicéntrico, por la variabilidad de combinaciones del tratamiento neoadyuvante en nuestro centro^{183, 186} y porque solamente se han realizado arrays de inmunohistoquímica¹⁹⁵ y no citometría de flujo⁵¹⁷⁻⁵¹⁹ ni otras técnicas de biología molecular^{200, 478} ni sobre el tumor ni sobre la sangre periférica de los pacientes con MHCCR (Pilati et al⁵²⁵, 2012).

VI. CONCLUSIONES

1.- *En base a los datos de morbimortalidad del postoperatorio inmediato y a las cifras de supervivencia actuarial 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.*

2.- *En nuestra serie de pacientes intervenidos de MHCCR, en relación a los factores pronósticos histológicos e inmunohistoquímicos evaluados, un número de MH igual o superior a 3, un margen de resección R1 y una necrosis tumoral inferior al 50%, han sido factores de mal pronóstico significativos sobre la supervivencia actuarial. En el análisis multivariante sólo el número de MH igual o superior a 3 se confirmó como factor pronóstico independiente. La expresión en la membrana celular de la MH del marcador de células madre-stem cells CD44 por debajo del 15%, ha sido un factor de mal pronóstico inmunohistoquímico significativo sobre la supervivencia actuarial y sobre la supervivencia libre de enfermedad tanto en el análisis univariante como en el multivariante.*

3.- *En nuestra serie de pacientes intervenidos de MHCCR, al determinar la respuesta histológica tumoral en los pacientes que recibieron QT neoadyuvante y compararla con la de los pacientes que no la recibieron, una fibrosis tumoral inferior al 40% y una celularidad residual tumoral viable superior al 10%, han sido marcadores histológicos predictivos de una peor respuesta a la neoadyuvancia. No obstante, los resultados del análisis univariante no se pudieron confirmar en el multivariante, por lo que consideramos importante que en el futuro se realicen estudios propectivos, multicéntricos y randomizados con mayor número de pacientes y unificando protocolos de neoadyuvancia.*

4.- *En nuestra serie de pacientes intervenidos de MHCCR que recibieron QT neoadyuvante, en relación a los factores pronósticos histológicos e inmunohistoquímicos evaluados, una necrosis tumoral inferior al 50%, una celularidad residual tumoral viable superior al 10%, la presencia de un casquete tumoral igual o superior a 5 milímetros y la expresión en la membrana celular del marcador de células madre-stem cells CD44 por debajo del 15%, han sido factores de mal pronóstico significativos sobre la supervivencia actuarial y sobre la supervivencia libre de enfermedad. No obstante, los resultados del análisis univariante no se pudieron confirmar en el multivariante.*

VII. BIBLIOGRAFÍA

1. Woodington GF, Waugh JM. *Results of resection of metastatic tumors of the liver*. Am J Surg. 1963; 105: 24.
2. 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.
3. 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.
4. Scheele J, Stang R, Altendorf-Hofmann A, Paul M. *Resection of colorectal liver metastases*. World J Surg. 1995; 19: 59-71.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. Seifert JK, Bottger TC, Weigel TF, Gonner U. *Prognostic factors following liver resection for hepatic metastases from colorectal cancer*. Hepatogastroenterology. 2000; 47: 239-46.
15. 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.

16. 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.
17. 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.
18. Choti M, Sitzmann J, Tiburi ME, Sumetchotimetha W, Rangsin R et al. *Trends in long term survival following liver resection for hepatic colorectal metastases.* Ann Surg. 2002; 235: 759-66.
19. 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.
20. 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.
21. Abdalla EK, Vauthey JN, Ellis LM et al. *Recurrence and outcomes following hepatic resection, radiofrequency ablation, and combined resection/ablation for colorectal liver metastases.* Ann Surg. 2004; 239: 818-825.
22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. Figueras J, Torras J, Valls C, Lladó L, Ramos E, Martí Ragué J, Serrano T, Fabregat J. *Surgical resection of colorectal liver metastases in patients with expanded indications: a single center experience with 501 patients.* Dis Colon Rectum. 2007; 50: 478-88.
29. 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.

30. Cummings LC, Payes JD, Cooper GS. *Survival after hepatic resection in metastatic colorectal cancer: a population based study.* Cancer. 2007; 109: 718-26.
31. 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.
32. 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.
33. Ahmad A, Chen SL, Bilchik AJ. *Role of repeated hepatectomy in the multimodal treatment of hepatic colorectal metastases.* Arch Surg. 2007; 142: 526-31.
34. 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.
35. 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.
36. 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.
37. 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.
38. 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.
39. 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.
40. 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.
41. 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.
42. de Jong Mc, Pulitano C, Ribero D et al. *Rates and patterns of recurrence following curative intent surgery for colorectal liver metastases. An international multi-institutional analysis of 1669 patients.* Ann Surg. 2009; 250: 440-8.
43. Martí J, Marta M, Fuster J, Comas J, Cosa R, Ferrer J, Molina V, Romero J, Fondevila C, Charco R, García-Valdecasas JC. *Prognostic factors and time-related changes influence results of colorectal liver metastases surgical treatment: A single-center analysis.* Worl J Gastroenterol. 2009; 15: 2587-94.

44. House MG, Ito H, Gönen M et al. *Survival after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: Trends in outcomes for 1600 patients during two decades at a single institution.* J Am Coll Surg. 2010; 210: 744-54.
45. 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.
46. 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.
47. Lendoire J, Raffin G, Duek F, Barros P, Quaqrin C, Garay V, Gil L, Imventarza O. *Estudio de factores pronósticos en resecciones hepáticas por metástasis de carcinoma colorrectal. Análisis de dos scores.* Acta Gastroenterol Latinoam. 2011; 41: 96-103.
48. Livermetsurvey. *International registry of liver metastases of colorectal cancer.* [Consultado en Agosto, 2012]. Disponible en: <http://www.livermetsurvey.org>
49. Figueras J. *Metástasis hepáticas masivas de carcinoma colorrectal.* Cir Esp. 2005; 77: 313-4.
50. 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.
51. Torras J, Figueras J. *Metástasis hepáticas de carcinoma colorrectal.* Cir Esp. 2003; 73: 68-73.
52. 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.
53. 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.
54. 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.
55. 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.
56. Marín C, Robles R, Pérez D, López A et al. *Factores pronósticos tras resección hepática de metástasis hepáticas de cáncer colorrectal.* Cir Esp. 2009; 85: 32-9.
57. 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.
58. Adam R, Hoti E, Bredt LC. *Estrategias oncoquirúrgicas en el cáncer hepático metastático.* Cir Esp. 2011; 89: 10-19.
59. Abdalla E. *Surgical management of colorectal liver metastases.* Commun Oncol. 2009; 6: 349-57.
60. Pawlik TM, Schulick RD, Choti MA. *Expanding criteria for resectability of colorectal liver metastases.* The Oncologist. 2008; 13: 51-64.

61. 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.
62. Fusai G, Davidson BR. *Strategies to increase the resectability of liver metastases from colorectal cancer*. *Dig Surg*. 2003; 20: 481-496.
63. Primrose JN. *Surgery for colorectal liver metastases*. *Br J Cancer*. 2010; 102: 1313-18.
64. 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.
65. 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.
66. Adam R, Lucidi V, Bishmuth H. *Hepatic colorectal metastases: Methods of improving resectability*. *Surg Clin N Am*. 2004; 84: 659-71.
67. 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.
68. 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.
69. 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.
70. 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>
71. American Cancer Society. *Global cancer facts and figures*. Atlanta GA: American Cancer Society; 2011 [Consultado en Agosto 2012]. Disponible en: <http://www.cancer.org>
72. 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.
73. Borrego-Estella V, Serrablo A, Artigas JM. *Tratamiento quirúrgico del cáncer colorrectal primario*. *Rev Cancer*. 2011; 25: 91-99.
74. 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.
75. Wilson SM, Adson MA. *Surgical treatment of hepatic metastases from colorectal cancer*. *Arch Surg*. 1976; 111: 330-4.

76. Ekberg H, Tranberg KG, Andersson R, Lundstedt C, Hagerstrand Y, Ranstam J et al. *Determinants of survival in liver resection for colorectal secondaries*. Br J Surg. 1986; 73: 727-31.
77. Casanova D, Figueras J, Pardo F. *Estudio del paciente con patología hepática*. En: *Guía Clínica de la Asociación Española de Cirugía: Cirugía Hepática*. Casanova D, Figueras J y Pardo F, editores. Madrid: Ediciones Arán; 2004. p. 43-55.
78. Lopez P, Marzano E, Piardi T, Pessaus P. *Repeat hepatectomy for liver metastases from colorectal primary cancer: A review of the literature*. J Visc Surg. 2012; 149: 97-103.
79. Serrablo A, Tejedor L, Borrego-Estella V, Esarte J. *Colorectal liver metastasis: Current management*. En: *Liver tumors*. Tajana Jevtic, editor. Croacia: InTech-Open Access Publisher. 2011. p. 145-174.
80. Casanova D, Figueras J, Pardo F. *Estudio del paciente con lesión hepática ocupante de espacio*. En: *Guía Clínica de la Asociación Española de Cirugía: Cirugía Hepática*. Casanova D, Figueras J y Pardo F, editores. Madrid: Ediciones Arán; 2004. p. 57-71.
81. Figueras J, Valls C, Fabregat J, Serrano T, Jaurrieta E. *Equipamiento, experiencia mínima y estándares en la cirugía hepatobiliopancreática*. Cir Esp. 2002; 71: 201-6.
82. Capussotti L et al. *Diagnosis and staging*. En: *Surgical treatment of colorectal liver metastases*. Capussotti L, editor; Italia: Springer-Verlag. 2011. p. 7-26.
83. Ramos E, Martínez L, Gámez C, Torras J, Rafecas A et al. *Utilidad de la PET-TC en la estadificación previa a la cirugía por metástasis hepáticas de carcinoma colorrectal*. Cir Esp. 2008; 84: 71-7.
84. Patel S, McCall M, Ohinmaa, Bigam D, Dryen DM. *Positron emission tomography/computed tomographic scans compared to computed tomographic scans for detecting colorectal liver metastases. A systematic review*. Ann Surg. 2011; 256: 666-71.
85. Elias D, Sideris L, Pocard M et al. *Incidence of unsuspected and treatable metastatic disease associated with operable colorectal liver metastases discovered only at laparotomy (and not treated when performing percutaneous radiofrequency ablation)*. Ann Surg Oncol. 2005; 12: 298-302.
86. Figueras J, Planellas P, Albiol. M, López-Ben S, Soriano J. *Papel de la ecografía intraoperatoria y la tomografía computarizada con multidetectores en la cirugía de las metástasis hepáticas: estudio prospectivo*. Cir Esp. 2008; 83: 134-8.
87. Bipat S, Van Leeuwen MS, Comans EF et al. *Colorectal liver metastases: CT, MR imaging, and PET for diagnosis-meta-analysis*. Radiology. 2005; 237: 123-31.
88. Wiering B, Krabbe PF, Jager GJ et al. *The impact of fluor-18-deoxyglucose- positron emission tomography in the management of colorectal liver metastases*. Cancer. 2005; 104: 2658-70.
89. Malik HZ, Gómez D, Wong V, Al Mukthar A, Toogood GJ, Lodge JP, Prasad KR. *Predictors of early disease recurrence following hepatic resection for colorectal cancer metastases*. Eur J Surg Oncol. 2007; 33: 1003-9.

90. Akhurst T, Kates TJ, Mazumdar M et al. *Recent chemotherapy reduces the sensitivity of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the detection of colorectal metastases.* J Clin Oncol. 2005; 23: 8713-6.
91. Pringle JH et al. *Notes of the arrest of hepatic hemorrhage due to trauma.* Ann Surg 1908; 48: 541-9.
92. Casanova D, Figueras J, Pardo F. *Guía instrumental en cirugía hepática.* En: *Guía Clínica de la Asociación Española de Cirugía: Cirugía Hepática.* Casanova D, Figueras J y Pardo F, editores. Madrid: Ediciones Arán; 2004. p. 326-36.
93. Capussotti L et al. *Surgical strategy.* En: *Surgical treatment of colorectal liver metastases.* Capussotti L, editor; Italia: Springer-Verlag. 2011. p. 35-54.
94. Capussotti L et al. *Preoperative chemotherapy.* En: *Surgical treatment of colorectal liver metastases.* Capussotti L, editor; Italia: Springer-Verlag. 2011. p. 75-100.
95. 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.
96. Reddy SK, Barbas AS, Clary BM. *Synchronous colorectal liver metastases: is it time to reconsider traditional paradigms of management?* Ann Surg Oncol. 2009; 16: 2395-2410.
97. Gómez-Ramírez J, Martín-Pérez E, Amat CG, Sanz IG, Bermejo E, Rodríguez A, Larrañaga E. *Influencia de la quimioterapia preoperatoria en el parénquima hepático y en la evolución postquirúrgica de pacientes sometidos a hepatectomía por metástasis de carcinoma colorrectal.* Cir Esp. 2010; 88: 404-12.
98. Choti MA, Bowman HM, Pitt HA, Sosa JA, Sitzmann JV, Cameron JL et al. *Should hepatic resections be performed at high-volume referral centers?* J Gastrointest Surg. 1998; 2: 11-20.
99. Fong Y, Gonen M, Rubin D, Radzyner M, Brennan MF. *Longterm survival is superior after resection for cancer in high-volume centers.* Ann Surg. 2005; 242: 540-7.
100. Chowdhury MM, Dagash H, Pierro A. *A systematic review of the impact of volume of surgery and specialization on patient outcome.* Br J Surg. 2007; 94: 145-61.
101. Casanova D, Figueras J, Pardo F. *Anatomía quirúrgica hepática. Fundamentos anatómicos de las resecciones hepáticas.* En: *Guía Clínica de la Asociación Española de Cirugía: Cirugía Hepática.* Casanova D, Figueras J y Pardo F, editores. Madrid: Ediciones Arán; 2004. p. 25-42.
102. *IHPBA Brisbane 2000 Terminology of Liver anatomy and resections.* HPB. 2000; 2: 333-9.
103. Couniaud C. *Le foie. Études anatomiques et chirurgicales.* París: Masson, 1957. Citado por: McClusky III DA, Skandalakis LJ, Colborn GL, Skandalakis JE. *Hepatic surgery and hepatic surgical anatomy: historical partners in progress.* World J Surg. 1997; 21: 330-42.
104. 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.
105. Cugat-Andorra E, García-Domingo MI, Bretcja-Boix P, Rodríguez-Campos A, Marco-Molina C. *Laparoscopia y cirugía hepática.* Cir Esp. 2004; 75: 23-8.

106. Herrero E, Cugat E, García-Domingo MI, Rivero J et al. *Seccionectomía lateral izquierda por laparoscopia. Presentación de nuestra técnica.* Cir Esp. 2011; 89: 650-6.
107. Robles R, Marín C, López-Conesa A, Ramírez P, Parrilla P. *Hepatectomía derecha e izquierda por laparoscopia asistida. Descripción de un abordaje original.* Cir Esp. 2006; 80: 3226-30.
108. Robles R, Marín C, López A, Abellán B et al. *La resección laparoscópica de los segmentos del lóbulo hepático izquierdo debe ser el abordaje inicial en centros con experiencia.* Cir Esp. 2009; 85: 214-21.
109. Belghiti J, Guevara OA, Noun R, Saldinger PF, Kianmanesh R. *Liver hanging maneuver: a safe approach to right hepatectomy without liver mobilization.* J Am Coll Surg. 2001; 193: 109-11.
110. Gold JS, Are C, Kornprat P, Jarnagin WR, Gönen M, Fong Y, DeMatteo RP, Blumgart LH, D'Angelica M. *Increased use of parenchymal-sparing surgery for bilateral liver metastases from colorectal cancer is associated with improved mortality without change in oncologic outcome: trends in treatment over time in 440 patients.* Ann Surg. 2008; 247: 109-17.
111. Martínez-Serrano MA, Grande L, Burdío F, Berjano E, Poves I, Quesada R. *Transección hepática sin suturas mediante un nuevo instrumento asistido por radiofrecuencia. Modelado teórico, estudio experimental y ensayo clínico.* Cir Esp. 2011; 89: 145-51.
112. Burdío F, Grande L, Berjano E, Martínez-Serrano M, Poves I, Burdío JM, Navarro A, Güemes A. *A new single-instrument technique for parenchyma division and hemostasis in liver resection: a clinical feasibility study.* Am J Surg. 2010; 200: 75-80.
113. Shekarriz H, Shekarriz B, Kujath P, Eckmann C, Bürk C, Comman A, Bruch HP. *Hydro-Jet-assisted laparoscopic cholecystectomy: a prospective randomized clinical study.* Surgery. 2003; 133: 635-40.
114. Azoulay D, Lucidi V, Andreani P, Maggi U, Sebagh M et al. *Ischemic preconditioning for major liver resection under vascular exclusion of the liver preserving the caval flow: a randomized prospective study.* J Am Coll Surg. 2006; 202: 203-11.
115. Figueras J, Llado L, Ruiz D, Ramos E, Busquets J et al. *Complete versus selective portal triad clamping for minor liver resections. A prospective randomized trial.* Ann Surg. 2005; 241: 582-90.
116. Lesurtel M, Lehmann K, de Rougemont O, Clavien PA. *Clamping techniques and protecting strategies in liver surgery.* HBP. 2009; 11: 290-5.
117. Van Gulik TM, de Graaf W, Dinant S, Busch ORC, Gouma DJ. *Vascular occlusion techniques during liver resection.* Dig Surg. 2007; 24: 274-81.
118. Chouillard EK, Gumbs AA, Cherqui D. *Vascular clamping in liver surgery; physiology indications and techniques.* Ann Surg Innov Res. 2010; 4: 1-12.
119. Abdalla EK, Noun R, Belghiti J. *Hepatic vascular occlusion: which technique?* Surg Clin N Am. 2004; 84: 563-85.
120. Makuuchi M, Mori T, Gunvén P, Yamazaki S, Hasegawa H. *Safety of hemihepatic vascular occlusion during resection of the liver.* Surg Gynecol Obstet. 1987; 164: 155-158.

121. Bismuth H, Castaing D, Garden OJ. *Major hepatic resection under total vascular exclusion*. Ann Surg. 1989; 210: 13-19.
122. Launois B, Jamieson GG et al. *The importance of Glisson's capsule and its sheaths in the intrahepatic approach to resection of the liver*. Surg Gynecol Obstet. 1992; 174: 7-10.
123. Lortat Jacob JL, Robert HG. *Hepatectomie droite réglée*. Presse Med 1952; 60: 549-50. Citado por: Casanova D, Figueras J, Pardo F. *Anatomía quirúrgica hepática. Fundamentos anatómicos de las resecciones hepáticas*. En: *Guía Clínica de la Asociación Española de Cirugía: Cirugía Hepática*. Casanova D, Figueras J y Pardo F, editores. Madrid: Ediciones Arán; 2004. p. 25-42.
124. Ton-That-Tung and Nguyen-Duong-Quang. *Segmentary hepatectomy by transparenchymatous vascular ligation*. Presse Med. 1965; 73: 3015-7.
125. Heaney JP, Stanton WK, Halbert DS et al. *An improved technique for vascular isolation of the liver: experimental study and case reports*. Ann Surg. 1966; 163: 237-41.
126. Huguet C, Nordlinger B, Galopin J et al. *Normothermic hepatic vascular exclusion for extensive hepatectomy*. Surg Gynecol Obstet. 1978; 147: 689-93.
127. Azoulay D, Exhkenazy R, Andreani P, Castaing D, Adam R et al. *In situ hypothermic perfusion of the liver versus standard total vascular exclusion for complex liver resection*. Ann Surg. 2005; 241: 277-85.
128. Azoulay D, Andreani P, Maggi U, Sallou C, Perdigo F et al. *Combined liver resection and reconstruction of the supra-renal vena cava*. Ann Surg. 2006; 244: 80-88.
129. Fortner JG, Shiu MH, Kinne DW et al. *Major hepatic resection using vascular isolation and hypothermic perfusion*. Ann Surg. 1974; 180: 644-652.
130. Pichlmayr R, Grosse H, Hauss J, Gubernatis G, Lamesch P, Bretschneider HJ. *Technique and preliminary results of extracorporeal liver surgery (bench procedure) and of surgery on the in situ perfused liver*. Br J Surg. 1990, 77: 21-6.
131. Hannoun L, Borie D, Delva E et al. *Liver resection with normothermic ischaemia exceeding one hour*. Br J Surg. 1993; 80: 1161-65.
132. Belghiti J, Dousset B, Sauvanet A, Lipinska E, Aschehoug J, Fékété F. *Preliminary results with "ex situ" surgery for hepatic tumors: an alternative between palliative treatment and liver transplantation?* Gastroenterol Clin Biol. 1991; 15: 449-53.
133. Capussotti L et al. *Results of surgery and prognostic factors*. En: *Surgical treatment of colorectal liver metastases*. Capussotti L, editor; Italia: Springer-Verlag. 2011. p. 55-74.
134. Hughes KS, Rosenstein RB, Songhorabodi S, Adson MA, Ilstrup DM, Fortner JG et al. *Resection of the liver for colorectal carcinoma metastases. A multi-institutional study of long-term survivors*. Colorectal Dis. 1988; 31: 1-4.
135. 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: 165-92.

136. Capussotti L et al. *Evolution of resectability criteria*. En: *Surgical treatment of colorectal liver metastases*. Capussotti L, editor; Italia: Springer-Verlag. 2011. p. 27-34.
137. Figueras J, Burdio F, Ramos E, Torras J, Llado L, López-Ben S, Codina-Barreras A, Mojal S. *Effect of subcentimeter nonpositive resection margin on hepatic recurrence in patients undergoing hepatectomy for colorectal liver metastases. Evidences from 663 liver resections*. Ann Oncol. 2007; 18: 1190-95.
138. Vandeweyer D, Neo EL, Chen JWC, Maddem GJ, Wilson TG, Padbury RTA. *Influence of resection margin on survival in hepatic resections for colorectal liver metastases*. HPB. 2009; 11: 499-504.
139. Welsh FKS, Tekkis PP, O'Rourke T, John TG, Rees M. *Quantification of risk of a positive (R1) resection margin following hepatic resection for metastatic colorectal cancer: An aid to clinical decision-making*. Surg Oncol. 2008; 17: 3-13.
140. Muratore A, Ribero D, ZimmittiG, Mellano A et al. *Resection margin and recurrence-free survival after liver resection of colorectal metastases*. Ann Surg Oncol. 2010; 17: 1324-29.
141. Nuzzo G, Giuliante F, Ardito F, Vellone M, Giovannini I, Federico B, Vecchio FM. *Influence of surgical margin on type of recurrence after liver resection for colorectal metastases: A single-center experience*. Surgery. 2008; 143: 384-93.
142. Are C, Gonen M, Zazzali K, Dematteo RP, Jarnagin WR, Fong Y, Blumgart LH, D'Angelica M. *The impact of margins on outcome after hepatic resection for colorectal metastasis*. Ann Surg. 2007; 246: 295-300.
143. Charnsangavej C, Clary B, Fong Y, Grothey A, Pawlik TM, Choti MA. *Selection of patients for resection of hepatic colorectal metastases: expert consensus statement*. Ann Surg Oncol. 2006; 13: 1261-8.
144. Fortner JG, Silva JS, Golbey RB, Cox EB, Maclean BJ. *Multivariate analysis of a personal series of 247 consecutive patients with liver metastases from colorectal cancer. Treatment by hepatic resection*. Ann Surg. 1984; 199: 306-316.
145. Ohlsson B, Stenram U, Tranberg KG et al. *Resection of colorectal liver metastases: 25 year experience*. World J Surg. 1998; 22: 268-76.
146. Adachi Y, Inomata M, Kakisako K, Sato K, Shiraishi N, Kitano S. *Histopathologic characteristics of colorectal cancer with liver metastasis*. Dis Colon Rectum. 1999; 42: 1053-6.
147. Ueno H, Mochizuki H, Hatsuse K, Hase K, Yamamoto T. *Indicators for treatment strategies of colorectal liver metastases*. Ann Surg. 2000; 231: 59-66.
148. 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.
149. Tanaka K, Shimada H, Fujii Y et al. *Pre-hepatectomy prognostic staging to determine treatment strategy for colorectal cancer metastases to the liver*. Langenbecks Arch Surg. 2004; 389: 371-9.
150. Nagashima I, Takada T, Matsuda K, Adachi M, Nagawa H, Muto T, Okinaga K. *A new scoring system to classify patients with colorectal liver metastases: proposal of criteria to select candidates for hepatic resection*. J Hepatobiliary Pancreat Surg. 2004; 11: 79-83.

151. Schindl M, Wigmore SJ, Currie U et al. *Prognostic scoring in colorectal cancer liver metastases. Development and validation.* Arch Surg. 2005; 140: 183-89.
152. Wei AC, Greig PD, Grant D et al. *Survival after hepatic resection for colorectal metastases: a 10-year experience.* Ann Surg Oncol. 2006; 13: 668-76.
153. Nagashima I, Takada T, Adachi M, Nagawa H, Mutoo T, Okinaga K. *Proposal of criteria to select candidates with colorectal liver metastases for hepatic resection: comparison of our scoring system to the positive number of risk factors.* World J Gastroenterol. 2006. 21; 12: 6305-9.
154. Leporrier J, Maurel J, Chiche L, Bara S, Segol P. *A population based study of the incidence, management and prognosis of hepatic metastases from colorectal cancer.* Br J Surg. 2006; 93: 465-74.
155. Minagawa M, Yamamoto J, Kosuge T, Matsuyama Y, Miyagawa S, Makuuchi M. *Simplified staging system for predicting the prognosis of patients with resectable liver metastasis: development and validation.* Arch Surg. 2007; 142: 269-76.
156. Yamaguchi T, Mori T, Takahashi K, Matsumoto H, Miyamoto H, Kato T. *A new classification system for liver metastases from colorectal cancer in Japanese multicenter analysis.* Hepatogastroenterology. 2008; 55: 173-8.
157. Tan MC, Castaldo ET, Gao F, Chari RS, Linehan DC, Wright JK, Hawkins WG, Siegel BA, Delbeke D, Pinson CW, Strasberg SM. *A prognostic system applicable to patients with resectable liver metastasis from colorectal carcinoma staged by positron emission tomography with 18F-fluoro-2-deoxy-D-glucose: role of primary tumor variables.* J Am Coll Surg. 2008; 206: 857-68.
158. Konope R, Kersting S, Distler M, Dietrich J, Gastmeier J, Heller A, Kulisch E, Saeger HD. *Prognostic factors and evaluation of a clinical score for predicting survival after resection of colorectal liver metastases.* Liver Int. 2009; 29: 89-102.
159. Mezhir JJ, D'Ángelica ML. *Prognostic markers and staging systems for patients with colorectal liver metastases.* J Gastrointest Surg. 2011; 15: 406-409.
160. Spelt L, Andersson B, Nilsson J, Andersson R. *Prognosis models for outcome following liver resection for colorectal cancer metastases: A systematic review.* Eur J Surg Oncol. 2011; 38: 16-24.
161. Gregoire E, Hoti E, Gorden DL, de la Serna S, Pascal G, Azoulay D. *Utility or futility of prognostic scoring system for colorectal liver metastases in an era of advanced multimodal therapy.* Eur J Surg Oncol. 2010; 36: 568-574.
162. Mala T, Bohler G, Mathisen O, Bergan A, Soreide O. *Hepatic resection for colorectal metastases: Can preoperative scoring predict patient outcome?* World J Surg. 2002; 26: 1348-53.
163. Poon RT, Fan ST, Lo CM, Lam CM, Yeung C et al. *Improving perioperative outcome expands the role of hepatectomy in management of benign and malignant hepatobiliary diseases. Analysis of 1222 consecutive patients from a prospective database.* Ann Surg. 2004; 240: 698-710.
164. Mann CD, Metcalfe MS, Leopardi LN, Maddern GJ. *Emerging as a reliable preoperative prognostic index in hepatectomy for colorectal metastases.* Arch Surg. 2004; 139: 1168-72.

165. Andres A, Majno PE, Morel P, Rubbia-Brandt L, Giostra E, Gervaz P, Terraz S, Allal AS, Roth AD, Mentha G. *Improved long-term outcome of surgery for advanced colorectal liver metastases: Reasons and implications for management on the basis of a severity score.* Ann Surg Oncol. 2007; 15: 134-43.
166. Chua TC, Saxena A, Liauw W, Kokandi A, Morris DL. *Systematic review of randomized and nonrandomized trials of the clinical response and outcomes of neoadjuvant systemic chemotherapy for resectable colorectal liver metastases.* Ann Surg Oncol. 2010; 17: 492-501.
167. Adam R, Pascal G, Castaing D, Azoulay D, Delvart V, Paule B et al. *Tumour progression while on chemotherapy: a contraindication to the liver resection for multiple colorectal metastases?* Ann Surg. 2004; 240: 1052-64.
168. Gruenberger B, Scheithauer W, Punzengruber R, Zielinski C, Tamandl D, Gruenberger T. *Importance of response to neoadjuvant chemotherapy in potentially curable colorectal cancer liver metastases.* BMC Cancer. 2008; 8: 120.
169. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA et al. *New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors (RECIST Guidelines).* J Natl Cancer Inst. 2000; 92: 205-16.
170. Therasse P, Eisenhauer EA, Verweij J. *RECIST revisited: a review of validation studies on tumour assessment.* Eur J Cancer. 2006; 42: 1031-9.
171. Saltz LB, Clarke S, Díaz-Rubio E, Scheithauer W, Figer A, Wong R, Koski S, Lichinitser M, Yang TS, Rivera F, Couture F, Sirzén F, Cassidy J. *Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study.* J Clin Oncol. 2008; 26: 2013-9.
172. Grothey A, Hedrick EE, Mass RD, Sarkar S, Suzuki S, Ramanathan RK, Hurwitz HI, Goldberg RM, Sargent DJ. *Response-independent survival benefit in metastatic colorectal cancer: a comparative analysis of N9741 and AVF2107.* J Clin Oncol. 2008; 26: 183-9.
173. Maru DM, Kopetz S, Boonsirikamchai P, Agarwal A, Chun YS, Wang H, Abdalla EK, Kaur H, Charnsangavej C, Vauthey JN, Loyer EM. *Tumor thickness at the tumor-normal interface: a novel pathologic indicator of chemotherapy response in hepatic colorectal metastases.* Am J Surg Pathol. 2010; 34: 1287-94.
174. Chun YS, Vauthey JN, Boonsirikamchai P, Maru DM, Kopetz S, Palavecino M, Curley SA, Abdalla EK, Kaur H, Charnsangavej C, Loyer EM. *Association of computed tomography morphologic criteria with pathologic response and survival in patients treated with bevacizumab for colorectal liver metastases.* JAMA. 2009; 302: 2338-44.
175. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, Dancey J, Arbuck S, Gwyther S, Mooney M, Rubinstein L, Shankar L, Dodd L, Kaplan R, Lacombe D, Verweij J. *New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1).* Eur J Cancer. 2009; 45: 228-47.
176. Schott AF, Roubidoux MA, Helvie MA et al. *Clinical and radiologic assessments to predict breast cancer pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy.* Breast Cancer Res Treat. 2005; 92: 231-8.

177. Bertheau P, Lerebours F, Mounier N et al. *Prognostic significance of a combined clinicopathologic score for response to primary systemic therapy in locally advanced breast cancer*. *Oncol Rep*. 2005; 14: 513-20.
178. Rubbia-Brandt L, Giostra E, Brezault C, Roth AD, Andres A, Audard V, Sartoretto P, Dousset B, Majno PE, Soubrane O, Chaussade S, Mentha G, Terris B. *Importance of histological tumor response assessment in predicting the outcome in patients with colorectal liver metastases treated with neo-adjuvant chemotherapy followed by liver surgery*. *Ann Oncol*. 2007; 18: 299-304.
179. Mandard AM, Dalibard F, Mandard JC et al. *Pathologic assessment of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy of esophageal carcinoma. Clinicopathologic correlations*. *Cancer*. 1994; 73: 2680-6.
180. Ajani JA, Mansfield PF, Crane CH et al. *Paclitaxel-based chemoradiotherapy in localized gastric carcinoma: Degree of pathologic response and not clinical parameters dictated patient outcome*. *J Clin Oncol*. 2005; 23: 1237-44.
181. Bouzourene H, Bosman FT, Seelentag W et al. *Importance of tumor regression assessment in predicting the outcome in patients with locally advanced rectal carcinoma who are treated with preoperative radiotherapy*. *Cancer*. 2002; 94: 1121-30.
182. Rullier A, Laurent C, Vendrely V et al. *Impact of colloid response on survival after preoperative radiotherapy in locally advanced rectal carcinoma*. *Am J Surg Pathol*. 2005; 29: 602-6.
183. Blazer DG 3rd, Kishi Y, Maru DM, Kopetz S, Chun YS, Overman MJ, Fogelman D, Eng C, Chang DZ, Wang H, Zorzi D, Ribero D, Ellis LM, Glover KY, Wolff RA, Curley SA, Abdalla EK, Vauthey JN. *Pathologic response to preoperative chemotherapy: a new outcome end point after resection of hepatic colorectal metastases*. *J Clin Oncol*. 2008; 26: 5344-51.
184. Chan G, Hassanain M, Chaudhury P, Vrochides D, Neville A, Cesari M, Kavan P, Marcus V, Metrakos P. *Pathological response grade of colorectal liver metastases treated with neoadjuvant chemotherapy*. *HPB (Oxford)*. 2010; 12: 277-84.
185. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, Behling C, Contos MJ, Cummings OW, Ferrell LD, Liu YC, Torbenson MS, Unalp-Arida A, Yeh M, McCullough AJ, Sanyal AJ; Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network. *Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease*. *Hepatology*. 2005; 41: 1313-21.
186. Adam R, Wicherts DA, de Haas RJ, Aloia T, Lévi F, Paule B, Guettier C, Kunstlinger F, Delvart V, Azoulay D, Castaing D. *Complete pathologic response after preoperative chemotherapy for colorectal liver metastases: myth or reality?* *J Clin Oncol*. 2008; 26: 1635-41.
187. Poultides GA, Bao F, Servais EL, Hernandez-Boussard T, DeMatteo RP, Allen PJ, Fong Y, Kemeny NE, Saltz LB, Klimstra DS, Jarnagin WR, Shia J, D'Angelica MI. *Pathologic response to preoperative chemotherapy in colorectal liver metastases: fibrosis, not necrosis, predicts outcome*. *Ann Surg Oncol*. 2012; 19: 2797-804.
188. Benoist S, Brouquet A, Penna C, Julié C, El Hajjam M, Chagnon S, Mitry E, Rougier P, Nordlinger B. *Complete response of colorectal liver metastases after chemotherapy: does it mean cure?* *J Clin Oncol*. 2006; 24: 3939-45.

189. Klinger M, Tamandl D, Eipeldauer S, Hacker S, Herberger B, Kaczirek K, Dorfmeister M, Gruenberger B, Gruenberger T. *Bevacizumab improves pathological response of colorectal cancer liver metastases treated with XELOX/FOLFOX*. Ann Surg Oncol. 2010; 17: 2059-65.
190. Gervaz P, Rubbia-Brandt L, Andres A, Majno P, Roth A, Morel P, Mentha G. *Neoadjuvant chemotherapy in patients with stage IV colorectal cancer: a comparison of histological response in liver metastases, primary tumors, and regional lymph nodes*. Ann Surg Oncol. 2010; 17: 2714-9.
191. Kishi Y, Kopetz S, Chun YS et al. *Blood neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts survival in patients with colorectal liver metastases treated with systemic chemotherapy*. Ann Surg Oncol. 2009; 16: 514-622.
192. Rosty C, Chazal M, Etienne MC, Letoublon C, Bourgeon A, Delpero JR, Pezet D, Beaune P, Laurent-Puig P, Milano G. *Determination of microsatellite instability, p53 and K-ras mutations in hepatic metastases from patients with colorectal cancer: relationship with response to 5-fluorouracil and survival*. Int J Cancer. 2001; 95: 162-7.
193. Lyall MS, Dundas SR, Curran S, Murray GI. *Profiling markers of prognosis in colorectal cancer*. Clin Cancer Res. 2006; 12: 1184-91.
194. Etienne MC, Chazal M, Laurent-Puig P, Magne N, Rosty C, Formento JL, Francoual M, Formento P, Renee N, Chamorey E, Bourgeon A, Seitz JF, Delpero JR. *Prognostic value of tumoral thymidylate synthase and p53 in metastatic colorectal cancer patients receiving fluorouracil based chemotherapy: phenotypic and genotypic analyses*. J Clin Oncol. 2002; 20: 2832-43.
195. Borrego-Estella VM, Hörndler-Argarate C, Molinos-Arruebo I, Ramia-Angel JM, Esarte-Munía JM, Serrablo A. *Histology and immunohistochemical analysis in patients with liver metastases for colorectal cancer based on tissue microarrays*. J Gastroenterol Hepatol Res. 2012; 1: 294-301.
196. Petrowsky H, Sturm I, Graubitz O, Kooby DA, Staib-Sebler E, Gog C, Kohne CH, Hillebrand T, Daniel PT, Fong Y, Lorenz M. *Relevance of Ki-67 antigen expression and K-ras mutation in colorectal liver metastases*. Eur J Surg Oncol. 2001; 27: 80-7.
197. Fan CW, Wen L, Qiang ZD, Chen T, Zhou ZG, Mo XM, Hu JK. *Prognostic significance of relevant markers of cancer stem cells in colorectal cancer. A metaanalysis*. Hepatogastroenterology. 2012; 59: 1421-7.
198. Brittan M, Wright NA. *Stem cell in gastrointestinal structure and neoplastic development*. Gut. 2004; 53: 899-910.
199. O'Brien C, Pollett A, Gallinger S, Dick J. *A human colon cancer cell capable of initiating tumour growth in immunodeficient mice*. Nature. 2006. 445: 106-110.
200. Ieta K, Tanaka F, Haraguchi N, Kita Y, Sakashita H, Mimori K. *Biological and Genetic Characteristics of Tumor Initiating Cells in Colon Cancer*. Ann Surg Oncol. 2008: 638-48.
201. Dalerba P, Dylla S, Park I, Liu R, Wang X, Cho S, Hoey T, Gurney A, Huang E, Simeone D, Shelton A. *Phenotypic characterization of human colorectal cancer stem cells*. Proc Natl Acad Sci USA. 2007; 104: 10158-63.

202. Reya T, Morrison SJ, Clarke MF, Weissman IL. *Applying the principles of stem cell biology to cancer*. Nature. 2001; 414:105-11.
203. Dalerba P, Cho RW, Clarke MF. *Cancer stem cells and tumor metastasis: first steps into uncharted territory*. Ann Rev Med. 2007; 58: 267-284.
204. Jordan CT, Guzman ML, Noble M. *Cancer stem cells*. N Engl J Med. 2006; 355: 1253-61.
205. Bonnet D, Dick J. *Human acute myeloid leukemia is organized as a hierarchy that originates from a primitive hematopoietic cell*. Nature Medicine. 1997; 3: 730-7.
206. Al-Hajj M, Wicha MS, Benito-Hernandez A, Morrison SJ, Clarke MF. *Prospective identification of tumorigenic breast cancer cells*. Proc Natl Acad Sci USA. 2003; 100: 3983-8.
207. Singh SK, Hawkins C, Clarke ID, Squire JA, Bayani J, Hide T, Henkelman RM, Cusimano MD, Dirks PB. *Identification of a subpopulation of cells with cancer stem cell properties in head and neck squamous cell carcinoma*. Nature. 2004; 432: 396-401.
208. Galli R, Binda E, Orfanelli U, Cipelletti B, Gritti A, De Vitis S, Fiocco R, Foroni C, Dimeco F, Vescovi A. *Isolation and characterization of tumorigenic, stem like neural precursors from human glioblastoma*. Cancer Res. 2004; 64: 7011-21.
209. Ricci-Vitiani L, Lombardi DG, Pilozzi E, Biffoni M, Todaro M, Peschle C, De Maria R. *Phenotypic characterization of human colorectal cancer stem cells*. Nature. 2007; 445: 111-5.
210. Prince ME, Sivanandan R, Kaczorowski A, Wolf GT, Kaplan MJ, Dalerba P, Weissman IL, Clarke MF, Ailles LE. *Identification of a subpopulation of cells with cancer stem cell properties in head and neck squamous cell carcinoma*. Proc Natl Acad Sci USA. 2007; 104: 973-8.
211. Li C, Heidt DG, Dalerba P, Burant CF, Zhang L, Adsay V, Wicha M, Clarke MF, Simeone DM. *Identification of pancreatic cancer stem cells*. Cancer Res. 2007; 67: 1030-7.
212. Hill RP. *Identifying cancer stem cells in solid tumors: case not proven*. Cancer Res. 2006; 66: 1891-5.
213. Chen WS, Chen JY, Liu JM, Lin WC, Whang Peng J, Yang WK. *Microsatellite instability in sporadic-colon-cancer patients with and without liver metastases*. Int J Cancer. 1997; 74: 470-4.
214. Wong R, Cunningham D. *Using predictive biomarkers to select patients with advanced colorectal cancer for treatment with epidermal growth factor receptor antibodies*. J Clin Oncol. 2008; 26: 5668-70.
215. Adam R, Aloia T, Lévi F, Wicherts DA, de Haas RJ, Paule B et al. *Hepatic resection after rescue cetuximab treatment for colorectal liver metastases previously refractory to conventional systemic therapy*. J Clin Oncol. 2007; 25: 4593-602.
216. Rajaganeshan R, Prasad R, Guillou PJ, Poston G, Scott N, Jayne DG. *The role of hypoxia in recurrence following resection of Dukes' B colorectal cancer*. Int J Colorectal Dis. 2008; 23: 1049-55.

217. Rajaganesan R, Prasad R, Guillou PJ, Scott N, Poston G, Jayne DG. *Expression patterns of hypoxic markers at the invasive margin of colorectal cancers and liver metastases*. Eur J Surg Oncol. 2009; 35: 1286-94.
218. Van den Eynden GG, Bird NC, Majeed AW, Van Laere S, Dirix LY, Vermeulen PB. *The histological growth pattern of colorectal cancer liver metastases has prognostic value*. Clin Exp Metastasis. 2012; 29: 541-9.
219. Abengózar M, Fernández-Aceñero MJ, Chaves S, Celdrán A. *Prognostic utility of tumor thickness at the tumor-normal interface in chemotherapy-treated hepatic colorectal metastasis*. Pathol Res Pract. 2012; 208: 235-9.
220. Jaeck D, Oussoultzoglou E, Rosso E, Greget M et al. *A two-stage hepatectomy procedure combined with portal vein embolization to achieve curative resection for initially unresectable multiple and bilobar colorectal liver metastases*. Ann Surg. 2004; 240: 1037-51.
221. Adam R, de Haas RJ, Wicherts DA et al. *Concomitant extrahepatic disease in patients with colorectal liver metastases: when is there a place for surgery?* Ann Surg. 2011; 253: 349-59.
222. Capussotti L et al. *Re-resection: Indications and results*. En: *Surgical treatment of colorectal liver metastases*. Capussotti L, editor; Italia: Springer-Verlag. 2011. p. 139-151.
223. Jones NB, McNally ME, Malhotra L, Abdel-Misih S, Martin EW, Bloomston M, Schmidt CR. *Repeat hepatectomy for metastatic colorectal cancer is safe but marginally effective*. Ann Surg Oncol. 2012; 19: 2224-9.
224. Andreou A, Brouquet A, Abdalla EK, Aloia TA., Curley SA, Vauthey JN. *Repeat hepatectomy for recurrent colorectal liver metastases is associated with a high survival rate*. HBP. 2011; 13: 774-782.
225. Capussotti L, Viganò L, Ferrero A, Lo Tesoriere R et al. *Timing of resection of liver metastases synchronous to colorectal tumor: proposal of prognosis-based decisional model*. Ann Surg Oncol. 2007; 14: 1143-50.
226. 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.
227. Capussotti L, Ferrero A, Viganò L et al. *Major liver resections synchronous with colorectal surgery*. Ann Surg Oncol. 2007; 14: 195-201.
228. Keats AS. *The ASA classification of physical status, a recapitulation*. Anesthesiology. 1978; 49: 233-6.
229. Goldberg RM, Sargent DJ, Morton RF, Fuchs CS, Ramanathan RK, Williamson SK, Findlay BP, Pitot HC, Alberts SR. *A randomized controlled trial of fluorouracil plus leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin combinations in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer*. J Clin Oncol. 2004; 22: 23-30.
230. Bismuth H, Adam R, Lévi F, Farabos C, Waechter F, Castaing D, Majno P, Engerran L. *Resection of nonresectable liver metastases from colorectal cancer after neoadjuvant chemotherapy*. Ann Surg. 1996; 224: 509-20.

231. Köhne CH, van Cutsem E, Wils J, Bokemeyer C, El-Serafi M, Lutz MP, Lorenz M, Reichardt P, Rüdke-Lanz H, Frickhofen N, Fuchs R, Mergenthaler HG, Langenbuch T, Vanhoefer U, Rougier P, Voigtmann R, Müller L, Genicot B, Anak O, Nordlinger B; European Organisation for Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Group. *Phase III study of weekly high-dose infusional fluorouracil plus folinic acid with or without irinotecan in patients with metastatic colorectal cancer: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Group Study 40986*. J Clin Oncol. 2005; 23: 4856-65.
232. Giacchetti S, Perpoint B, Zidani R, Le Bail N, Faggiuolo R, Focan C, Chollet P, Llory JF, Letourneau Y, Coudert B, Bertheaut-Cvitkovic F, Larregain-Fournier D, Le Rol A, Walter S, Adam R, Misset JL, Lévi F. *Phase III multicenter randomized trial of oxaliplatin added to chronomodulated fluorouracil-leucovorin as first-line treatment of metastatic colorectal cancer*. J Clin Oncol. 2000; 18: 136-47.
233. Tournigand C, André T, Achille E, Lledo G, Flesh M, Mery-Mignard D, Quinaux E, Couteau C, Buyse M, Ganem G, Colin P, Louvet C, de Gramont A. *FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study*. J Clin Oncol. 2004; 22: 229-37.
234. Grothey A, Sargent D, Goldberg RM, Schmoll HJ. *Survival of patients with advanced colorectal cancer improves with the availability of fluorouracil-leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin in the course of treatment*. J Clin Oncol. 2004; 22: 1209-14.
235. Falcone A, Ricci S, Brunetti I, Pfanner E, Allegrini G, Barbara C, Crinò L, Benedetti G, Evangelista W, Fanchini L, Cortesi E, Picone V, Vitello S, Chiara S, Granetto C, Porcile G, Fioretto L, Orlandini C, Andreuccetti M, Masi G. *Phase III trial of infusional fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) compared with infusional fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the Gruppo Oncologico Nord Ovest*. J Clin Oncol. 2007; 25: 1670-6.
236. Arkenau HT, Arnold D, Cassidy J, Diaz-Rubio E, Douillard JY, Hochster H, Martoni A, Grothey A, Hinke A, Schmiegel W, Schmoll HJ, Porschen R. *Efficacy of oxaliplatin plus capecitabine or infusional fluorouracil/leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer: a pooled analysis of randomized trials*. J Clin Oncol. 2008; 26: 5910-7.
237. Folprecht G, Grothey A, Alberts S, Raab HR, Köhne CH. *Neoadjuvant treatment of unresectable colorectal liver metastases: correlation between tumour response and resection rates*. Ann Oncol. 2005; 16: 1311-9.
238. Barone C, Nuzzo G, Cassano A, Basso M, Schinzari G, Giuliani F, D'Argento E, Trigila N, Astone A, Pozzo C. *Final analysis of colorectal cancer patients treated with irinotecan and 5-fluorouracil plus folinic acid neoadjuvant chemotherapy for unresectable liver metastases*. Br J Cancer. 2007; 97: 1035-9.
239. Alberts SR, Horvath WL, Sternfeld WC, Goldberg RM, Mahoney MR, Dakhil SR, Levitt R, Rowland K, Nair S, Sargent DJ, Donohue JH. *Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin for patients with unresectable liver-only metastases from colorectal cancer: a North Central Cancer Treatment Group phase II study*. J Clin Oncol. 2005; 23: 1-7.
240. Perez-Staub N, Lledo G, Paye F et al. *Surgery of colorectal metastasis in the Optimox 1 study. A GERCOR study*. J Clin Oncol. 2006; 24: 3522.

241. Capussotti L, Muratore A, Mulas MM, Massucco P, Aglietta M. *Neoadjuvant chemotherapy and resection for initially irresectable colorectal liver metastases*. Br J Surg. 2006; 93: 1001-6.
242. Adam R, Wicherts DA, de Haas RJ, Ciaccio O, Lévi F, Paule B, Ducreux M, Azoulay D, Bismuth H, Castaing D. *Patients with initially unresectable colorectal liver metastases: is there a possibility of cure?* J Clin Oncol. 2009; 27: 1829-35.
243. Van Cutsem E, Köhne CH, Hitre E, Zaluski J, Chang Chien CR, Makhson A, D'Haens G, Pintér T, Lim R, Bodoky G, Roh JK, Folprecht G, Ruff P, Stroh C, Tejpar S, Schlichting M, Nippgen J, Rougier P. *Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer*. N Engl J Med. 2009; 360: 1408-17.
244. Bokemeyer C, Bondarenko I, Makhson A, Hartmann JT, Aparicio J, de Braud F, Donea S, Ludwig H, Schuch G, Stroh C, Loos AH, Zubel A, Koralewski P. *Fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with and without cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer*. J Clin Oncol. 2009; 27: 663-71.
245. Folprecht G, Gruenberger T, Bechstein WO, Raab HR, Lordick F, Hartmann JT, Lang H, Frilling A, Stoehlmacher J, Weitz J, Konopke R, Stroszczyński C, Liersch T, Ockert D, Herrmann T, Goekkurt E, Parisi F, Köhne CH. *Tumour response and secondary resectability of colorectal liver metastases following neoadjuvant chemotherapy with cetuximab: the CELIM randomised phase 2 trial*. Lancet Oncol. 2010; 11: 38-47.
246. Maughan TS, Adams R, Smith CG, Seymour MT, Wilson RH, Meade AM, Fisher D, Madi A, Cheadle J, Kaplan RS and MRC COIN Trial Investigators. *Identification of potentially responsive subsets when cetuximab is added to oxaliplatin-fluoropyrimidine chemotherapy (CT) in first-line advanced colorectal cancer (aCRC): Mature results of the MRC COIN trial*. J Clin Oncol. 2010; 28: 3502.
247. Douillard JY, Siena S, Cassidy J, Tabernero J, Burkes R, Barugel M, Humblet Y, Bodoky G, Cunningham D, Jassem J, Rivera F, Kocáková I, Ruff P, Blasińska-Morawiec M, Šmakal M, Canon JL, Rother M, Oliner KS, Wolf M, Gansert J. *Randomized phase III trial of panitumumab with infusional fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (FOLFOX4) versus FOLFOX4 alone as first-line treatment in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: the PRIME study*. J Clin Oncol. 2010; 28: 4697-705.
248. Hecht JR, Mitchell E, Chidiac T et al. *A randomized phase IIIB trial of chemotherapy, bevacizumab and panitumumab compared with chemotherapy and bevacizumab alone for metastatic colorectal cancer*. J Clin Oncol. 2009; 27: 672-80.
249. Tol J, Koopman M, Cats A, Rodenburg CJ, Creemers GJ, Schrama JG, Erdkamp FL, Vos AH, van Groenigen CJ, Sinnige HA, Richel DJ, Voest EE, Dijkstra JR, Vink-Börger ME, Antonini NF, Mol L, van Krieken JH, Dalesio O, Punt CJ. *Chemotherapy, bevacizumab, and cetuximab in metastatic colorectal cancer*. N Engl J Med. 2009; 360: 563-72.
250. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W, Berlin J, Baron A, Griffing S, Holmgren E, Ferrara N, Fyfe G, Rogers B, Ross R, Kabbinavar F. *Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer*. N Engl J Med. 2004; 350: 2335-42.

251. Saltz LB, Clarke S, Díaz-Rubio E, Scheithauer W, Figer A, Wong R, Koski S, Lichinitser M, Yang TS, Rivera F, Couture F, Sirzén F, Cassidy J. *Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study*. J Clin Oncol. 2008; 26: 2013-9.
252. Wong R, Saffery C, Barbachano Y, Chau I, Valle J, Tamas Hickish T et al. *BOXER: A multicentre phase II trial of capecitabine and oxaliplatin plus bevacizumab as neoadjuvant treatment for patients with liver-only metastases from colorectal cancer unsuitable for upfront resection*. Eur J Cancer. 2009; 7: 6076.
253. Masi G, Vasile E, Loupakis F et al. *Bevacizumab in combination with FOLFOXIRI (irinotecan, oxaliplatin and infusional 5FU/LV) as first-line treatment of metastatic colorectal cancer (mCRC): a phase II study by the G.O.N.O group*. Ann Oncol. 2009.
254. Van Cutsem E, Rivera F, Berry S, Kretzschmar A, Michael M, DiBartolomeo M, Mazier MA, Canon JL, Georgoulas V, Peeters M, Bridgewater J, Cunningham D; First BEAT investigators. *Safety and efficacy of first-line bevacizumab with FOLFOX, XELOX, FOLFIRI and fluoropyrimidines in metastatic colorectal cancer: the BEAT study*. Ann Oncol. 2009; 20: 1842-7.
255. Capussotti L et al. *Extrahepatic disease*. En: *Surgical treatment of colorectal liver metastases*. Capussotti L, editor; Italia: Springer-Verlag. 2011. p. 139-151.
256. Pulitano C, Bodingbauer M, Aldrighetti L, de Jong MC, Castillo F et al. *Liver resection for colorectal metastases in presence of extrahepatic disease: results from an international multi-institutional analysis*. Ann. Surg. Oncol. 2011; 18: 1380-88.
257. Carpizo DR, D'Angelica M. *Liver resection for metastatic colorectal cancer in the presence of extrahepatic disease*. Ann Surg Oncol. 2009; 16: 2411-21.
258. Chua TC, Saxena A, Liauw W, Chu F, Morris DL. *Hepatectomy and resection of concomitant extrahepatic disease for colorectal liver metastases. A systematic review*. Eur J Cancer. 2012; 48:1757-65.
259. Pulitano C, Bodingbauer M, Aldrighetti L et al. *Liver resection for colorectal metastases in presence of extrahepatic disease: results from an international multi-institutional analysis*. Ann Surg Oncol. 2011; 18: 1380-8.
260. Oussoultzoglou E, Romain B, Panaro F et al. *Long-term survival after liver resection for colorectal liver metastases in patients with hepatic pedicle lymph nodes involvement in the era of new chemotherapy regimens*. Ann Surg. 2009; 249: 879-86.
261. Marudanayagam R, Ramkumar K, Shanmugam V et al. *Longterm outcome after sequential resections of liver and lung metastases from colorectal carcinoma*. HPB. 2009; 11: 671-6.
262. Byam J, Reuter NP, Woodall CE et al. *Should hepatic metastatic colorectal cancer patients with extrahepatic disease undergo liver resection/ablation?* Ann Surg Oncol. 2009; 16: 3064-9.
263. Carpizo DR, Are C, Jarnagin W et al. *Liver resection for metastatic colorectal cancer in patients with concurrent extrahepatic disease: results in 127 patients treated at a single center*. Ann Surg Oncol. 2009; 16: 2138-46.

264. Viana EF, Herman P, Siqueira SC et al. *Lymphadenectomy in colorectal cancer liver metastases resection: incidence of hilar lymph nodes micrometastasis*. J Surg Oncol. 2009; 100: 534-7.
265. Barlow AD, Nakas A, Pattenden C et al. *Surgical treatment of combined hepatic and pulmonary colorectal cancer metastases*. Eur J Surg Oncol. 2009; 35: 307-12.
266. Aoki T, Umekita N, Tanaka S et al. *Prognostic value of concomitant resection of extrahepatic disease in patients with liver metastases of colorectal origin*. Surgery. 2008; 143: 706-14.
267. Tanaka K, Shimada H, Ueda M et al. *Role of hepatectomy in treating multiple bilobar colorectal cancer metastases*. Surgery. 2008; 143: 259-70.
268. Kianmanesh R, Scaringi S, Sabate JM et al. *Iterative cytoreductive surgery associated with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for treatment of peritoneal carcinomatosis of colorectal origin with or without liver metastases*. Ann Surg. 2007; 245: 597-603.
269. Niu R, Yan TD, Zhu JC et al. *Recurrence and survival outcomes after hepatic resection with or without cryotherapy for liver metastases from colorectal carcinoma*. Ann Surg Oncol. 2007; 14: 2078-87.
270. 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.
271. Tocchi A, Mazzoni G, Brozzetti S et al. *Hepatic resection in stage IV colorectal cancer: prognostic predictors of outcome*. Int J Colorectal Dis. 2004; 19: 580-5.
272. Laurent C, Sa Cunha A, Rullier E et al. *Impact of microscopic hepatic lymph node involvement on survival after resection of colorectal liver metastasis*. J Am Coll Surg. 2004; 198: 884-91.
273. 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.
274. Mineo TC, Ambrogi V, Tonini G et al. *Longterm results after resection of simultaneous and sequential lung and liver metastases from colorectal carcinoma*. J Am Coll Surg. 2003; 197: 386-91.
275. Nagakura S, Shirai Y, Yamato Y et al. *Simultaneous detection of colorectal carcinoma liver and lung metastases does not warrant resection*. J Am Coll Surg. 2001; 193: 153-60.
276. Elias D, Sideris L, Pocard M, Ouellet JF, Boige V, Lasser P, Pignon JP, Ducreux M. *Results of R0 resection for colorectal liver metastases associated with extrahepatic disease*. Ann Surg Oncol. 2004; 11: 274-80.
277. Elias D, Liberale G, Vernerey D, Pocard M, Ducreux M, Boige V, Malka D, Pignon JP, Lasser P. *Hepatic and extrahepatic colorectal metastases: when resectable, their localization does not matter, but their total number has a prognostic effect*. Ann Surg Oncol. 2005; 12: 900-9.
278. Carpizo DR, Are C, Jarnaigin W, DeMatteo R, Fong Y et al. *Liver resection for metastatic colorectal cancer in patients with concurrent extrahepatic disease: results in 127 patients treated at a single center*. Ann Surg Oncol. 2009; 16: 2138-46.

279. Quan D, Gallinger S, Nhan C, Auer RA, Biagi JJ, Fletcher GG, Law CH, Moulton CA, Ruo L, Wei AC, McLeod RS; Surgical Oncology Program at Cancer Care Ontario. *The role of liver resection for colorectal cancer metastases in an era of multimodality treatment: a systematic review*. *Surgery*. 2012; 151: 860-70.
280. Miller G, Biernacki P, Kemeny NE, Gonen M, Downey R, Jarnagin WR, D'Angelica M, Fong Y, Blumgart LH, DeMatteo RP. *Outcomes after resection of synchronous or metachronous hepatic and pulmonary colorectal metastases*. *J Am Coll Surg*. 2007; 205: 231-8.
281. Regnard JF, Grunenwald D, Spaggiari L, Girard P, Elias D, Ducreux M, Baldeyrou P, Levasseur P. *Surgical treatment of hepatic and pulmonary metastases from colorectal cancers*. *Ann Thorac Surg*. 1998; 66: 214-8.
282. Pfannschmidt J, Dienemann H, Hoffmann H. *Surgical resection of pulmonary metastases from colorectal cancer: a systematic review of published series*. *Ann Thorac Surg*. 2007; 84: 324-38.
283. Beckurts KT, Hölscher AH, Thorban S, Bollschweiler E, Siewert JR. *Significance of lymph node involvement at the hepatic hilum in the resection of colorectal liver metastases*. *Br J Surg*. 1997; 84: 1081-4.
284. Elias D, Saric J, Jaeck D, Arnaud JP, Gayet B, Rivoire M, Lorimier G, Carles J, Lasser P. *Prospective study of microscopic lymph node involvement of the hepatic pedicle during curative hepatectomy for colorectal metastases*. *Br J Surg*. 1996; 83: 942-5.
285. Ercolani G, Grazi GL, Ravaioli M, Grigioni WF, Cescon M, Gardini A, Del Gaudio M, Cavallari A. *The role of lymphadenectomy for liver tumors: further considerations on the appropriateness of treatment strategy*. *Ann Surg*. 2004; 239: 202-9.
286. Grobmyer SR, Wang L, Gonen M, Fong Y, Klimstra D, D'Angelica M, DeMatteo RP, Schwartz L, Blumgart LH, Jarnagin WR. *Perihepatic lymph node assessment in patients undergoing partial hepatectomy for malignancy*. *Ann Surg*. 2006; 244: 260-4.
287. Adam R, de Haas RJ, Wicherts DA, Aloia TA, Delvart V, Azoulay D, Bismuth H, Castaing D. *Is hepatic resection justified after chemotherapy in patients with colorectal liver metastases and lymph node involvement?* *J Clin Oncol*. 2008; 26: 3672-80.
288. Bennett JJ, Schmidt CR, Klimstra DS, Grobmyer SR, Ishill NM, D'Angelica M, DeMatteo RP, Fong Y, Blumgart LH, Jarnagin WR. *Perihepatic lymph node micrometastases impact outcome after partial hepatectomy for colorectal metastases*. *Ann Surg Oncol*. 2008; 15: 1130-6.
289. Elias D, Benizri E, Pocard M, Ducreux M, Boige V, Lasser P. *Treatment of synchronous peritoneal carcinomatosis and liver metastases from colorectal cancer*. *Eur J Surg Oncol*. 2006; 32: 632-6.
290. Elias D, Gilly F, Boutitie F, Quenet F, Bereder JM, Mansvelt B, Lorimier G, Dubè P, Glehen O. *Peritoneal colorectal carcinomatosis treated with surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy: retrospective analysis of 523 patients from a multicentric French study*. *J Clin Oncol*. 2010; 28: 63-8.
291. de Haas RJ, Rahy Martin AC, Wicherts DA, Azoulay D, Castaing D, Adam R. *Long-term outcome in patients with adrenal metastases following resection of colorectal liver metastases*. *Br J Surg*. 2009; 96: 935-40.

292. 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.
293. Adam R. *Colorectal cancer with synchronous liver metastases*. Br J Surg. 2007; 94: 129-31.
294. Moug SJ, Horgan PG. *The role of synchronous procedures in the treatment of colorectal liver metastases*. Surg Oncol. 2007; 16: 53-58.
295. Pathak S, Sarno G, Nunes QM, Poston GJ. *Synchronous resection for colorectal liver metastases: The future*. Eur J Surg Oncol. 2010; 36: 1044-6.
296. 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.
297. 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.
298. 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.
299. 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.
300. 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.
301. Karoui M, Soprani A, Charachon A, Delbaldo C, Vigano L, Luciani A, Cherqui D. *Primary chemotherapy with or without colonic stent for management of irresectable stage IV colorectal cancer*. Eur J Surg Oncol. 2010; 36: 58-64.
302. de Santibañes E, Lassalle EB, McCormack L, Pekolj J et al. *Simultaneous colorectal and hepatic resections for colorectal cancer: postoperative and longterms outcomes*. J Am Coll Surg. 2002; 195: 196-202.
303. 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.
304. 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.
305. Fujita S, Akasu T, Moriya Y. *Resection of synchronous liver metastases from colorectal cancer*. Jpn J Clin Oncol. 2000; 30: 7-11.
306. Hillingsø JG, Jorgensen PW. *Staged or simultaneous resection of synchronous liver metastases from colorectal cancer. A systematic review*. Colorectal Dis. 2008; 2: 3-10.

307. 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.
308. 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.
309. 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.
310. 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.
311. Bolton JS, Fuhrman GM. *Survival after resection of multiple bilobar hepatic metastases from colorectal carcinoma*. Ann Surg. 2000; 231: 743-751.
312. 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.
313. 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.
314. 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.
315. 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.
316. 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.
317. 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.
318. 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.
319. 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.
320. 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.

321. 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.
322. 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.
323. 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.
324. Vauthey JN, Pawlik TM, Ribero D, Wu TT, Zorzi D, Hoff PM, Xiong HQ, Eng C, Lauwers GY, Mino-Kenudson M, Risio M, Muratore A, Capussotti L, Curley SA, Abdalla EK. *Chemotherapy regimen predicts steatohepatitis and an increase in 90-day mortality after surgery for hepatic colorectal metastases*. J Clin Oncol. 2006; 24: 2065-72.
325. Narita M, Oussoultzoglou E, Jaeck D, Fuschschuber P et al. *Two-stage hepatectomy for multiple bilobar colorectal liver metastases*. Br J Surg. 2011; 98: 1463-75.
326. Tsai S, Marques HP, de Jong MC, Mira P et al. *Two-stage strategy for patients with extensive bilateral colorectal liver metastases*. HPB. 2010; 12: 262-9.
327. Bowers KA, O'Reilly Dm Bond-Smith GE, Huntchins RR. *Feasibility study of two-stage hepatectomy for bilobar liver metastases*. Am J Surg. 2012; 203: 691-7.
328. Mullen JT, Ribero D, Reddy SK, Donadon M, Zorzi D, Gautam S, Abdalla EK, Curley SA, Capussotti L, Clary BM, Vauthey JN. *Hepatic insufficiency and mortality in 1,059 noncirrhotic patients undergoing major hepatectomy*. J Am Coll Surg. 2007; 204: 854-62.
329. 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.
330. Clavien PA, Barkun J, de Oliveira ML, Vauthey JN, Dindo D, Schulick RD et al. *The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience*. Ann Surg. 2009; 250: 187-96.
331. Rahbari NN, Garden J, Padbury R, Brooke-Smith M, Crawford M et al. *Posthepatectomy liver failure: A definition and grading by the International Study Group of Liver Surgery (ISGLS)*. Surgery. 2011; 149: 713-24.
332. Rahbari NN, Garden OJ, Padbury R, Maddern G, Koch M et al. *Post-hepatectomy haemorrhage: a definition and grading by the International Study Group of Liver Surgery (ISGLS)*. HBP. 2011; 13: 528-35.
333. Koch M, Garden J, Padbury R, Rahbari NN, Adam R et al. *Bile leakage after hepatobiliary and pancreatic surgery: A definition and grading of severity by the International Study Group of Liver Surgery*. Surgery. 2011; 149: 680-8.
334. Balzan S, Belghiti J, Farges O, Oagta S, Sauvanet A, Delefosse D et al. *The "50-50 criteria" on postoperative day 5: an accurate predictor of liver failure and death after hepatectomy*. Ann Surg. 2005; 242: 511-6.

335. Bruce J, Krukowski ZH, Al-Khairy G, Russel EM, Park KG. *Systematic review of the definition and measurement of anastomotic leak after gastrointestinal surgery*. Br J Surg. 2001; 88: 1157-68.
336. Wicherts DA, de Haas RJ, Andreani P, Sotirov D et al. *Impact of portal vein embolization on long-term survival of patients with primarily unresectable colorectal liver metastases*. Br J Surg. 2010; 97: 240-50.
337. Oussoultzoglou E, Bachellier P, Rosso E, Scurtu R et al. *Right portal vein embolization before right hepatectomy for unilobar colorectal liver metastases reduces the intrahepatic recurrence rate*. Ann Surg. 2006; 244: 71-9.
338. Elias D, de Baere T, Roche A, Ducreux M et al. *During liver regeneration following right portal embolization the growth rate of liver metastases is more rapid than of the liver parenchyma*. Br J Surg. 1999; 86: 784-8.
339. Homayounfar K, Liersch T, Schuetze G, Niessner M et al. *Two-stage hepatectomy (R0) with portal vein ligation towards curing patients with extended bilobar colorectal liver metastases*. Int J Colorectal Dis. 2009; 24: 409-18.
340. Zorzi D, Chun YS, Madoff DC et al. *Chemotherapy with bevacizumab does not affect liver regeneration after portal vein embolization in the treatment of colorectal liver metastases*. Ann Surg Oncol. 2009; 15: 2765-72.
341. Aussilhou B, Dokmak S, Faivre S et al. *Preoperative liver hypertrophy induced by portal flow occlusion before major hepatic resection for colorectal metastases can be impaired by bevacizumab*. Ann Surg Oncol. 2009; 16: 1553-9.
342. de Baere T, Robinson JM, Deschamps F, Rao P et al. *Preoperative portal vein embolization tailored to prepare the liver for complex resections: initial experience*. Cardiovasc Intervent Radiol. 2010; 33: 976-82.
343. Okabe H, Beppu T, Ishiko T et al. *Preoperative portal vein embolization (PVE) for patients with hepatocellular carcinoma can improve resectability and may improve disease-free survival*. J Surg Oncol. 2011; 104: 641-6.
344. de Graaf W, van Lienden KP, van den Esschert JW et al. *Increase in future remnant liver function after preoperative portal vein embolization*. Br J Surg. 2011; 98: 825-34.
345. de Baere T, Teriitehau C, Deschamps F et al. *Predictive factors for hypertrophy of the future remnant liver after selective portal vein embolization*. Ann Surg Oncol. 2010; 17: 2081-89.
346. Palavecino M, Chun YS, Madoff DC et al. *Major hepatic resection for hepatocellular carcinoma with or without portal vein embolization: perioperative outcome and survival*. Surgery. 2009; 145: 399-405.
347. Pamecha V, Glantzounis G, Davies N et al. *Long-term survival and disease recurrence following portal vein embolization prior to major hepatectomy for colorectal metastases*. Ann Surg Oncol. 2009; 16: 1202-7.
348. Jaeck D, Bachellier P, Nakano, Oussoultzoglou E et al. *One or two-stage hepatectomy combined with portal vein embolization for initially nonresectable colorectal liver metastases*. Am J Surg. 2003; 185: 221-9.
349. Adam R, Laurent A, Azoulay D, Castaing D, Bismuth H. *Two-stage hepatectomy: a planned strategy to treat irresectable liver tumors*. Ann Surg. 2000. 232: 777-85.

350. Wicherts DA, Miller R, de Haas R, Bitsakou G et al. *Long-term results of two-stage hepatectomy for irresectable colorectal cancer liver metastases*. Ann Surg. 2008; 248: 994-1005.
351. Narita M, Oussoultzoglou E, Bachellier P, Rosso E et al. *Two-stage hepatectomy procedure to treat initially unresectable multiple bilobar colorectal liver metastases: technical aspects*. Dig Surg. 2011; 28: 121-6.
352. Shimada H, Tanaka K, Masui H, Nagano Y et al. *Results of surgical treatment for multiple (≥ 5 nodules) bi-lobar hepatic metastases from colorectal cancer*. Arch Surg. 2004; 389: 114-21.
353. Tanaka K, Shimada K, Matsuo M, Ueda I et al. *Remnant liver regeneration after two-stage hepatectomy for multiple bilobar colorectal metastases*. Eur J Surg Oncol. 2007; 33: 329-35.
354. Tanaka K, Shimada H, Matsuo K, Ueda M et al. *Regeneration after two-stage hepatectomy vs repeat resection for colorectal metastasis recurrence*. J Gastrointest Surg. 2007; 11: 1154-61.
355. Muratore A, Zimmitti G, Ribero D, Mellano A et al. *Chemotherapy between the first and second stages of a two-stage hepatectomy for colorectal liver metastases: should we routinely recommend it?* Ann Surg Oncol. 2012; 19: 1310-5.
356. Chun YS, Vauthey JN, Ribero D, Donadon M et al. *Systemic chemotherapy and two-stage hepatectomy for extensive bilateral colorectal liver metastases: perioperative safety and survival*. J Gastrointest Surg. 2007; 11: 1498-505.
357. Karoui M, Vigano L, Goyer P, Ferrero A et al. *Combined first-stage hepatectomy and colorectal resection in a two-stage hepatectomy strategy for bilobar synchronous liver metastases*. Br J Surg. 2010; 97: 1354-62.
358. Pamecha V, Nedjat-Shokouhi B, Gurusamy K, Glantzounis GK, Sharma D, Davidson BR. *Prospective Evaluation of Two-Stage Hepatectomy Combined with Selective Portal Vein Embolisation and Systemic Chemotherapy for Patients with Unresectable Bilobar Colorectal Liver Metastases*. Dig Surg. 2008; 25: 387-93.
359. Vaillant JC, Balladur P, Nordlinger B et al. *Repeat liver resection for recurrent colorectal metastases*. Br J Surg. 1993; 80: 340-44.
360. Elias D, Lasser P, Hoang JM et al. *Repeat hepatectomy for cancer*. Br J Surg. 1993; 80: 977-80.
361. Que FG, Nagorney DM. *Resection of recurrent colorectal metastases to the liver*. Br J Surg. 1994; 81: 255-8.
362. Fong Y, Blumgart LA, Cohen A et al. *Repeat hepatic resections for metastatic colorectal cancer*. Ann Surg. 1994; 220: 657-62.
363. Nordlinger V, Vaillant JC, Guiguet M et al. *Survival benefit of repeat liver resections for recurrent colorectal metastases*. J Clin Oncol. 1994; 12: 1491-96.
364. Fernández-Trigo V, Sharmas F, Sugarbaker PH et al. *Repeat liver resections from colorectal metastasis. Repeat hepatic metastases registry*. Surgery. 1995; 117: 296-304.

365. Riesener KP, Kasperk R, Winkeltau G et al. *Repeat resection of recurrent hepatic metastases. Improvement in prognosis?* Eur J Surg. 1996; 162: 709-15.
366. Tuttle TM, Curley SA, Roh MS. *Repeat hepatic resection as effective treatment for recurrent colorectal liver metastases.* Ann Surg Oncol. 1997; 4: 125-30.
367. Adam R, Bismouth H, Castaing D et al. *Repeat hepatectomy for colorectal liver metastases.* Ann Surg. 1997; 225: 51-62.
368. Kin T, Nakajima Y, Kanehiro H et al. *Repeat hepatectomy for recurrent colorectal metastases.* World J Surg. 1998; 22: 1087-91.
369. Yamamoto J, Kosuge T, Shimada K et al. *Repeat liver resection for recurrent colorectal liver metastases.* Am J Surg. 1999; 178: 275-81.
370. Imamura H, Kawasaki S, Moyagawa S et al. *Aggressive surgical approach to recurrent tumors after hepatectomy for metastatic spread of colorectal cancer to the liver.* Surgery. 2000; 127: 528-35.
371. Suzuki S, Sakaguchi T, Yokoi Y et al. *Impact of repeat hepatectomy on recurrent colorectal liver metastases.* Am J Surg. 1999; 4: 125-30.
372. Muratore A, Polastri R, Bouzari H et al. *Repeat hepatectomy for colorectal liver metastases: a worthwhile operation?* J Surg Oncol. 2001; 76: 127-32.
373. Petrowsky GH, Gonen M, Jarnagin W et al. *Second liver resections are safe and effective treatment for recurrent hepatic metastases from colorectal cancer. A biinstitutional analysis.* Ann Surg. 2002; 235: 863-71.
374. Takahashi S, Inoue K, Konishi M et al. *Prognostic factors for poor survival after hepatectomy in patients with colorectal liver metastases.* Surgery. 2003; 133: 627-34.
375. Adam R, Pascal G, Azoulay D et al. *Liver resection for colorectal metastases: the third hepatectomy.* Ann Surg. 2003; 238: 871-83.
376. Zacharias T, Jaeck D, Oussoultzoglou E et al. *First and repeat resection of colorectal liver metastases in elderly patients.* Ann Surg. 2004; 240: 858-65.
377. 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.
378. Hamy A, Benounna J, Heymann MF et al. *Repeat hepatectomy for colorectal liver metastases from colorectal cancer.* Int Surg. 2005; 90: 189-97.
379. Sugawara G, Isogai M, Kaneoka Y et al. *Repeat hepatectomy for recurrent colorectal metastases.* Surg Today. 2005; 35: 282-9.
380. Shaw IM, Rees M, Welsh FK et al. *Repeat hepatic resection for recurrent colorectal liver metastases is associated with favourable long-term survival.* Br J Surg. 2006; 93: 457-64.

381. Ishiguro S, Akasu T, Fujimoto Y et al. *Second hepatectomy for recurrent colorectal liver metastasis: analysis of preoperative prognosis factors*. Ann Surg Oncol. 2006; 13: 1579-87.
382. Nishio H, Hamady ZZ, Malik HZ et al. *Outcome following repeat liver resection for colorectal liver metastases*. Eur J Surg Oncol. 2007; 33: 729-34.
383. Ahmad A, Chen SL, Bilchik AJ. *Role of repeated hepatectomy in the multimodal treatment of hepatic colorectal metastases*. Arch. Surg. 2007; 142: 526-32.
384. Sa Cunha A, Laurent C, Rault A et al. *A second liver resection due to recurrent colorectal liver metastases*. Arch Surg. 2007; 142: 1144-49.
385. Thelen A, Jonas S, Benckert C et al. *Repeat liver resection for recurrent liver metastases from colorectal cancer*. Eur J Surg Oncol. 2007; 33: 324-28.
386. Treska V, Skalicky T, Liska V et al. *Repeated procedures for colorectal liver metastases*. Hepatogastroenterology. 2007; 54: 1775-78.
387. Brachet D, Lermite E, Rouquette A et al. *Prognostic factors of survival in repeat liver resection for recurrent colorectal metastases: review of sixty-two cases treated at a single institution*. Dis Colon Rectum. 2009; 52: 475-83.
388. de Jong MC, Mayo SC, Paulitano C et al. *Repeat curative intent liver surgery is safe and effective for recurrent colorectal liver metastasis: results from an international multi-institutional analysis*. J Gastrointest Surg. 2009; 12: 2141-51.
389. Yamada H, Hiroyuki K, Kondo S et al. *Repeat hepatectomy for recurrent hepatic metastases from colorectal cancer*. Hepatogastroenterology. 2001; 48: 828-30.
390. Taschieri AM, Elli M, Vignati GA et al. *Repeated liver resection for recurrent metastases from colorectal cancer*. Hepatogastroenterology. 2003; 50: 472-74.
391. Chu QD, Vezeridis MP, Avradopoulos KA et al. *Repeat hepatic resection for recurrent colorectal cancer*. World J Surg. 1997; 21: 292-96.
392. Pessaux P, Lermite E, Brehant O et al. *Repeat hepatectomy for recurrent colorectal liver metastases*. J Surg Oncol. 2006; 93: 1-7.
393. Bodingbauer M, Tamandl D, Schmid K, Plank C, Schima W, Gruenberger T. *Size of surgical margin does not influence recurrence rates after curative liver resection for colorectal cancer liver metastases*. Br J Surg. 2007; 94: 1133-38.
394. de Haas RJ, Wicherts DA, Flores E, Azoulay D, Castaing D, Adam R. *R1 resection by necessity for colorectal liver metastases: is it still a contraindication to surgery?*. Ann Surg. 2008; 248: 626-37.
395. Wray CJ, Lowy AM, Matthews JB, James LE, Mammen JM, Choe KA, Hanto DW. *Intraoperative margin reresection for colorectal liver metastases*. J Surg Educ. 2007; 64: 150-7.
396. Elias D, Cavalcanti A, Sabourin J, Pignon I, Ducreux M. *Results of 136 Curative hepatectomies with safety margin less than 10 mm for colorectal metastases*. J Surg Oncol 1998; 69: 88-93.

397. Konopke R, Kersting S, Makowiec F, Gassmann P, Kuhlisch E, Senninger N, Hopt U, Saeger HD. *Resection of colorectal liver metastases: is a resection margin of 3 mm enough?: a multicenter analysis of the GAST Study Group.* World J Surg. 2008; 32: 2047-56.
398. Kokudo N, Miki Y, Sugai S, Yanagisawa A 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.
399. Wakai T, Shirai Y, Sakata J, Valera VA, Korita PV, Akazawa K et al. *Appraisal of 1cm hepatectomy margins for intrahepatic micrometastases in patients with colorectal carcinoma liver metastasis.* Ann Surg Oncol. 2008; 15: 2472-81.
400. Yokoyama N, Shirai Y, Ajioka Y, Nakamura S, Suda T, Hatekeyama K. *Immunohistochemically detected hepatic micrometastases predict a high risk of intrahepatic recurrence after resection of colorectal carcinoma liver metastases.* Cancer. 2002; 15: 1642-7.
401. Lunevicius R, Nakanishi H, Ito S, Kozaki K, Kato T, Tatematsu M, Yasui K. *Clinicopathological significance of fibrotic capsule formation around liver metastasis from colorectal cancer.* J Cancer Res Clin Oncol. 2001; 127: 193-9.
402. Rajaganeshan R, Prasad R, Guillou PJ, Chalmers CR, Scott N, Sarkar R, Poston G, Jayne DG. *The influence of invasive growth pattern and microvessel density on prognosis in colorectal cancer and colorectal liver metastases.* Br J Cancer. 2007; 96: 1112-7.
403. Brizel DM et al. *Tumor oxygenation predicts for the likelihood of distant metastases in human soft tissue sarcoma.* Cancer Res. 1996; 56: 941-3.
404. Zhong H et al. *Overexpression of hypoxia-inducible factor 1alpha in common human cancers and their metastases.* Cancer Res. 1999; 59: 5830-5.
405. Stessels F, Van den Eynden G, Van der Auwera I, Salgado R, Van Den Heuvel E, Harris AL, Jackson DG, Colpaert CG, van Marck EA, Dirix LY, Vermeulen PB. *Breast adenocarcinoma liver metastases, in contrast to colorectal cancer liver metastases, display a non-angiogenic growth pattern that preserves the stroma and lacks hypoxia.* Br J Cancer. 2004; 90: 1429-36.
406. Bertout JA, Patel SA, Simon MC. *The impact of O2 availability on human cancer.* Nat Rev Cancer. 2008; 8: 967-75.
407. Sardari Nia P, Hendriks J, Friedel G, Van Schil P, Van Marck E. *Distinct angiogenic and non-angiogenic growth patterns of lung metastases from renal cell carcinoma.* Histopathology. 2007; 51:354-61.
408. Rasheed S, Harris AL, Tekkis PP, Turley H, Silver A, McDonald PJ, Talbot IC, Glynn-Jones R, Northover JMA, Guenther T. *Hypoxia-inducible factor-1alpha and -2alpha are expressed in most rectal cancers but only hypoxia-inducible factor-1alpha is associated with prognosis.* Br J Cancer. 2009; 100: 1666-73.
409. Battifora H et al. *The multitumor (sausage) tissue block: novel method for immunochemical antibody testing.* Lab Invest. 1986; 55: 244-8.
410. Kononen J et al. *Tissue microarrays for high-throughput molecular profiling of tumor specimens.* Nat Med. 1998; 4: 844-7.

411. Waterworth A, Horgan K, Speirs V, Hanby AM. *Tissue microarrays-big potential from small samples*. Int J Oncol. 2004; 25: 167-71.
412. Milanes-Yearsley M. *Tissue MicroArray: A cost and Time-Effective Method for correlative studies by regional and national cancer study groups*. Mod Pathol. 2002; 15: 1366-73.
413. Colton T. *Estadística en Medicina*. Brown, editor; Barcelona: Ediciones Masson-Salvat. 1999.
414. Council of Biology Editors. *Guía para autores, editores y revisores en el campo de la medicina y la biología*. Style Manual Committee, editors. Barcelona: Salvat, 1987.
415. Cox DR. *Regression models and life tables* (with discussion). J R Stat Soc B. 1972; 34: 187-220.
416. Kaplan EL, Meier P. *Non parametric estimation from incomplete observations*. J Am Stat Assoc. 1958; 53: 457-81.
417. Breslow NE. *Covariance analysis of censored survival data*. Biometrics. 1974; 30: 89-99.
418. Vigal Brey G, Trelles Martín A. *Two years experience of computerised medical records in a regional hospital*. Cir Esp. 2012; 90: 490-4.
419. 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.
420. Karoui M, Penna C, Amin-Hashem M, Mitry E, Benoist S, Franc B, Rougier P, Nordlinger B. *Influence of preoperative chemotherapy on the risk of major hepatectomy for colorectal liver metastases*. Ann Surg. 2006; 243: 1-7.
421. Khuri SF, Henderson WG, DePalma RG, Mosca C, Healey NA, Kumbhani DJ and participants in the VA National Surgical Quality Improvement Program. *Determinants of long-term survival after major surgery and the adverse effect of postoperative complications*. Ann Surg. 2005; 242: 326-41.
422. Rhodes A, Cecconi M, Hamilton M, Poloniecki J, Woods J, Boyd O, Bennett D, Grounds RM. *Goal-directed therapy in high-risk surgical patients: a 15-year follow-up study*. Intensive Care Med. 2010; 36: 1327-32.
423. Fong Y, Brennan MF, Cohen AM, Heffernan N, Freiman A, Blumgart LH. *Liver resection in the elderly*. Br J Surg. 1997; 84: 1386-90.
424. Lorenz M, Müller HH, Schramm H, Gassel HJ, Rau HG, Ridwelski K, Hauss J, Stieger R, Jauch KW, Bechstein WO, Encke A. *Randomized trial of surgery versus surgery followed by adjuvant hepatic arterial infusion with 5-fluorouracil and folinic acid for liver metastases of colorectal cancer. German Cooperative on Liver Metastases (Arbeitsgruppe Lebermetastasen)*. Ann Surg. 1998; 228: 756-62.
425. Kulik U, Framke T, Großhening A, Ceylan A, Bektas H, Klempnauer J, Lehner F. *Liver resection of colorectal liver metastases in elderly patients*. World J Surg. 2011; 35: 2063-72.

426. Wanebo HJ, Chu QD, Vezeridis MP, Soderberg C. *Patient selection for hepatic resection of colorectal metastases*. Arch Surg. 1996; 131:322-9.
427. 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.
428. Adam R, Bhangui P, Poston G, Mirza D, Nuzzo G, Barroso E, Ijzermans J, Hubert C, Ruers T, Capussotti L, Ouellet JF, Laurent C, Cugat E, Colombo PE, Milicevic M. *Is perioperative chemotherapy useful for solitary, metachronous, colorectal liver metastases?* Ann Surg. 2010; 252: 774-87.
429. Reddy SK, Zorzi D, Lum YW, Barbas AS, Pawlik TM, Ribero D, Abdalla EK, Choti MA, Kemp C, Vauthey JN, Morse MA, White RR, Clary BM. *Timing of multimodality therapy for resectable synchronous colorectal liver metastases: a retrospective multi-institutional analysis*. Ann Surg Oncol. 2009; 16: 1809-19.
430. Meyerhardt JA, Mayer RJ. *Systemic therapy for colorectal cancer*. N Engl J Med. 2005; 352: 476-87.
431. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, Poston GJ, Schlag PM, Rougier P, Bechstein WO, Primrose JN, Walpole ET, Finch-Jones M, Jaeck D, Mirza D, Parks RW, Collette L, Praet M, Bethe U, Van Cutsem E, Scheithauer W, Gruenberger T; EORTC Gastro-Intestinal Tract Cancer Group; Cancer Research UK; Arbeitsgruppe Lebermetastasen und-tumoren in der Chirurgischen Arbeitsgemeinschaft Onkologie (ALM-CAO); Australasian Gastro-Intestinal Trials Group (AGITG); Fédération Francophone de Cancérologie Digestive (FFCD). *Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): a randomised controlled trial*. Lancet. 2008; 371: 1007-16.
432. Capussotti L et al. *Therapeutic strategies in unresectable colorectal liver metastases*. En: *Surgical treatment of colorectal liver metastases*. Capussotti L, editor; Italia: Springer-Verlag. 2011. p. 121-138.
433. Abdalla EK, Vauthey JN, Ellis LM, Ellis V, Pollock R, Broglio KR, Hess K, Curley SA. *Recurrence and outcomes following hepatic resection, radiofrequency ablation, and combined resection/ablation for colorectal liver metastases*. Ann Surg. 2004; 239: 818-25.
434. Aloia TA, Vauthey JN, Loyer EM, Ribero D, Pawlik TM, Wei SH, Curley SA, Zorzi D, Abdalla EK. *Solitary colorectal liver metastasis: resection determines outcome*. Arch Surg. 2006; 141: 460-6
435. Gleisner AL, Choti MA, Assumpcao L, Nathan H, Schulick RD, Pawlik TM. *Colorectal liver metastases: recurrence and survival following hepatic resection, radiofrequency ablation, and combined resection-radiofrequency ablation*. Arch Surg. 2008; 143: 1204-12.
436. Pawlik TM, Abdalla EK, Ellis LM, Vauthey JN, Curley SA. *Debunking dogma: surgery for four or more colorectal liver metastases is justified*. J Gastrointest Surg. 2006; 10: 240-8.
437. Brouquet A, Andreou A, Vauthey JN. *The management of solitary colorectal liver metastases*. Surgeon. 2011; 9: 265-72.
438. Benoist S, Nordlinger B. *The role of preoperative chemotherapy in patients with resectable colorectal liver metastases*. Ann Surg Oncol. 2009; 16: 2385-90.

439. Rubbia-Brandt L, Audard V, Sartoretti P, Roth AD, Brezault C, Le Charpentier M, Dousset B, Morel P, Soubrane O, Chaussade S, Mentha G, Terris B. *Severe hepatic sinusoidal obstruction associated with oxaliplatin-based chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer.* Ann Oncol. 2004; 15: 460-6.
440. Scappaticci FA, Fehrenbacher L, Cartwright T, Hainsworth JD, Heim W, Berlin J, Kabbinavar F, Novotny W, Sarkar S, Hurwitz H. *Surgical wound healing complications in metastatic colorectal cancer patients treated with bevacizumab.* J Surg Oncol. 2005; 91: 173-80.
441. Vecchio FM, Valentini V, Minsky BD, Padula GD, Venkatraman ES, Balducci M, Micciché F, Ricci R, Morganti AG, Gambacorta MA, Maurizi F, Coco C. *The relationship of pathologic tumor regression grade (TRG) and outcomes after preoperative therapy in rectal cancer.* Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2005; 62: 752-60.
442. Morris-Stiff G, Tan YM, Vauthey JN. *Hepatic complications following preoperative chemotherapy with oxaliplatin or irinotecan for hepatic colorectal metastases.* Eur J Surg Oncol. 2008; 34: 609-14.
443. Zorzi D, Laurent A, Pawlik TM, Lauwers GY, Vauthey JN, Abdalla EK. *Chemotherapy associated hepatotoxicity and surgery for colorectal liver metastases.* Br J Surg. 2007; 94: 274-86.
444. Chang HH, Leeper WR, Chan G, Quan D, Driman DK. *Infarct-like necrosis: a distinct form of necrosis seen in colorectal carcinoma liver metastases treated with perioperative chemotherapy.* Am J Surg Pathol. 2012; 36: 570-6.
445. Aloysius MM, Zaitoun AM, Beckingham IJ, Neal KR, Aithal GP, Bessell EM, Lobo DN. *The pathological response to neoadjuvant chemotherapy with FOLFOX-4 for colorectal liver metastases: a comparative study.* Virchows Arch. 2007; 451: 943-8.
446. Subarsky P, Hill RP. *The hypoxic tumour microenvironment and metastatic progression.* Clin Exp Metastasis. 2003; 20: 237-250.
447. Cianchi F, Palomba A, Messerini L, Boddi V, Asirelli G, Perigli G, Bechi P, Taddei A, Pucciani F, Cortesini C. *Tumor angiogenesis in lymph node-negative rectal cancer: correlation with clinicopathological parameters and prognosis.* Ann Surg Oncol. 2002; 9: 20-6.
448. Takahashi Y, Tucker SL, Kitadai Y, Koura AN, Bucana CD, Cleary KR, Ellis LM. *Vessel counts and expression of vascular endothelial growth factor as prognostic factors in nodenegative colon cancer.* Arch Surg. 1997; 132: 541-6.
449. Thews O, Wolloscheck T, Dillenburg W, Kraus S, Kelleher DK, Konecny MA et al. *Microenvironmental adaptation of experimental tumours to chronic vs acute hypoxia.* Br J Cancer. 2004; 91: 1181-89.
450. Semenza GL. *Hypoxia, clonal selection, and the role of Hif-1 in tumour progression.* Crit Rev Biochem Mol Biol. 2000; 35: 71-103.
451. Harris AL. *Hypoxia-a key regulatory factor in tumour growth.* Nat Rev Cancer. 2002; 2: 38-47.
452. Krishnamachary B et al. *Regulation of colon carcinoma cell invasion by hypoxia-inducible factor 1.* Cancer Res. 2003; 63: 1138-43.

453. Quintero M, Mackenzie N, Brennan PA. *Hypoxia-inducible factor 1 (HIF-1) in cancer*. Eur J Surg Oncol. 2004; 30: 465-8.
454. Zu XL, Guppy M. *Cancer metabolism: facts, fantasy, and fiction*. Biochem Biophys Res Commun. 2004; 313: 459-465.
455. Aloia T, Sebagh M, Plasse M, Karam V, Lévi F, Giacchetti S, Azoulay D, Bismuth H, Castaing D, Adam R. *Liver histology and surgical outcomes after preoperative chemotherapy with fluorouracil plus oxaliplatin in colorectal cancer liver metastases*. J Clin Oncol. 2006; 24: 4983-90.
456. Ramia JM, Figueras J, de la Plaza R, García-Parreño J. *Resection of liver metastases in patients with extrabepatic disease*. Cir Esp. 2012; 90: 483-489.
457. Yamamoto J, Sugihara K, Kosuge T, Takayama T, Shimada K, Yamasaki S et al. *Pathologic support for limited hepatectomy in treatment of liver metastases of colorectal cancer*. Ann Surg. 1995; 221: 74-8.
458. Gervaz P, Blanchard A, Pampallona S, Mach JP, Fontollet C, Gillet M. *Prognostic value of postoperative carcinoembryonic antigen concentration and extent of invasion of resection margins after hepatic resection for colorectal metastases*. Eur J Surg. 2000; 166: 557-61.
459. Shirabe K, Takenaka K, Gion T, Fujiwara Y, Shimada M, Yanaga K 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: 1077-80.
460. Nanashima A, Yamaguchi H, Sawai T, Yamaguchi E, Kidogawa H, Matsuo S, Yasutake T, Tsuji T, Jibiki M, Nakagoe T, Ayabe H. *Prognostic factors in hepatic metastases of colorectal carcinoma: immunohistochemical analysis of tumor biological factors*. Dig Dis Sci. 2001; 46: 1623-8.
461. Yamamoto J, Shimada K, Kosuge T, Yamasaki S, Sakamoto M, Fukuda H. *Factors influencing survival of patients undergoing hepatectomy for colorectal metastases*. Br J Surg. 1999; 86: 332-7.
462. Weber JC, Nakano H, Bachellier P, Oussoultzoglou E, Inoue K, Shimura H, Wolf P, Chenard Neu MP, Jaeck D. *Is a proliferation index of cancer cells a reliable prognostic factor after hepatectomy in patients with colorectal liver metastases?*. Am J Surg. 2001; 182: 81-8.
463. Hayashi H, Nabeshima K, Hamasaki M, Yamashita Y, Shirakusa T, Iwasaki H. *Presence of microsatellite lesions with colorectal liver metastases correlate with intrabepatic recurrence after surgical resection*. Oncol Rep. 2009; 21: 601-7.
464. Halazun KJ, Aldoori A, Malik HZ, Al-Mukhtar A, Prasad KR, Toogood GJ, Lodge JP. *Elevated preoperative neutrophil to lymphocyte ratio predicts survival following hepatic resection for colorectal liver metastases*. Eur J Surg Oncol. 2008; 34: 55-60.
465. Kato T, Yasui K, Hirai T, Kanemitsu Y, Mori T, Yamamoto J. *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: S22-31.
466. Lazo PA. *Genetic changes in carcinoma of the colon*. Med Clin. 1992; 99:350-354.

467. Casimiro C. *Etiopathogenic factors in colorectal cancer. Genetic and clinical features.* Nutr Hosp 2002; 17:63-71.
468. Hohenberger P, Schlag PM, Gerneth T, Herfarth C. *Pre- and postoperative carcinoembryonic antigen determinations in hepatic resection for colorectal metastases. Predictive value and implications for adjuvant treatment based on multivariate analysis.* Ann Surg. 1994; 219: 135-43.
469. Tanaka K, Shimada H, Miura M, Fujii Y, Yamaguchi S, Endo I, Sekido H, Togo S, Ike H. *Metastatic tumor doubling time: most important prehepatectomy predictor of survival and nonrecurrence of hepatic colorectal cancer metastasis.* World J Surg. 2004; 28: 263-70.
470. Molleví DG, Serrano T, Ginestá MM, Valls J, Torras J, Navarro M, Ramos E, Germá JR, Jaurrieta E, Moreno V, Figueras J, Capellá G, Villanueva A. *Mutations in TP53 are a prognostic factor in colorectal hepatic metastases undergoing surgical resection.* Carcinogenesis. 2007; 28: 1241-6.
471. Nitti D, Belluco C, Montesco MC, Bertorelle R, Da Pian PP, Fassina A, Ninfo V, Chieco-Bianchi L, Lise M. *Nuclear p53 protein expression in resected hepatic metastases from colorectal cancer: an independent prognostic factor of survival.* Eur J Cancer. 1998; 34: 851-5.
472. Miyaki M, Iijima T, Kita Y, Hishima T, Mori T. *High incidence of protein-truncating mutations of the p53 gene in liver metastases of colorectal carcinomas.* Oncogene. 2002; 21: 6689-93.
473. Losi L, Luppi G, Benhattar J. *Assessment of K-ras, Smad4 and p53 gene alterations in colorectal metastases and their role in the metastatic process.* Oncol Rep. 2004; 12: 1221-5.
474. Okubo R, Masuda H, Nemoto N. *p53 mutation found to be a significant prognostic indicator in distal colorectal cancer.* Oncol Rep. 2001; 8: 509-14.
475. Khan ZA, Jonas SK, Feldmann KA, Patel H, Wharton RQ, Tarragona A, Ivison A, Allen-Mersh TG. *p53 mutation and response to hepatic arterial floxuridine in patients with colorectal liver metastases.* J Cancer Res Clin Oncol. 2001; 127: 675-80.
476. Backus HH, Van Riel JM, Van Groeningen CJ, Vos W, Dukers DF, Bloemena E, Wouters D, Pinedo HM, Peters GJ. *Rb, mcl-1 and p53 expression correlate with clinical outcome in patients with liver metastases from colorectal cancer.* Ann Oncol. 2001; 12: 779-85.
477. Belluco C, Guillem JG, Kemeny N, Huang Y, Klimstra D, Berger MF, Cohen AM. *p53 nuclear protein overexpression in colorectal cancer: a dominant predictor of survival in patients with advanced hepatic metastases.* J Clin Oncol. 1996; 14: 2696-701.
478. Russo A, Migliavacca M, Bazan V, Maturi N, Morello V, Dardanoni G, Modica G, Bazan P, Albanese I, La Farina M, Tomasino RM. *Prognostic significance of proliferative activity, DNAploidy, p53 and K-ras point mutations in colorectal liver metastases.* Cell Prolif. 1998; 31: 139-53.
479. Saw RP, Koorey D, Painter D, Gallagher PJ. *p53, DCC and thymidylate synthase as predictors of survival after resection of hepatic metastases from colorectal cancer.* Br J Surg. 2002; 89: 1409-15.
480. Costa A, Doci R, Mochen C, Bignami P, Faranda A, Gennari L. *Cell proliferation related markers in colorectal liver metastases: correlation with patient prognosis.* J Clin Oncol. 1997; 15: 2008-14.

481. Heisterkamp J, van Bommel J, Hop WC, Tilanus HW, Zondervan PE, IJzermans JN. *p53 overexpression in colorectal metastases confined to the liver and outcome of liver resection*. Hepatogastroenterology. 1999; 46: 3109-14.
482. Petrowsky H, Sturm I, Graubitz O, Kooby DA, Staib-Sebler E, Gog C, Kohne CH, Hillebrand T, Daniel PT, Fong Y, Lorenz M. *Relevance of Ki-67 antigen expression and K-ras mutation in colorectal liver metastases*. Eur J Surg Oncol. 2001; 27: 80-7.
483. Radtke F, Clevers H. *Mechanism of Disease: from Stem Cells to Colorectal Cancer*. Science. 2005; 307: 1904-9.
484. Wielenga VJ, Smits R, Korinek V, Smit L, Kielman M, Fodde R, Clevers H, Pals ST. *Expression of CD44 Variant Proteins in Human Colorectal Cancer Is Related to Tumor Progression*. Am J Pathol. 1999; 154: 515-523.
485. Busquets J, Pelaez N, Alonso S, Grande L. *The study of cavitationally ultrasonically aspirated material during surgery for colorectal liver metastases as a new concept in resection margin*. Ann Surg. 2006; 244: 634-35.
486. Hamady ZZ, Cameron IC, Wyatt J et al. *Resection margin in patients undergoing hepatectomy for colorectal liver metastasis: a critical appraisal of the 1cm rule*. Eur J Surg Oncol. 2006; 32: 557-63.
487. 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.
488. Deans GT, Patterson CC, Parks TG, Spence RA, Heatley M, Moorehead RJ et al. *Colorectal carcinoma: importance of clinical and pathological factors in survival*. Ann R Coll Surg Engl. 1994; 76: 59-64.
489. Goslin R, Steele G, Zamcheck N, Mayer R, Macintyre J. *Factors influencing survival in patients with hepatic metastases from adenocarcinoma of the colon or rectum*. Dis Colon Rectum. 1982; 25: 749-54.
490. Savage AP, Malt RA. *Survival after hepatic resection for malignant tumours*. Br J Surg. 1992; 79: 1095-101.
491. Jass JR, Love SB, Northover JM. *A new prognostic classification of rectal cancer*. Lancet. 1987; 1: 1303-6.
492. Okano K, Yamamoto J, Kosuge T, Yamamoto S, Sakamoto M, Nakanishi Y, Hirohashi S. *Fibrous pseudocapsule of metastatic liver tumors from colorectal carcinoma. Clinicopathologic study of 152 first resection cases*. Cancer. 2000; 89: 267-75
493. Ng IO, Lai EC, Fan ST et al. *Prognostic significance of pathologic features of hepatocellular carcinoma. A multivariate analysis of 278 patients*. Cancer 1995; 76: 2443-8.
494. Nagao T, Inoue S, Goto S et al. *Hepatic resection for hepatocellular carcinoma. Clinical features and long-term prognosis*. Ann Surg. 1987; 205: 33-40.
495. Morino T, Tanaka J, Tobe T. *Clinico-pathological features of liver metastases from colorectal cancer in relation to prognosis*. Nihon Geka Hokan. 1991; 60: 154-64.

496. Ohlsson B, Stenram U, Tranberg KG. *Resection of colorectal liver metastases: 25-year experience.* World J Surg. 1998; 22: 268-76.
497. Ito T, Nemoto M. *Kupfer's cells and fat storing cells in the capillary wall of human liver.* Okajimas Folia Anat Jpn. 1952; 24: 243-58.
498. Mentha G, Terraz S, Morel P, Andres A, Giostra E, Roth A, Rubbia-Brandt L, Majno P. *Dangerous halo after neoadjuvant chemotherapy and two-step hepatectomy for colorectal liver metastases.* Br J Surg. 2009; 96: 95-103.
499. Ellis LM. *Mechanism of action of bevasizumab as a component of therapy for metastatic colorectal cancer.* Semin Oncol. 2006; 33:S1-S7.
500. Heldin CH, Rubin K, Pietras K et al. *High interstitial fluid pressure, an obstacle in cancer therapy.* Nat Rev Cancer. 2004; 4: 806-13.
501. Hlatky L, Hahnfeldt P, Folkman J. *Clinical application of antiangiogenic therapy: microvessel density, what it does and doesn't tell us.* J Natl Cancer Inst. 2002; 94: 883-93.
502. Subarsky P, Hill RP. *The hypoxic tumour microenvironment and metastatic progression.* Clin Exp Metastasis. 2003; 20: 237-50.
503. Gatenby RA, Gillies RJ. *Why do cancers have high aerobic glycolysis?* Nat Rev Cancer. 2004; 4: 891-9.
504. Sardari Nia P, Colpaert C, Blyweert B, Kui B, Vermeulen P, Ferguson M, Hendriks J, Weyler J, Pezzella F, Van Marck E, Van Schil P. *Prognostic value of nonangiogenic and angiogenic growth patterns in non-small-cell lung cancer.* Br J Cancer. 2004; 91: 1293-300.
505. Sardari Nia P, Van Marck E, Weyler J, Van Schil P. *Prognostic value of a biologic classification of non-small-cell lung cancer into the growth patterns along with other clinical, pathological and immunohistochemical factors.* Eur J Cardiothorac Surg. 2010; 38: 628-36.
506. Vermeulen PB, Colpaert C, Salgado R, Royers R, Hellemans H, Van Den Heuvel E, Goovaerts G, Dirix LY, Van Marck E. *Liver metastases from colorectal adenocarcinomas grow in three patterns with different angiogenesis and desmoplasia.* J Pathol. 2001; 195: 336-42.
507. Paku S, Lapis K. *Morphological aspects of angiogenesis in experimental liver metastases.* Am J Pathol. 1993; 143: 926-36.
508. Paku S. *Current concepts of tumor-induced angiogenesis.* Pathol Oncol Res. 1998; 4: 62-75.
509. Salnikov AV, Kusumawidjaja G, Rausch V, Bruns H, Gross W, Khamidjanov A, Ryschich E, Gebhard MM, Moldenhauer G, Büchler MW, Schemmer P, Herr I. *Cancer stem cell marker expression in hepatocellular carcinoma and liver metastases is not sufficient as single prognostic parameter.* Cancer Lett. 2009; 275: 185-93.
510. Bao S, Wu Q, McLendon RE, Hao Y, Shi Q, Hjelmeland AB, Dewhirst MW, Bigner DD, Rich JN. *Glioma stem cells promote radioresistance by preferential activation of the DNA damage response.* Nature. 2006; 444: 756-60.

511. Rebetz J, Tian D, Persson A et al. *Glial progenitor-like phenotype in low-grade glioma and enhanced CD133-expression and neuronal lineage differentiation potential in high-grade glioma*. PLoS ONE. 2008; 3: 1936.
512. Tong QS, Zheng LD, Tang ST et al. *Expression and clinical significance of stem cell marker CD133 in human neuroblastoma*, World J Pediatr. 2008; 4: 58-62.
513. Zeppernick F, Ahmadi R, Campos B et al. *Stem cell marker CD133 affects clinical outcome in glioma patients*, Clin. Cancer Res. 2008; 14: 123-129.
514. Shmelkov SV, Butler JM, Hooper AT, Hormigo A, Kushner J, Milde T, St Clair R, Baljevic M, White I, Jin DK, Chadburn A, Murphy AJ, Valenzuela DM, Gale NW, Thurston G, Yancopoulos GD, D'Angelica M, Kemeny N, Lyden D, Rafii S. *CD133 expression is not restricted to stem cells, and both CD133+ and CD133- metastatic colon cancer cells initiate tumors*. J Clin Invest. 2008; 118: 2111-20.
515. Immervoll H, Hoem D, Sakariassen PO, Steffensen OJ et al. *Expression of the "stem cell marker" CD133 in pancreas and pancreatic ductal adenocarcinomas*. BMC Cancer. 2008; 8: 48.
516. Bellizzi A, Sebastian S, Ceglia P, Centonze M, Divella R, Manzillo EF, Azzariti A, Silvestris N, Montemurro S, Caliandro C, De Luca R, Cicero G, Rizzo S, Russo A, Quaranta M, Simone G, Paradiso A. *Co-expression of CD133(+)/CD44(+) in human colon cancer and liver metastasis*. J Cell Physiol. 2013; 228: 408-15.
517. Chen KL, Pan F, Jiang H, Chen JF, Pei L, Xie FW, Liang HJ. *Highly enriched CD133(+)/CD44(+) stem-like cells with CD133(+)/CD44(high) metastatic subset in HCT116 colon cancer cells*. Clin Exp Metastasis. 2011; 28: 751-63.
518. Rocco A, Liguori E, Pirozzi G, Tirino V, Compare D, Franco R, Tatangelo F, Palaia R, D'Armiento FP, Pollastrone G, Affuso A, Bottazzi EC, Masone S, Persico G, Nardone G. *CD133 and CD44 cell surface markers do not identify cancer stem cells in primary human gastric tumors*. J Cell Physiol. 2012; 227: 2686-93.
519. Muraro MG, Mele V, Däster S, Han J, Heberer M, Cesare Spagnoli G, Iezzi G. *CD133+, CD166+CD44+, and CD24+CD44+ phenotypes fail to reliably identify cell populations with cancer stem cell functional features in established human colorectal cancer cell lines*. Stem Cells Transl Med. 2012; 1: 592-603.
520. Nanashima A, Yamaguchi H, Sawai T, Yasutake T, Tsuji T, Jibiki M, Yamaguchi E, Nakagoe T, Ayabe H. *Expression of adhesion molecules in hepatic metastases of colorectal carcinoma: relationship to primary tumours and prognosis after hepatic resection*. J Gastroenterol Hepatol. 1999; 14: 1004-9.
521. Dittfeld C, Dietrich A, Peickert S, Hering S, Baumann M, Grade M, Ried T, Kunz-Schughart LA. *CD133 expression is not selective for tumor-initiating or radioresistant cell populations in the CRC cell lines HCT-116*. Radiother Oncol. 2009; 92: 353-61.
522. Kai K, Nagano O, Sugihara E, Arima Y, Sampetean O, Ishimoto T, Nakanishi M, Ueno NT, Iwase H, Saya H. *Maintenance of HCT116 colon cancer cell line conforms to a stochastic model but not a cancer stem cell model*. Cancer Sci. 2009; 100: 2275-82.

523. Huang X, Sheng Y, Guan M. *Co-expression of stem cell genes CD133 and CD44 in colorectal cancers with early liver metastasis*. Surg Oncol. 2012; 21: 103-7.
524. Haraguchi N, Ohkuma M, Sakashita H, Matsuzaki S, Tanaka F, Mimori K, Kamohara Y, Inoue H, Mori M. *CD133+CD44+ population efficiently enriches colon cancer initiating cells*. Ann Surg Oncol. 2008; 15: 2927-33.
525. Pilati P, Mocellin S, Bertazza L, Galdi F, Briarava M, Mammano E, Tessari E, Zavagno G, Nitti D. *Prognostic value of putative circulating cancer stem cells in patients undergoing hepatic resection for colorectal liver metastasis*. Ann Surg Oncol. 2012; 19: 402-8.

VIII. ANEXOS

ANEXO I

BASE DE DATOS TABULADA

NHC	VII.- Datos de la resección hepática II:							VIII.- Quimioterapia adyuvante posthepatectomía:						IX.- Datos clínicos de afectación extrahepática:							X.- Datos del seguimiento postoperatorio:												
	1.- MHCCR Metastáticas		2.- MHCCR Sincrónicas				3.- Tratamiento local adicional			1. OT adyuvante posthepatectomía	2. Nº de ciclos	3. 5-Fu/Fd	4. Oxaliplano	5. Irinotecan	6. Otros	1. Residua sistémica	2. Concomitancia con las MHCCR	3. Localización de las metástasis extrahepáticas/residua sistémica	4. Fecha del diagnóstico metástasis extrahepáticas/residua sistémica	5. Meses desde 1ª hepatectomía/ diagnóstico metástasis extrahepáticas	6. Resección de las metástasis extrahepáticas/residua sistémica	7. Fecha resección de las metástasis extrahepáticas/residua sistémica	1. Complicaciones postoperatorias	2. Radiología intervencional/ Reintervención quirúrgica	3. Mortalidad postoperatoria	4. Estancia media	5. Nueva resección hepática no operada	6. Fecha diagnóstico nueva resección hepática no operada	7. Fecha última consulta	8. Supervivencia	9. Fecha del Exitus	10. Paciente libre de enfermedad en consulta	11. Fecha libre de enfermedad (vivos)
	OSH (MHCCR)	TSH (PVE/PVL/ISS)	TSR (CCR/MHCCR)	OSR (CCR/MHCCR)	OSR-TSH (PVE/PVL/ISS)	RA (MHCCR/CCR)	RA-TSH (PVE/PVL/ISS)	Tlo local	Nº MH																								
533175	1	0	0	0	0	0	0	0	1	6	1	1	0	0	1	0	5	12/04/2009		0		2	0	0	24	0		01/08/2012	1	0	12/04/2009		
866331	1	0	0	0	0	0	0	0	1	7	1	1	0	0	1	0	0	07/10/2007		1	15/12/2007	0	0	0	9	0		12/10/2008	0	12/10/2008	0		
961084	0	0	1	0	0	0	0	0	1	6	1	1	0	0	1	0	0	17/06/2005		1	12/08/2005	1	0	0	14	1	02/06/2006	20/07/2006	0	20/07/2006	0		
922806	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	01/11/2004		0	0	0	0	8	0		12/12/2004	0	12/12/2004	0			
514981	1	0	0	0	0	0	0	0	1	8	1	0	1	0	1	0	0	01/10/2007		1	12/12/2007	0	0	0	7	0		01/08/2012	1	0	01/10/2007		
539509	1	0	0	0	0	0	0	0	1	6	1	1	0	0	0	0	0				30/07/2007	0	0	0	7	1	08/04/2007	30/07/2007	0	30/07/2007	0		
892665	1	0	0	0	0	0	0	0	1	8	1	1	1	0	1	0	1	07/02/2008		0		0	0	0	9	0	01/08/2007	11/06/2008	0	11/06/2008	0		
845133	1	0	0	0	0	0	0	0	1	7	1	1	0	0	0	0	0					0	0	0	7	0		01/08/2012	1	1	01/08/2012		
235263	0	0	1	0	0	0	0	0	1	6	1	1	0	0	0	0	0					0	0	0	7	0		01/08/2012	1	1	01/08/2012		
656830	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0					1	0	0	10	1	11/03/2005	13/04/2005	0	13/04/2005	0		
837334	1	0	0	0	0	0	0	0	1	9	1	1	1	1	0	0	0					0	0	0	9	1	22/04/2006	07/06/2006	0	07/06/2006	0		
925123	0	0	1	0	0	0	0	1	5	15	1	1	0	0	1	0	1	13/03/2006		0		2	1	0	28	0		25/05/2006	0	25/05/2006	0		
514220	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	21/11/2007		0		1	0	0	14	0		28/01/2008	0	28/01/2008	0		
222863	1	0	0	0	0	0	0	0	1	5	1	1	0	0	1	0	4	25/08/2007		0		1	0	0	15	0		05/10/2007	0	05/10/2007	0		
467253	1	0	0	0	0	0	0	0	1	10	1	1	0	0	0	0	0					0	0	0	9	0		01/08/2012	1	1	01/08/2012		
402800	0	0	1	0	0	0	0	0	1	9	1	1	1	1	1	0	1	13/02/2006		0		0	0	0	5	0		28/04/2006	0	28/04/2006	0		
956767	1	0	0	0	0	0	0	0	1	2	1	0	1	0	1	0	0	12/08/2008		0		0	0	0	10	0		08/11/2008	0	08/11/2008	0		
130426	0	0	1	0	0	0	0	0	1	2	1	1	0	0	0	0	0					1	0	0	13	1	23/05/2006	27/06/2006	0	27/06/2006	0		
422163	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0					0	0	0	6	0		01/08/2012	1	1	01/08/2012		
176953	0	0	1	0	0	0	0	0	1	2	1	1	0	0	1	0	0	30/11/2007		1	10/07/2008	1	0	0	10	0		25/05/2009	0	25/05/2009	0		
950544	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0					0	0	0	8	1	16/07/2008	02/10/2008	0	02/10/2008	0		
7558	0	0	1	0	0	0	0	0	1	15	1	1	1	1	0	0	0					1	0	0	13	0		01/08/2012	1	0	06/04/2005		
449437	0	0	1	0	0	0	0	0	1	6	1	1	0	0	0	0	0					1	0	0	14	1	19/01/2006	12/02/2006	0	12/02/2006	0		
526838	1	0	0	0	0	0	0	0	1	8	1	1	0	0	1	0	0	22/12/2006		0		2	0	0	37	0		13/02/2007	0	13/02/2007	0		
696634	0	0	1	0	0	0	0	1	1	10	1	1	1	1	1	0	1	04/03/2007		1	05/06/2007	0	0	0	7	0		04/02/2008	0	04/02/2008	0		
955976	1	0	0	0	0	0	0	0	0	6	1	1	0	0	0	0	0					0	0	0	18	0		01/08/2012	1	0	10/12/2006		
961628	1	0	0	0	0	0	0	0	1	3	1	0	0	1	1	0	2	18/07/2008		0		1	0	0	16	0		07/10/2008	0	07/10/2008	0		
919476	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	3	17/12/2006		0		0	0	0	14	0		01/02/2007	0	01/02/2007	0		
120745	0	0	1	0	0	0	0	0	1	2	1	1	0	0	1	0	3	06/04/2007		0		1	0	0	21	0		16/07/2007	0	16/07/2007	0		
162540	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0					1	0	0	17	1	12/07/2006	18/10/2006	0	18/10/2006	0		
577489	0	0	1	0	0	0	0	0	1	10	1	1	1	0	1	0	0	20/11/2006		0		1	0	0	14	1	01/08/2008	15/10/2008	0	15/10/2008	0		
875343	1	0	0	0	0	0	0	0	1	12	1	1	0	1	1	1	0	21/12/2008		0		0	0	0	9	1	21/12/2008	01/08/2012	1	0	21/12/2008		
979196	1	0	0	0	0	0	0	0	1	6	1	1	0	0	0	0	0					0	0	0	12	0		01/08/2012	1	1	01/08/2012		
52156	1	0	0	0	0	0	0	0	1	8	1	1	0	0	0	0	0					0	0	0	9	0		01/08/2012	1	1	01/08/2012		
511570	1	0	0	0	0	0	0	0	1	2	1	1	0	0	1	0	1	22/10/2007		0		1	0	0	19	0		06/11/2007	0	06/11/2007	0		
857339	1	0	0	0	0	0	0	0	1	6	1	1	0	0	0	0	0					0	0	0	9	0		01/08/2012	1	1	01/08/2012		
471225	0	0	1	0	0	0	0	0	1	10	1	1	0	0	0	0	0					0	0	0	7	0		01/08/2012	1	0	20/09/2009		
14631	1	0	0	0	0	0	0	0	1	6	1	1	0	0	0	0	0					1	0	0	15	1	19/11/2008	11/02/2009	0	11/02/2009	0		
358947	1	0	0	0	0	0	0	0	1	10	1	1	0	0	1	0	0	10/11/2010		1	04/12/2010	0	0	0	10	0		01/08/2012	1	0	10/11/2010		
557287	1	0	0	0	0	0	0	0	1	6	1	1	0	0	0	0	0					0	0	0	7	0		01/08/2012	1	1	01/08/2012		
975935	0	0	1	0	0	0	0	0	1	6	1	1	0	0	0	0	0					0	0	0	7	1	11/08/2007	01/11/2007	0	01/11/2007	0		
357860	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	05/08/2007		1	17/09/2007	0	0	0	8	0		01/08/2012	1	0	05/08/2007		
645708	1	0	0	0	0	0	0	0	1	8	1	0	0	0	1	0	4	12/12/2006		0		1	0	0	17	0		26/12/2006	0	26/12/2006	0		
998236	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0					0	0	0	11	0		01/08/2012	1	1	01/08/2012		
1002951	1	0	0	0	0	0	0	0	1	6	1	1	0	0	0	0	0					0	0	0	10	1	08/01/2009	18/05/2009	0	18/05/2009	0		
878519	1	0	0	0	0	0	0	0	1	3	1	1	0	0	0	0	0					0	0	0	5	0		01/08/2012	1	1	01/08/2012		
614886	0	0	1	0	0	0	0	0	1	8	1	0	0	0	0	0	0					0	0	0	7	0		24/10/2008	0	24/10/2008	0		
98401	0	1	0	0	0	0	0	1	1	6	1	1	0	0	0	0	0					0	0	0	9	0		01/08/2012	1	1	01/08/2012		
496274	0	0	0	1	0	0	0	0	1	6	1	1	0	0	0	0	0					0	0	0	8	0		01/08/2012	1	1	01/08/2012		
1004620	1	0	0	0	0	0	0	1	1	15	1	3	1	1	0	0	1	25/07/2008		0		1	0	0	15	0		08/11/2008	0	08/11/2008	0		

NHC	I.- Datos de filiación del paciente:				II.- Datos del cáncer colorrectal inicial:					III.- Quimioterapia adyuvante postcolectomía:							IV.- Datos del diagnóstico de las metástasis hepáticas:								V.- Quimioterapia neoadyuvante prehepatectomía:							VI.- Datos de la resección hepática I:																
	1. Sexo	3. Fecha de la hepatectomía	3. Fecha de Nacimiento	4. Edad	5. Riesgo ASA	1. Clasificación TNM			2. Estado CCR	3. N° nodulos linfáticos rescatados	4. N° nodulos linfáticos rescatados metastatizados	5. Localización tumor colorrectal	1. OT adyuvante postcolectomía	2. N° de ciclos	3. 5 Fu-Fol	4. Oxaliplino	5. Irinotecan	6. Otros	7. Resultado final	1. Sincronidad	2. Localización	3. CEA al diagnóstico	4. Resecabilidad inicial	5. TC abdominal	6. TC braquio	7. RM	8. PET/CT	1. OT neoadyuvante prehepatectomía	2. N° de ciclos	3. 5 Fu-Fol	4. Oxaliplino	5. Irinotecan	6. Otros	7. Resultado final	1. Fecha de la colectomía del cancer colorrectal (CCR)	2. Fecha del diagnóstico de las metástasis hepáticas (MH)	3. Fecha de la hepatectomía	4. Recidiva hepática	5. Fecha del diagnóstico recidiva hepática (ultimo seguimiento)	6. Rehepatectomía	7. Fecha de la rehepatectomía	8. N° Rehepatectomías	9. Meses desde la colectomía/diagnóstico de las MH (hepatectomía)	10. Meses desde la hepatectomía/diagnóstico recidiva hepática	11. CEA preoperatorio	12. Unidades de transfusión de sangre	13. N° segmentos rescatados	14. Resección R0/R1
						T	N	M																																								
327566	0	16/12/2006	01/09/1949	2	3	1	0	3	21	3	2	1	10	1	1	1	1	1	0	0	78	1	1	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	23/05/2006	06/11/2006	16/12/2006	0	0							31	2	2	0
1006667	1	20/12/2006	19/12/1929	3	3	2	0	3	19	10	1	1	8	1	1	1	1	1	0	0	11	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	13/03/2005	18/11/2006	20/12/2006	1	05/10/2007							11	0	3	0
999662	1	22/09/2006	09/07/1937	2	3	1	1	4	28	3	2	0	0	0	0	0	0	0	0	1	28.5	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	13/06/2006	13/06/2006	22/09/2006	1	06/05/2008	1	17/06/2008	2				28.5	0	2	0	
725171	0	30/05/2006	07/01/1957	2	4	2	1	4	22	7	2	0	0	0	0	0	0	0	0	1	4	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	21/04/2006	21/04/2006	30/05/2006	1	05/07/2007	1	10/08/2007	1				6	0	3	0	
935312	1	20/04/2006	05/03/1945	2	3	1	0	3	15	2	3	1	12	1	1	1	1	1	0	0	19.3	1	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	10/02/2005	27/03/2006	20/04/2006	1	07/04/2008	1	02/05/2008	1				39.3	0	1	0	
992565	1	13/07/2006	14/07/1942	2	4	1	0	3	22	2	3	1	22	1	0	0	0	2	0	1	4.4	0	1	1	0	1	1	6	1	1	0	0	04/07/2004	23/05/2006	13/07/2006	1	20/04/2007	1	28/05/2007	1				13.01	0	2	1	
981030	0	09/03/2006	21/09/1954	2	3	2	0	3	25	12	3	1	8	1	1	1	1	1	0	0	54	1	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	23/03/2004	02/02/2006	09/03/2006	0	0							68	2	1	0	
893503	1	03/04/2006	12/01/1924	3	3	2	1	4	10	4	2	0	0	0	0	0	0	0	0	1	4	0	1	1	1	1	1	1	4	1	1	0	13/02/2006	13/02/2006	03/04/2006	1	29/05/2007	0						361	1	5	0	
453356	0	14/04/2006	19/08/1944	3	3	2	0	4	12	5	2	1	6	0	0	0	1	0	0	1	257.7	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	19/05/2005	14/04/2006	14/04/2006	0	0							257.7	2	2	0	
52404	0	23/08/2006	11/08/1949	2	3	2	1	4	18	6	2	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	1	0	0	1	1	1	1	1	1	2	05/06/2006	05/06/2006	23/08/2006	0	0							5.9	2	4	0	
991958	1	23/06/2006	02/09/1940	3	3	2	1	4	16	6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	74.6	0	1	1	0	1	1	6	1	1	1	1	18/05/2006	03/04/2006	23/06/2006	1	23/12/2007	0							25	4	4	1
335264	1	23/01/2007	21/03/1952	2	3	2	1	4	22	7	2	0	0	0	0	0	0	0	0	1	218	1	1	1	0	1	1	6	1	1	0	1	11/11/2006	11/11/2006	23/01/2007	1	18/07/2008	0							218	2	3	0
1007749	1	18/01/2007	19/12/1941	2	4	1	0	3	23	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4.6	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	21/03/2006	15/12/2007	18/01/2007	0	0							22.8	2	5	0	
475579	0	01/02/2007	10/12/1931	2	4	1	0	3	20	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	8.9	1	1	1	1	1	1	6	1	1	0	1	23/06/2002	28/12/2006	01/02/2007	0	0							4.2	3	2	1	
904108	1	08/06/2007	29/12/1944	2	3	0	0	2	27	0	3	1	6	1	0	0	1	0	0	0	82.4	1	1	1	1	0	1	13	1	1	0	1	23/06/2004	10/05/2007	08/06/2007	0	0							23.9	2	2	0	
949224	1	21/02/2007	15/03/1935	3	3	2	0	3	13	5	2	1	9	1	1	0	0	0	0	1	106.3	0	1	1	1	1	1	12	1	1	1	0	08/03/2005	21/12/2006	21/02/2007	0	0							2.4	2	5	1	
1011998	1	14/02/2007	09/10/1932	2	3	0	0	2	11	0	2	1	8	1	1	0	0	0	0	0	4.9	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	11/06/2005	04/01/2007	14/02/2007	0	0							4.9	1	2	0	
1013060	0	01/03/2007	05/10/1949	2	3	1	0	3	18	2	2	1	12	1	0	0	1	0	0	0	1.23	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	21/06/2006	06/02/2007	01/03/2007	0	0							4.2	2	2	0	
189220	0	08/03/2007	02/11/1947	2	3	1	0	3	28	2	0	1	10	1	1	0	0	2	0	1	1.7	0	1	1	1	1	1	4	1	1	0	0	12/01/2006	10/01/2007	08/03/2007	0	0							4.7	4	3	0	
749617	0	11/03/2007	14/09/1938	2	2	0	0	1	12	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	14	1	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	07/01/2006	08/02/2007	11/03/2007	0	0							58	1	1	0	
1007044	0	14/03/2007	19/01/1965	2	3	2	1	4	10	5	3	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2.8	0	1	1	0	1	1	4	1	1	0	0	05/12/2006	14/11/2006	14/03/2007	0	0							2.8	2	4	0	
139404	0	21/03/2007	11/01/1941	3	2	0	0	1	12	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.8	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	12/12/2006	01/02/2007	21/03/2007	0	0							0.8	1	4	0	
434945	0	03/05/2007	11/06/1954	2	3	2	1	4	20	5	2	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	53.5	0	1	1	0	1	1	4	1	1	0	0	28/02/2007	28/02/2007	03/05/2007	0	0							42.5	2	3	0
243468	0	15/06/2007	24/10/1958	2	3	0	1	4	15	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	1	74.9	0	1	1	0	0	1	8	1	1	0	0	15/06/2007	10/05/2007	15/06/2007	1	18/02/2009	1	23/03/2009	1					58.3	2	4	0
590597	1	02/05/2007	17/05/1939	2	2	0	0	1	10	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	23	1	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	17/03/2006	12/04/2007	02/05/2007	0	0							56	1	1	0	
867508	0	02/05/2007	23/04/1956	2	4	1	1	4	19	2	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	42	0	1	1	0	1	1	5	1	1	0	1	23/05/2006	23/05/2006	02/05/2007	0	0							18	1	3	0	
916550	0	15/07/2007	07/10/1930	2	3	2	0	3	14	6	2	1	9	1	1	1	1	0	0	0	58	0	1	1	1	1	1	4	1	1	0	0	21/10/2004	11/05/2007	15/07/2007	0	0							7.9	2	2	0	
1000720	0	02/02/2007	12/11/1927	2	3	1	0	3	18	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	22	1	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	05/05/2005	30/12/2006	02/02/2007	0	0							45	2	2	0	
854497	1	02/01/2007	16/06/1948	3	3	1	0	3	10	3	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	25.3	0	1	1	0	1	1	6	1	1	0	1	09/04/2006	29/11/2006	02/01/2007	0	0							78	1	1	0	
124605	0	10/02/2007	03/04/1952	2	2	1	0	3	15	2	1	1	6	0	1	1	0	0	0	0	32	1	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	19/03/2006	03/01/2007	10/02/2007	0	0							125	1	4	0	
1026317	1	23/10/2007	01/08/1952	2	3	1	1	4	17	3	3	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	92	0	1	1	0	1	12	1	1	1	0	03/06/2007	03/06/2007	23/10/2007	0	0							89	2	3	0	
1035294	1	12/07/2007	24/11/1936	2	3	1	1	4	14	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	78	0	1	1	0	1	1	4	1	1	0	0	23/04/2007	21/03/2007	12/07/2007	0	0							98	3	1	0	
336645	1	08/11/2007	19/10/1936	3	4	2	0	3	14	5	0	1	12	1	1	1	1	1	0	0	3.6	1	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	17/03/2006	15/10/2007	08/11/2007	0	0							3.6	0	2	0	
10																																																

NHC	VII.- Datos de la resección hepática II:										VIII.- Quimioterapia adyuvante posthepatectomía:						IX.- Datos clínicos de afectación extrahepática:							X.- Datos del seguimiento postoperatorio:										
	1.- MHCCR Metacrónicas			2.- MHCCR Sincrónicas				3.- Tratamiento local adicional			1. OT adyuvante posthepatectomía	2. Nº de ciclos	3. 5-Fu/Fd	4. Oxaliplano	5. Irinotecan	6. Otros	1. Resección sistémica	2. Concomitancia con las MHCCR	3. Localización de las metástasis extrahepáticas/residiva sistémica	4. Fecha del diagnóstico metástasis extrahepáticas/residiva sistémica	5. Meses desde 1ª hepatectomía/ diagnóstico metástasis extrahepáticas/residiva sistémica	6. Resección de las metástasis extrahepáticas/residiva sistémica	7. Fecha resección de las metástasis extrahepáticas/residiva sistémica	1. Complicaciones postoperatorias	2. Radiología intervencional/ Reintervención quirúrgica	3. Mortalidad postoperatoria	4. Estancia media	5. Nueva resección hepática no operada	6. Fecha diagnóstico nueva resección hepática no operada	7. Fecha última consulta	8. Supervivencia	9. Fecha del Exitus	10. Paciente libre de enfermedad en consulta	11. Fecha libre de enfermedad (vivos)
	OSH (MHCCR)	TSH (PVE/PVLI/ISS)	TSR (CCR/MHCCR)	OSR (CCR/MHCCR)	OSR-TSH (PVE/PVLI/ISS)	RA (MHCCR/CCR)	RA-TSH (PVE/PVLI/ISS)	Tlo local	Nº MH	Máximo tamaño																								
46113	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	01/10/2006			1	04/12/2006	1	0	0	27	0		01/08/2012	1	0	0	01/10/2006	
356886	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0																	
434824	1	0	0	0	0	1	0	0	0	1	12	1	1	0	0	0	0																	
1132953	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	5	1	0	1	1	0	0																	
1134934	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	6	1	1	0	0	0	0																	
1134465	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	8	1	1	0	0	0	0																	
1144425	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	10	1	1	0	0	0	0																	
198534	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	6	1	1	0	0	0	0																	
690122	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	8	1	1	0	0	0	0																	
356865	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	3	1	1	0	0	0	0																	
397952	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	8	1	1	0	0	0	0																	
602673	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	10	1	1	1	0	1	1	0	03/04/2008		0													
353251	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	6	1	1	1	1	0	0																	
877940	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	0	1	1	0	0	01/10/2008		1	10/12/2008	2	1	0	15	0	01/03/2009	29/10/2009	0	29/10/2009	0		
570020	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	3	1	1	0	0	1	0	0	01/10/2009		0													
600806	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0																	
444444444	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	8	1	1	0	0	0	0																	
1057505	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	7	1	1	0	0	0	0																	
1063942	0	0	1	0	0	0	0	1	2	20	1	10	1	1	0	0	0																	
48949	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	6	1	1	0	1	0	0																	
227013	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	8	1	1	0	0	0	0																	
562960	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	6	1	1	0	1	0	0																	
929745	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	6	1	1	1	1	0	0																	
292495	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2	1	1	0	0	1	0	0	02/07/2010		1	04/08/2010	2	2	0	20	0	01/08/2012	1	0	02/07/2010	0		
121759	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	4	1	1	0	1	1	0	0	01/10/2009		0													
792860	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	8	1	1	0	0	0	0																	
157535	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	5	1	1	1	0	0	0																	
1072837	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	8	1	1	0	0	0	0																	
1087217	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	6	1	1	1	0	0	0																	
1099380	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	10	1	1	0	0	0	0																	
1059534	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	8	1	1	0	0	0	0																	
340262	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	8	0	0	0	1	1	0	0	24/09/2010		0													
1083868	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	6	1	1	1	0	1	0	1	10/03/2010		0													
392949	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	7	1	1	1	1	0	0																	
1071469	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	8	1	1	0	0	0	0																	
963370	0	0	1	0	0	0	0	0	1	2	10	1	1	1	0	0	0																	
8888888	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	6	1	1	0	0	0	0																	
414607	1	0	0	0	0	0	0	1	1	15	1	10	1	0	0	0	1	0	1	23/03/2012		0												
1098817	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	6	1	1	0	0	0	0																	
232301	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	8	1	1	0	0	0	0																	
569141	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	4	1	1	0	1	0	0																	
306105	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	4	1	1	0	1	0	0																	
1146048	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	8	1	1	0	0	0	0																	
10529	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	8	1	0	1	0	0	0																	
589068	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	8	1	1	0	0	0	0																	
604475	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	19/11/2004		0													
1008378	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	8	1	1	0	0	0	0																	
960496	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	8	1	0	1	0	0	0																	
528293	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	6	1	1	0	0	0	0																	
1025278	0	0	1	0	0	0	0	1	1	15	1	8	1	1	0	0	0																	

NHC	VII.- Datos de la resección hepática II:										VIII.- Quimioterapia adyuvante posthepatectomía:						IX.- Datos clínicos de afectación extrahepática:							X.- Datos del seguimiento postoperatorio:										
	1.- MHCCR Metacrónicas			2.- MHCCR Sincrónicas				3.- Tratamiento local adicional			1. OT adyuvante posthepatectomía	2. Nº de ciclos	3. 5-Fu/Fd	4. Oxaliplano	5. Irinotecan	6. Otros	1. Resección sistémica	2. Concomitancia con las MHCCR	3. Localización de las metástasis extrahepáticas/residiva sistémica	4. Fecha del diagnóstico metástasis extrahepáticas/residiva sistémica	5. Meses desde 1ª hepatectomía/ diagnóstico metástasis extrahepáticas/residiva sistémica	6. Resección de las metástasis extrahepáticas/residiva sistémica	7. Fecha resección de las metástasis extrahepáticas/residiva sistémica	1. Complicaciones postoperatorias	2. Radiología intervencional/ Reintervención quirúrgica	3. Mortalidad postoperatoria	4. Estancia media	5. Nueva resección hepática no operada	6. Fecha diagnóstico nueva resección hepática no operada	7. Fecha última consulta	8. Supervivencia	9. Fecha del Exitus	10. Paciente libre de enfermedad en consulta	11. Fecha libre de enfermedad (vivos)
	OSH (MHCCR)	TSH (PVE/PVLI/ISS)	TSR (CCR/MHCCR)	OSR (CCR/MHCCR)	OSR-TSH (PVE/PVLI/ISS)	RA (MHCCR/CCR)	RA-TSH (PVE/PVLI/ISS)	Tlo local	Nº MH	Máximo tamaño																								
30383	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	4	1	1	0	0	0							0	0	0	13	0	01/08/2012	1		1	01/08/2012		
189806	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	8	1	1	0	1	1	0	0	26/10/2011		0		0	0	0	8	0	26/10/2011	01/08/2012	1		0	26/10/2011	
226174	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	8	1	1	0	0	0							0	0	0	6	0	01/08/2012	1		1	01/08/2012		
1128342	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	6	1	1	0	0	0							0	0	0	8	0	01/08/2012	1		0	02/02/2012		
1069512	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	6	1	1	0	0	0							0	0	0	12	0	01/08/2012	1		0	20/05/2009		
887333	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	7	1	1	0	0	0							0	0	0	46	0	01/08/2012	1		1	01/08/2012		
409293	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	18	1	0	1	0	1	0	0	19/06/2008		0		0	0	0	8	1	19/06/2008	20/12/2008	0	20/12/2008	0		
769304	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	6	1	0	1	1	1	0	0	20/11/2010		1	11/08/2011	1	0	0	9	0	01/08/2012	1		0	20/11/2010		
493296	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	8	1	1	0	0	1	0	0	19/12/2008		1	18/02/2009	0	0	0	7	1	01/08/2012	1		0	19/12/2008		
159066	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	8	1	0	0	0	0							2	1	0	15	0	01/08/2012	1		0	05/11/2010		
1055127	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	4	1	1	0	0	0							2	1	0	21	0	01/08/2012	1		1	01/08/2012		
1043309	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	12	1	1	0	0	1	0	1	15/12/2009		0		1	0	0	14	0	17/12/2011	0	17/12/2011	0			
559992	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0							0	0	0	5	0	01/08/2012	1		1	01/08/2012		
1002699	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	4	1	0	0	0	0							0	0	0	7	0	01/08/2012	1		1	01/08/2012		
552960	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	12	1	1	0	0	0							1	0	0	8	0	16/02/2009	23/04/2009	0	23/04/2009	0		
204335	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	6	1	0	0	1	0							0	0	0	10	0	01/08/2012	1		1	01/08/2012		
1095065	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	5	1	1	0	0	0							0	0	0	5	0	01/08/2012	1		1	01/08/2012		
1093641	1	0	0	0	0	0	0	1	2	5	6	1	1	0	0	0							0	0	0	7	0	01/08/2012	1		1	01/08/2012		
927677	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	5	1	1	0	1	0							0	0	0	8	1	02/02/2012	01/08/2012	1		0	04/10/2011	
167889	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	12	1	1	0	0	0							1	0	0	6	0	15/05/2012	0	15/05/2012	0			
1095191	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	6	1	1	0	0	0							1	0	0	22	0	20/05/2012	0	20/05/2012	0			
1081432	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	8	1	1	0	0	0							0	0	0	8	0	01/08/2012	1		1	01/08/2012		
293578	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	5	1	1	0	0	0							1	0	0	12	1	02/01/2012	01/08/2012	1		0	02/01/2012	
24232	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	4	1	1	0	1	0							0	0	0	9	0	01/08/2012	1		1	01/08/2012		
262261	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	6	1	0	1	0	1	0	5	28/03/2008		1	07/05/2008	0	0	0	8	0	01/08/2012	1		0	28/03/2008		
387385	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	04/11/2004		1	30/11/2004	0	0	0	8	0	14/05/2012	0	14/05/2012	0			
476805	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	6	1	1	0	0	0							2	1	0	25	0	01/08/2012	1		1	01/08/2012		
670816	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	2	1	0	0	1	0							0	0	0	8	1	16/05/2005	0	16/05/2005	0			
135919	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0							0	0	0	8	0	12/05/2007	0	12/05/2007	0			
111111111	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	6	1	1	0	0	1	0	5	04/08/2005		1	04/08/2005	1	0	0	15	0	07/06/2006	0	07/06/2006	0			
555555555	1	0	0	0	0	0	0	1	1	36	10	1	1	0	0	1	0	1	04/01/2008		0		0	0	0	19	1	04/01/2008	02/02/2009	0	02/02/2009	0		
1031643	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0							0	0	1	7	0	03/07/2008	0	03/07/2008	0			
329057	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	15	1	1	1	0	0							0	0	0	9	0	01/08/2012	1		1	01/08/2012		
378832	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0							2	0	1	1	0	14/05/2009	0	14/05/2009	0			
818122	0	0	1	0	0	0	0	1	1	16	6	1	0	0	0	0							0	0	0	9	1	27/08/2011	01/08/2012	1		0	27/08/2011	
518145	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	8	1	0	1	1	1	0	0	20/05/2011		0		2	1	0	58	0	01/08/2012	1		0	20/05/2011		
192159	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	17/06/2011		0		0	0	0	8	0	01/08/2012	1		0	17/06/2011		
1060214	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	8	1	1	0	0	0							1	0	0	12	0	01/08/2012	1		1	01/08/2012		
197218	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	6	1	1	0	0	0							0	0	0	8	0	01/08/2012	1		1	01/08/2012		
1125328	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0							2	0	1	5	0	12/10/2010	0	12/10/2010	0			
960505	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	4	1	1	0	0	0							0	0	0	12	0	01/08/2012	1		1	01/08/2012		
1100537	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	6	1	1	0	0	0							0	0	0	8	0	01/08/2012	1		1	01/08/2012		
16547	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	10	1	0	0	1	1	1	0	12/12/2008		0		0	0	0	11	1	26/05/2011	15/03/2012	0	15/03/2012	0		
700618	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	6	1	1	0	0	0							0	0	0	9	0	01/08/2012	1		0	30/08/2011		
1108637	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	6	1	1	0	0	0							0	0	0	12	0	01/08/2012	1		1	01/08/2012		
57641	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	4	1	1	0	1	1	0	5	20/01/2011		1	11/02/2011	0	0	0	8	1	28/03/2011	01/08/2012	1		0	20/01/2011	
1116642	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	6	1	1	0	0	0							0	0	0	12	0	01/08/2012	1		1	01/08/2012		
713680	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	8	1	1	0	0	1	0	0	20/02/2011		1	31/05/2011	0	0	0	9	0	01/08/2012	1		0	20/02/2011		
1115692	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	6	1	1	0	0	0							0	0	0	7	0	01/08/2012	1		1	01/08/2012		
160665	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	9	1	0	1	1	0							0	0	0	8	0	24/06/2011	01/08/2012	1		0	24/06/2011	

NHC	VII.- Datos de la resección hepática II:										VIII.- Quimioterapia adyuvante posthepatectomía:						IX.- Datos clínicos de afectación extrahepática:							X.- Datos del seguimiento postoperatorio:										
	1.- MHCCR Mestacronicas			2.- MHCCR Sincronicas				3.- Tratamiento local adicional			1. OT adyuvante posthepatectomía	2. Nº de ciclos	3. 5 FuFd	4. Oxaliplino	5. Irinotecan	6. Otros	1. Resectiva sistémica	2. Concomitante con las MHCCR	3. Localización de las metástasis extrahepáticas sistémica	4. Fecha del diagnóstico metástasis extrahepáticas sistémica	5. Meses desde 1ª hepatectomía diagnóstica metástasis extrahepáticas	6. Resección de las metástasis extrahepáticas sistémica	7. Fecha resección de las metástasis extrahepáticas sistémica	1. Complicaciones postoperatorias	2. Radiología intervencional/ Reintervención quirúrgica	3. Morbilidad postoperatoria	4. Estancia media	5. Nueva recidiva hepática no operada	6. Fecha diagnóstico nueva recidiva hepática no operada	7. Fecha última consulta	8. Supervivencia	9. Fecha del Exitus	10. Paciente libre de enfermedad en consulta	11. Fecha libre de enfermedad (vivos)
	OSH (MHCCR)	TSH (PVE/PVLI/ISS)	TSR (CCR/MHCCR)	OSR (CCR/MHCCR)	OSR-TSH (PVE/PVLI/ISS)	RA (MHCCR/CCR)	RA-TSH (PVE/PVLI/ISS)	Tto local	Nº MH	Máximo tamaño																								
126960	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0							0	0	0	8	0		01/08/2012	1		1	01/08/2012		
681993	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	6	1	1	0	0	0						0	0	0	8	0		01/08/2012	1		1	01/08/2012		
573988	0	0	0	0	1	0	0	1	1	18	1	8	1	0	0	1	1	0	05/04/2010		1	24/03/2011	2	1	0	18	0		01/08/2012	1		1	01/08/2012	
58541	1	0	0	0	0	0	0	0	0		1	6	1	1	0	1	1	0	04/09/2011		1	21/10/2011	0	0	0	5	0		01/08/2012	1		0	04/09/2011	
222914	0	0	0	1	0	0	0	0	0		1	4	1	1	0	0	0					0	0	0	9	0		01/08/2012	1		0	05/08/2011		
486590	0	0	1	0	0	0	0	0	0		1	8	1	1	0	0	0					0	0	0	8	0		01/08/2012	1		1	01/08/2012		
671465	0	0	1	0	0	0	0	1	2	16	1	8	1	1	0	0	0					0	0	0	13	0		01/08/2012	1		1	01/08/2012		
728529	0	0	1	0	0	0	0	0	0		1	6	1	1	0	0	0					2	0	0	12	0		01/08/2012	1		1	01/08/2012		
33333333	1	0	0	0	0	0	0	0	0		1	8	1	1	0	0	0					0	0	0	12	0		01/08/2012	1		1	01/08/2012		
108445	0	0	0	1	0	0	0	0	0		1	10	1	1	0	0	0					1	0	0	9	0		01/08/2012	1		1	01/08/2012		
593851	0	0	0	1	0	0	0	0	0		1	6	1	1	1	0	0					2	0	0	15	0		01/08/2012	1		1	01/08/2012		
1106585	1	0	0	0	0	0	0	0	0		1	4	1	1	0	0	0					0	0	0	6	0		01/08/2012	1		1	01/08/2012		
1145346	1	0	0	0	0	0	0	0	0		0	0	0	0	0	0	0					0	0	0	9	0		01/08/2012	1		1	01/08/2012		
180707	1	0	0	0	0	0	0	0	0		1	10	1	1	0	0	0					0	0	0	6	0		01/08/2012	1		1	01/08/2012		
624607	0	0	0	1	0	0	0	0	0		1	8	1	1	0	0	0					0	0	0	7	0		01/08/2012	1		1	01/08/2012		
803885	0	0	1	0	0	0	0	0	0		1	12	1	1	0	0	0					0	0	0	8	0		01/08/2012	1		1	01/08/2012		
658702	1	0	0	0	0	0	0	0	0		1	6	1	1	0	0	1	1	0	04/06/2011		1	15/09/2011	0	0	0	6	0		01/08/2012	1		1	01/08/2012
1149847	0	0	0	1	0	0	0	0	0		1	8	1	1	0	0	1	1	0	20/03/2011		1	25/09/2011	2	0	0	26	0		01/08/2012	1		1	01/08/2012
1153801	0	0	0	1	0	0	0	0	0		1	10	1	1	0	0	0					0	0	0	6	0		01/08/2012	1		1	01/08/2012		
41727	0	0	0	1	0	0	0	0	0		1	12	1	1	0	0	0					2	1	0	33	0		01/08/2012	1		1	01/08/2012		
1009305	0	0	1	0	0	0	0	0	0		1	8	1	1	0	0	0					0	0	0	7	0		01/08/2012	1		1	01/08/2012		
573572	0	0	0	0	0	1	0	0	0		1	6	1	1	0	0	0					1	0	0	9	0		01/08/2012	1		1	01/08/2012		
646322	0	0	1	0	0	0	0	0	0		1	9	1	1	0	0	1	1	0	01/08/2012		1	06/03/2012	0	0	0	8	0		01/08/2012	1		1	01/08/2012
1133235	0	0	0	0	0	1	0	0	0		1	8	1	1	0	0	0					2	2	0	25	0		01/08/2012	1		1	01/08/2012		
303106	0	0	0	0	0	1	0	0	0		1	8	1	1	1	1	1	0	04/02/2011		1	01/12/2011	0	0	0	12	0		01/08/2012	1		1	01/08/2012	
165413	0	0	0	0	0	1	0	0	0		0	0	0	0	0	0	0					2	1	1	21	0		11/11/2011	0	11/11/2011	0			
305602	0	0	1	0	0	0	0	0	0		1	6	1	1	0	0	0					0	0	0	13	0		01/08/2012	1		1	01/08/2012		
99999999	1	0	0	0	0	0	0	0	0		1	4	1	1	0	0	0					0	0	0	9	0		01/08/2012	1		1	01/08/2012		
192615	0	0	0	1	0	0	0	0	0		1	6	1	1	0	0	0					0	2	0	21	0		01/08/2012	1		1	01/08/2012		
426360	0	0	1	0	0	0	0	0	0		0	0	0	0	0	0	0					2	0	1	33	0		28/02/2012	0	28/02/2012	0			
279324	0	0	1	0	0	0	0	0	0		1	8	1	1	0	1	0					0	0	0	8	0		01/08/2012	1		1	01/08/2012		
412740	1	0	0	0	0	0	0	0	0		1	6	1	1	0	0	0					0	0	0	6	0		01/08/2012	1		1	01/08/2012		
1030996	0	0	1	0	0	0	0	0	0		0	0	0	0	0	0	0					2	2	1	1	0		07/03/2012	0	07/03/2012	0			
525995	0	0	0	1	0	0	0	0	0													2	1	0	8	0		01/08/2012	1		1	01/08/2012		
1174784	0	0	0	0	0	0	0	1	0													2	1	0	17	0		01/08/2012	1		1	01/08/2012		
1174039	1	0	0	0	0	0	0	0	0													1	0	0	13	0		01/08/2012	1		1	01/08/2012		
1174059	0	0	0	0	1	0	0	0	0													0	0	0	7	0		01/08/2012	1		1	01/08/2012		
310063	0	0	0	0	0	0	1	0	0													0	0	0	7	0		01/08/2012	1		1	01/08/2012		
703281	0	0	1	0	0	0	0	0	0													1	0	0	9	0		01/08/2012	1		1	01/08/2012		
517809	0	0	0	0	0	1	0	0	0													0	0	0	13	0		01/08/2012	1		1	01/08/2012		
105845	0	0	0	1	0	0	0	0	0													0	0	0	10	0		01/08/2012	1		1	01/08/2012		
1175487	1	0	0	0	0	0	0	0	0		0	0	0	0	0	0	0					2	2	1	3	0		12/07/2012	0	12/07/2012	0			
302267	0	0	0	1	0	0	0	0	0													0	0	0	7	0		01/08/2012	1		1	01/08/2012		
1176333	0	0	0	0	0	1	0	0	0													0	0	0	8	0		01/08/2012	1		1	01/08/2012		
1111111	1	0	0	0	0	0	0	0	0		1	8	1	1	0	0	0					0	0	0	9	0		01/08/2012	1		1	01/08/2012		
22222	1	0	0	0	0	0	0	0	0		1	10	1	1	1	0	0					0	0	0	8	0		01/08/2012	1		1	01/08/2012		
33333	1	0	0	0	0	0	0	0	0		1	15	1	1	0	0	0					0	0	0	7	0		01/08/2012	1		1	01/08/2012		
4444444	1	0	0	0	0	0	0	0	0		1	6	1	1	1	0	0					0	0	0	8	0		01/08/2012	1		1	01/08/2012		
5555555	1	0	0	0	0	0	0	0	0		1	8	1	1	1	1	0					0	0	0	6	0		01/08/2012	1		1	01/08/2012		
6666666	1	0	0	0	0	0	0	0	0		1	4	1	1	0	0	0					0	0	0	9	0		01/08/2012	1		1	01/08/2012		

NHC	XI.- Datos histológicos de la enfermedad hepática:															XII.- Datos del análisis inmunohistoquímico:					
	NUMERO BIOPSIA	1. N° metástasis reseccionadas	2. Máximo tamaño de las metástasis	3. Mínimo margen de resección tumoral	4. Resección R0/R1	5. Presencia microsatelitosis	6. Características margen tumoral	7. Grado de diferenciación tumoral	8. Grado Nuclear	9. Número de mitosis/mm.2	10. Necrosis tumoral	11. Fibrosis tumoral	12. Caluidad viable residual tumoral	13. Presencia de pseudocapsula fibrosa	14. Patron crecimiento peritumoral	15. Presencia de casquete tumoral	1. p-53	2. Ki-67	3. Marcadores stem cells membrana		
																			CD133	CD44	CD166
533175	04B0016336	1	79	10	0	0	2	2	4	19	65	10	25	0	0	6	0	1	0	0	0
866331	04B0024746	1	13	22	0	0	2	1	2	0	0	1	99	0	0	0,2	70	40	0	50	90
961084	05B0016676	1	80	0	1	1	1	2	4	12	70	15	15	0	1	3	0	90	0	100	30
922806	04B0013171	1	63	8	0	0	1	2	3	8	65	10	25	0	0	3	85	2	0	0	0
514981	03B0015029	1	25	1	0	0	2	2	3	8	80	1	19	1	1	0,1	80	14	0	75	5
539509	04B0066473	2	15	20	0	0	1	1	2,5	5	0	5	95	0	0	4	0	2	0	0	80
892665	03B0025643	1	38	0	1	0	1	2	4	7	35	1	64	0	1	14	0	1	5	0	0
845133	02B0010972	1	19	20	0	0	2	2	3,5	9	35	1	64	0	0	3	0	15	0	0	0
235263	04B0015678	1	35	3	0	0	1	2	5	8	50	7	43	0	0	7	65	48	0	60	1
656830	03B0010020	3	17	0	1	1	2	3	3,5	32	7	1	92	1	1	6	80	3	0	100	0
837334	04B0026423	5	30	6	0	1	1	2	4	15	20	2	78	0	0	3	5	45	0	30	30
925123	05B0000617	2	12	2	0	1	1	2	3	23	40	40	20	0	0	3,5	0	70	0	0	0
514220	05B0003044	1	38	11	0	1	1	2	4	16	65	15	20	1	0	4	80	26	40	0	0
222863	05B0005941	1	40	0,5	0	0	1	3	6	19	40	15	45	0	0	7	100	40	0	0	0
467253	05B0006591	1	30	7	0	0	2	1	3	45	80	1	19	1	1	1	0	17	0	0	0
402800	05B0008298	3	20	5	0	0	2	2	3,5	7	60	3	37	0	1	3	0	70	0	80	0
956767	05B0015281	5	55	1	0	0	2	2	4	45	55	20	25	0	1	2	50	1	0	0	5
130426	05B0016117	4	16	8	0	0	2	2	3	28	20	1	79	0	1	2,5	0	1	70	0	0
422163	05B0018753	1	25	3	0	0	2	1	3	14	1	1	59	0	0	2,5	0	70	0	65	80
176953	05B0019116	1	13	2	0	0	1	2	4	24	10	60	30	0	0	2	80	80	5	0	3
950544	05B0019491	3	25	0	1	0	1	2	4	12	35	12	53	0	1	2,5	0	60	0	40	50
7558	04B0001951	4	13	8	0	0	2	1	4	2	90	1	9	1	0	0,5	0	2	0		60
449437	05B0009163	3	67	7	0	1	2	2	3	16	20	2	78	1	0	5	85	10	0	0	0
526838	05B0016298	2	5,5	4	0	0	1	2	3	4	10	20	70	0	0	5	95	70	0	0	
696634	05B0010116	4	31	0,5	0	0	1	2	3,5	6	10	60	30	0	1	0,5	0	10	0	0	0
955976	05B0012689	1	50	1	0	0	1	1	2,5	9	30	10	60	0	0	3	0	25	0	65	0
961628	05B0016298	4	35	0	0	1	1	2	2,5	11	25	1	74	0	1	2					0
919476	05B0001125	3	22	11	0	0	1	2	4	6	45	20	35	0	1	5	80	35	0	10	0
120745	05B0011466	5	50	1	0	0	1	2	3	11	45	20	35	0	0	7	5	70	0	60	0
162540	05B0013338	1	35	15	0	0	1	2	4	13	90	1	9	0	0	0,9	60	60	0	0	0
577489	06B0000570	10	25	0	1	0	2	2	4	12	55	1	44	0	1	0,5	90	62	0	0	0
875343	06B0002051	1	35	28	0	0	1	2	4	12	92	1	7	0	0	1	90	85	10	60	0
979196	06B0002679	3	40	0	1	1	1	2	3	4	50	15	35	0	0	4	0	65	5	65	0
52156	06B0003176	2	38	22	0	0	1	2	2,5	6	0	12	88	0	1	4					
511570	06B0004057	2	40	15	0	0	1	2	4	9	30	20	50	0	1		0	3	0	60	0
857339	06B0007495	1	50	3	0	0	2	2	4	10	40	40	20	0	1	10					
471225	06B0008833	1	21	13	0	0	2	1	2,5	6	30	5	65	1	0	3	70	55	10	80	0
14631	06B0009242	6	30	0	0	0	1	2	4,5	21	30	20	50	0	0	4	0	22	0	0	0
358947	06B0009586	3	40	10	0	0	1	2	5	15	15	10	75	0	0	10	100	25	0	0	95
557287	06B0010120	1	50	15	0	0	1	2	3,5	10	60	2	38	0	1	4	85	80	0	0	0
975935	06B0010502	2	23	1	0	0	1	3	5	21	30	40	30	0	0	4,5	0	50	35	0	0
357860	06B0011181	1	28	5	0	0	1	3	3,5	8	45	30	25	0	0	1,5	70	70	5	90	0
645708	06B0011533	3	80	0	1	0	1	2	5	11	35	15	50	0	0	7	65	60	0	0	0
998236	06B0013569	1	18	16	0	0	2	1	2,5	5	8	10	82	0	1	2	5	1	25	90	0
1002951	06B0016163	2	50	20	0	0	1	2	4	6	65	1	34	0	0	1	80	80	0	0	0
878519	06B0017022	1	18	2	0	0	2	1	3	24	70	1	29	0	1	2	0	85	0	100	90
614886	06B0017465	1	60	3	0	0	1	3	3,5	20	35	15	50	0	1	8	50	50	0	100	15
98401	06B0015974	1	70	11	0	1	1	2	5	11	25	60	15	1	0	4	5	40	0	20	0
496274	06B0017697	1	90	0	1	0	1	2	3	9	90	1	9	0	1	0,4	5	50	90	60	0
1004620	06B0018112	1	26	40	0	0	2	2	3,25	22	20	1	79	0	0	5	85	45	0	90	30
327566	06B0006856	3	20	10	0	0	1	2	4	15	25	25	50	0			90	40	0	40	
1006667	06B0018908	1	60	15	0	0	1	2	3	60	60	1	39	0	1	0,5	0	100	0	100	80
998962	06B0019066	1	8	8	0	0	1	2	3	1	0	10	90	0			20	1	70	0	35
725171	06B0008242	4	10	0,5	0	0	1	2	4	17	40	5	55	0	0	0,5	15	80	70	80	100
935312	06B0005917	1	27	1	0	0	1	2	2,5	9	75	2	23	0	1	1	7	45	65	8	0
992565	06B0010866	1	40	0,5	0	1	2	2	3	5	20	15	65	1	0	1,5	65	10	0	15	0
981030	06B0003643	2	47	0,2	0	1	1	1	3	6	30	8	62	0	1	5	75	1	0	0	0
893503	06B0005015	3	55	0	0	0	1	2	3	7	15	35	50	0	0	7	80	30	30	0	0
453356	06B0005487	1	20	15	0	0	2	1	3	6	25	5	70	1	1	3	80	90	0	85	0
52404	06B0008566	7	22	15	0	0	2	2	3	4	40	15	45	1	0	6	100	1	0	0	0
991958	06B0009985	7	45	0	1	0	2	2	4	9	5	5	90	0	0	10	90	40	10	10	0
335264	07B0000466	2	23	1	0	1	1	2	4	7	20	65	15	0	0	1	65	4	70	70	0
1007749	07B0000942	1	20	20	0	0	2	2	3,5	4	70	1	29	1	1	1	0	88	0	30	0
475579	07B0001591	1	15	1	0	0	2	3	3	5	10	15	75	0	0	2					
904108	07B0002150	3	14	10	0	0	2	1	2,5	1	5	90	5	0	1	0	3	65	60	70	
949224	07B0002951	8	40	0	1	0	1	2	4	20	35	7	58	0	0	3,5	70	78	75	80	0
1011998	07B0002479	9	40	0	1	0	1	2	2,5	8	0	10	90	0	0	3	5	90	70	70	0
1013060	07B0003274	1	25	50	0	0	2	2	2,5	4	1	1	98	1	1	0,2	60	70	40	100	0
189220	07B0003721	3	20	6	0	0	2	2	3,5	25	15	1	84	0	1	5	65	60	80	80	0
749617	07B0003957	1	65	1	0	0	2	3	4	6	60	5	35	0	0	4	95	75	5	85	10
1007044	07B0004060	6	23	8	0	0	2	3	4	18	45	50	5	0	1	0,5		10	0		
139404	07B0004465	1	20	3	0	0	2	1	2,5	10	15	15	70	0	0	4	80	40	0	50	0
434945	07B0006651	2	6	10	0	0	1	2	4	27	20	15	65	0	0	1	70	90	10	0	
243468	07B0005914	4	6	0	1	0	1	2	3	12	20	1	79	0	0	4	90	80	0	0	3
590597	07B0010737	3	40	0,5	0	1	1	2	3	6	35	10	55	0	1	4	80	70			

NHC	XI.- Datos histológicos de la enfermedad hepática:															XII.- Datos del análisis inmunohistoquímico:						
	NUMERO BIOPSIA	1. N° metástasis reseccionadas	2. Máximo tamaño de las metástasis	3. Mínimo margen de resección tumoral	4. Resección R0/R1	5. Presencia microsatelitos	6. Características margen tumoral	7. Grado de diferenciación tumoral	8. Grado Nuclear	9. Número de mitosis/mm.2	10. Necrosis tumoral	11. Fibrosis tumoral	12. Calidad viable residual tumoral	13. Presencia de pseudocapsula fibrosa	14. Patron crecimiento peritumoral	15. Presencia de casquete tumoral	3. Marcadores stem cells membrana					
																	1. p-53	2. Ki-67	CD133	CD44	CD166	
867508	07B0011122	5	11	11	0	0	2	2	4	8	95	1	4	0	0	0		75	0	0	40	
916550	07B0011221	1	30	15	0	0	2	1	2.5	4	30	1	69	0	0	5	10	75	65	90	100	
1000720	07B0011739	1	70	0	1	0	1	1	2.5	12	80	15	5	0	1	0.5	60	75	30	20		
854497	07B0011821	1	18	65	0	0	1	2	2	12	10	2	88	0	0	3.5	0	27	35	100		
124605	07B0013924	2	37	12	0	0	2	2	4	17	60	10	30	0	0	2				0		
1026317	07B0016296	3	9	6	0	0	2	2	3.5	11	100	0	0	0	1	0				0		
1035294	07B0017143	1	30	12	0	0	1	2	4	35	65	15	20	0	1	1						
336645	07B0017199	1	25	10	0	0	1	2	3.5	20	10	1	89	0	1	2.2	90	90	5	90		
1004629	07B0018233	2	25	3	0	0	1	2	3	34	20	3	77	0	0	2	90	13	85	35	10	
1034683	07B0019249	1	96	17	0	0	2	1	2.5	4	60	20	20	0	0	4	85	5	40	0	0	
554869	07B002230	1	70	0	1	0	1	2	2	11	0	1	99	0	1	0.2				0	10	
139901	07B0018373	5	35	2	0	1	1	1	3	1	85	10	5	0	0	0.8			0			
251018	08B0005569	3	23	2	0	0	2	1	4	8	15	15	70	0	1	1.5	0	85	0	100	60	
251222	08B0002928	1	40	4	0	0	2	2	4	41	35	5	60	0	0	2.5	90	70	20	0	0	
57059	08B0008106	2	15	40	0	0	1	2	3	10	10	20	30	0	1	1	60	22	0	65	90	
475103	08B0001425	1	25	10	0	0	2	1	2.25	4	60	5	35	0	0	1	0	50	0			
696634	08B0002133	1	40	0	1	1	1	1	3	24	25	15	60	0	0	1.5	100	100	0	90	20	
638036	08B0010042	1	30	23	0	0	2	3	3	16	20	30	50	1	1	2	7	85	0	0	0	
367031	08B00011477	4	20	0	1	0	2	2	2	8	60	5	35	0	0	1						
1006559	08B0005774	1	30	0	1	0	2	1	3.5	5	30	10	60	0	0	2			27	0	0	0
1047039	08B0006423	2	70	0	1	0	2	2	4	8	25	5	70	0	0	4.5	60	50	0	0	15	
102444	08B0001813	1	33	1	0	0	2	2	3.5	10	40	1	59	0	1	1.5	40	45	80	80	0	
418607	08B0005154	1	14	0.5	1	1	1	2	2.7	7	15	10	75	0	0	1	10	70	25	5	0	
1041661	08B0001515	1	20	25	0	0	2	2	3	4	60	5	35	1	0	0.8	45	90	0	80	50	
46113	08B0016691	1	30	15	0	0	2	1	0	1	20	65	15	0	1	0.6						
356886	08B0022915	3	40	10	0	0	2	2	3	3	5	30	65	0	0	20						
434824	08B0025082	1	70	1	0	0	2	2	4	12	75	5	25	0	0	5						
1132953	201-11	4	15	0	1	1	1	2	4.5	24	80	0	20	0	0	3						
397952	08B0010574	4	15	15	0	0	1	1	2.5	16	0	1	99	0	1	0.1						
602673	08B0017001	4	40	5	0	0	2	2	4	2	20	80	0	1	1	1.5						
353251	08B0012778	1	100	0	1	0	1	1	3	1	25	5	70	0	0	2						
877940	08B0012087	2	25	0	1	0	1	2	2.5	1	10	50	40	0	1	0.2						
570020	08B0019885	6	24	0	1	0	2	2	3.5	12	45	1	54	0	0	4						
600806	08B0012514	1	19	16	0	0	2	2	2.5	5	65	15	20	0	1	1						
367031	08B0011477	4	20	0	1	0	2	1	4	8	70	1	29	0	0	0.1						
1057505	08B0013138	1	35	0	1	0	2	1	3	10	80	5	15	1	1	0.4						
1063942	8B0017526/1747	4	45	0	1	1	1	3	4	16	60	5	35	0	0	2						
48949	09B005664	2	45	17	0	0	1	3	2.5	4	80	10	10	0	0	3						
227013	09B0013221	2	20	15	0	0	2	2	4	14	60	1	39	1	0	3.5						
562960	09B0017073	1	22	0.5	0	0	1	1	2.5	1	10	85	5	0	1	0.1						
929745	09B00468	1	18	23	0	0	1	1	3	1	65	15	20	0	1	2						
292495	09B004595	1	50	11	0	0	2	2	4	15	60	5	35	0	0	2						
121759	09B007823	2	45	3	0	0	2	3	4	1	5	90	5	0	1	0.1						
792860	09B002841	3	20	12	0	0	1	2	3	19	15	30	55	0	0	2						
157535	09B0019229	4	18	6	0	0	2	2	2.5	2	85	10	5	1	1	0.1						
1072837	09B001701	1	40	24	0	1	1	3	4	14	40	1	59	0	0	4						
1087217	09B0012022	2	22	3	0	0	2	2	3.5	16	70	1	29	0	0	2						
1099380	09B0020939	6	10	2	0	0	1	1	2.5	5	85	10	5	0	1	1						
1059534	09B0015535	15	60	4	0	1	1	2	4	11	30	4	66	0	0	1						
340262	09B004133	3	35	37	0	0	1	2	4.5	20	10	15	75	0	0	5						
1083868	09B0013438	4	12	15	0	0	2	3	3	20	10	5	85	0	0	2						
392949	09B0011646	2	23	10	0	0	1	2	3	24	80	1	19	0	0	4.5						
1071469	09B00572	5	50	5	0	0	1	2	3.5	6	65	5	30	0	0	5						
963370	10B00193	6	18	11	0	0	1	2	7	1	3	35	62	0	1	2						
414607	6539-10	3	6	4	0	0	1	1	2	2	0	70	30	0	0	1						
1098817	10B00479	1	15	7	0	1	1	2	3	10	40	20	40	0	1	0.5						
232301	10B003829	1	25	15	0	0	1	2	4	13	65	10	25	0	0	2.5						
10529	B25581	3	45	0	0	0	2	2	3.5	5	25	35	40	0	1	6						
589068	B24080	1	70	7	0	0	2	2	2.5	4	90	2	8	0	1	1						
604475	B15751	2	22	0	0	0	2	2	3.5	8	40	0	60	1	1	5						
1008378	17913-07	1	30	3.5	0	0	2	3	5	20	40	2	58	0	0	7						
960496	6633-06																					
528293																						
1069512	20528/08	4	35	9	0	1	1	2	3.5	15	70	0	30	0	0	3						
409293	7580/08	5	17	0	0	0	2	1	2	4	15	0	85	0	0	3						
769304	10548/11	1	15	20	0	0	2	2	3	1	70	20	10	1	1	0.3						
493296	4189/08	1	26	11	0	0	1	2	3.5	47	75	5	20	0	1	1.3						
159066	8042/08	1	13	13	0	0	2	1	3.5	1	55	20	25	1	1	1.5						
1055127	11569/08	2	50	2	0	0	1	3	4	2.4	15	40	45	0	1	6						
1043309	2547/08	1	60	0	0	0	1	2	3.5	30	5	15	80	0	0	3						
559992																						
1002699	17084/06	2	28	0	0	0	2			0	0	100	0	1	1	0						
552960	9661/06	1	30		0	0	2	2	2.5	2	55	15	30	1	1	1						
204335	17813/09	1	165	2	0	0	2	2	3	10	95	2	3	1	1	0.5						
1095065	19260/09	1	20	27	0	0	1	2	3.5	6	45	5	50	0	1	2						

ANEXO II

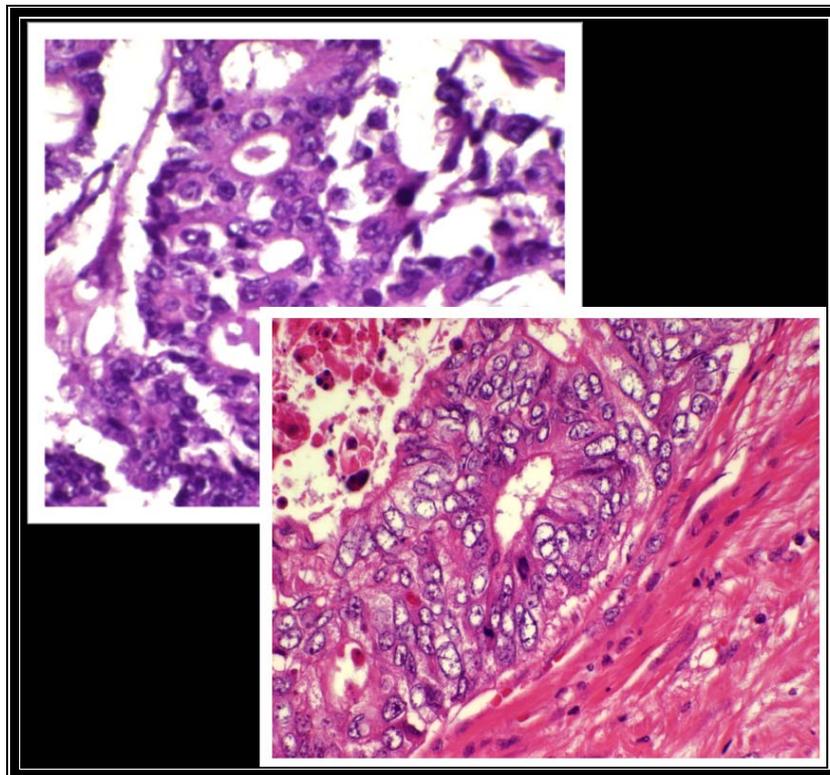
ANEXO FOTOGRAFICO

FOTOGRAFÍA 23.- Estudio Anatomopatológico Macroscópico: Corte longitudinal de pieza macroscópica tumoral de metástasis hepática de origen colorrectal.



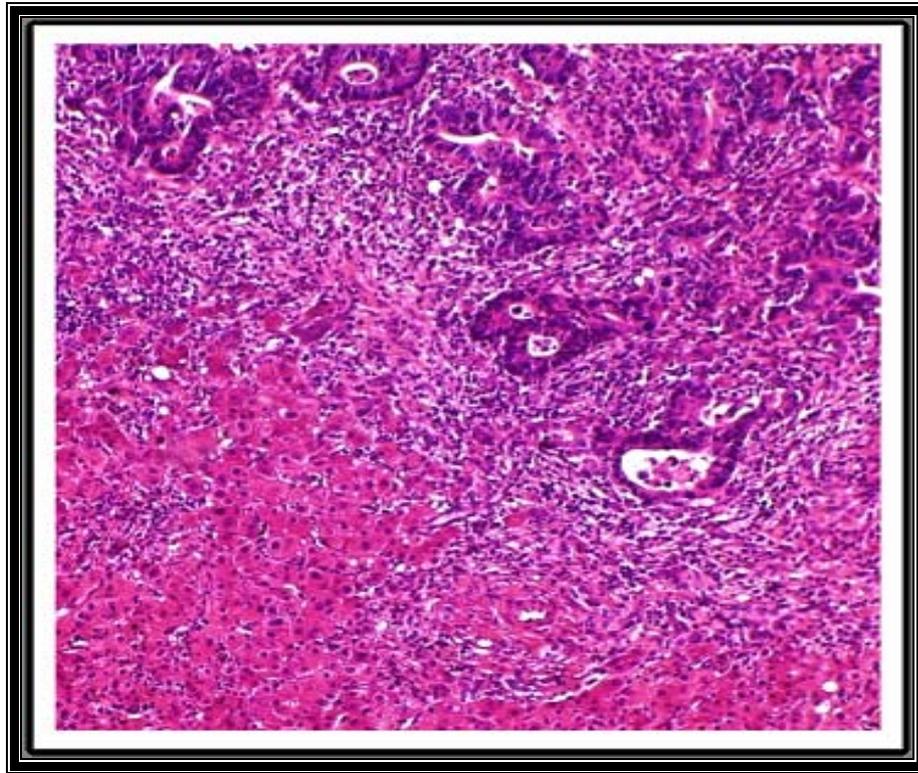
Fuente: Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. España.

FOTOGRAFÍA 25.- Estudio Anatomopatológico Microscópico Histológico: Adenocarcinoma convencional medianamente diferenciado, con detalle de una glándula con mitosis.



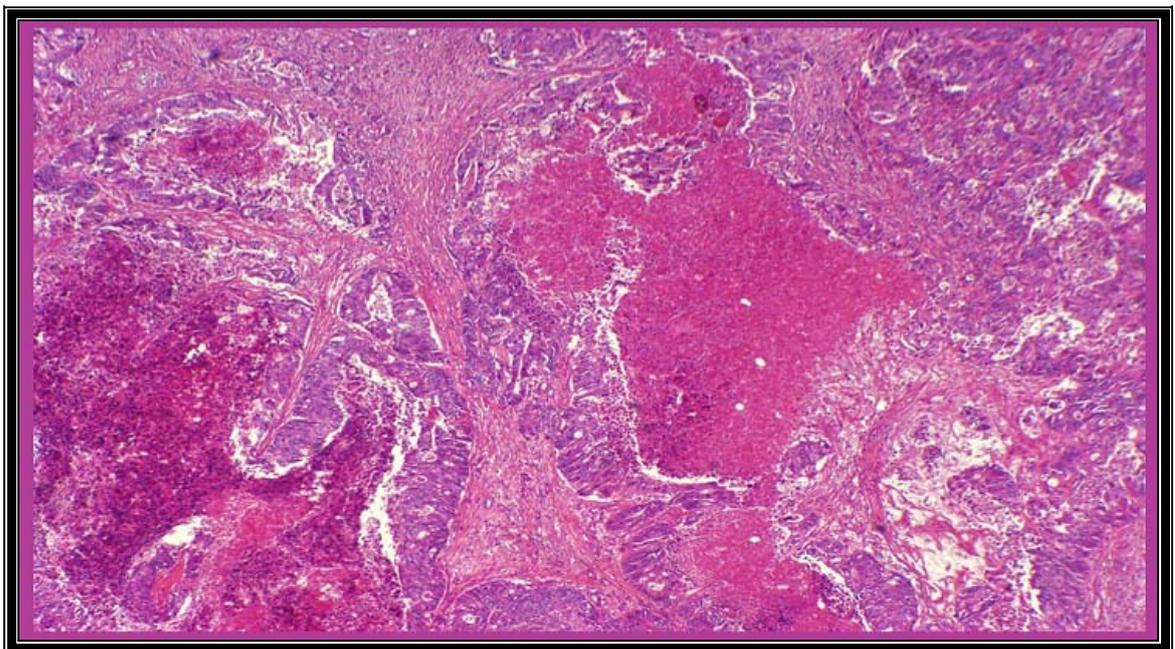
Fuente: Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. España.

FOTOGRAFÍA 26.- Estudio Anatomopatológico Microscópico Histológico: Borde de avance de un adenocarcinoma.



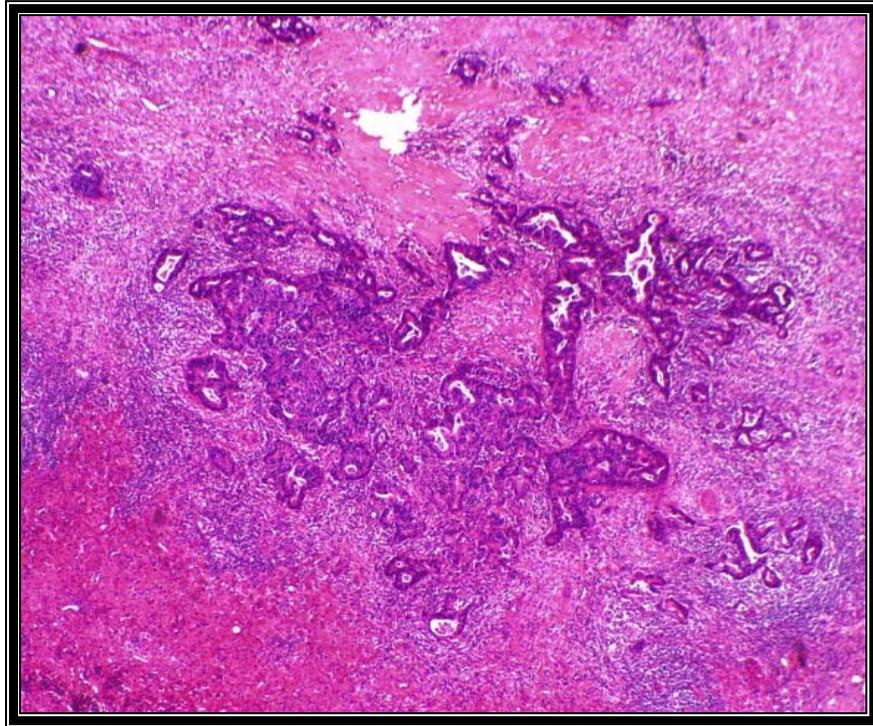
Fuente: Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. España.

FOTOGRAFÍA 30.- Estudio Anatomopatológico Microscópico Histológico: Imagen de la presencia de necrosis tumoral en el seno de un adenocarcinoma tras QT.



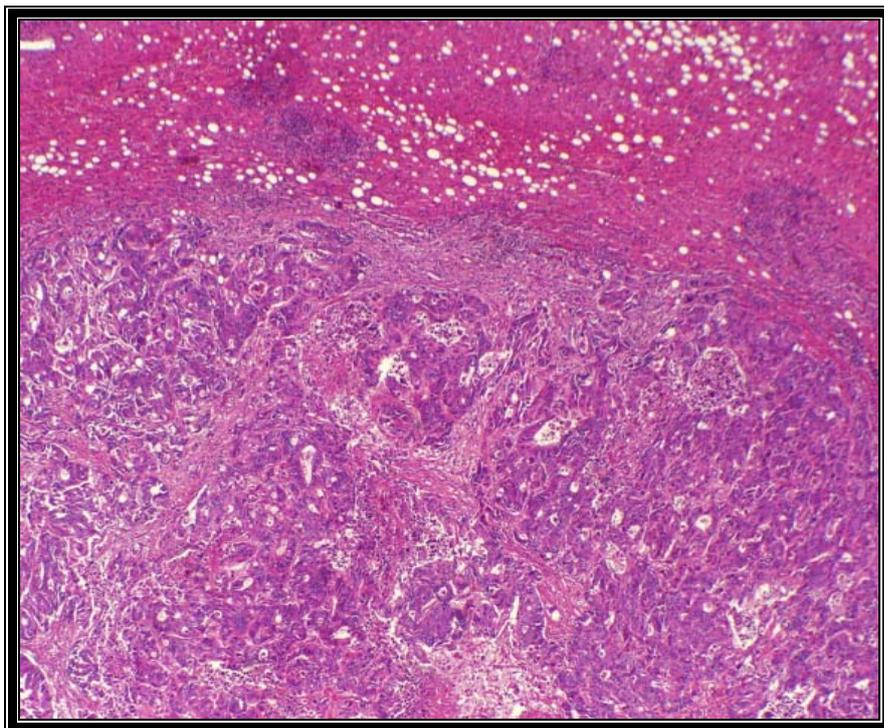
Fuente: Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. España.

FOTOGRAFÍA 27.- Estudio Anatomopatológico Microscópico Histológico: Borde de crecimiento de un adenocarcinoma con crecimiento de patrón infiltrante.



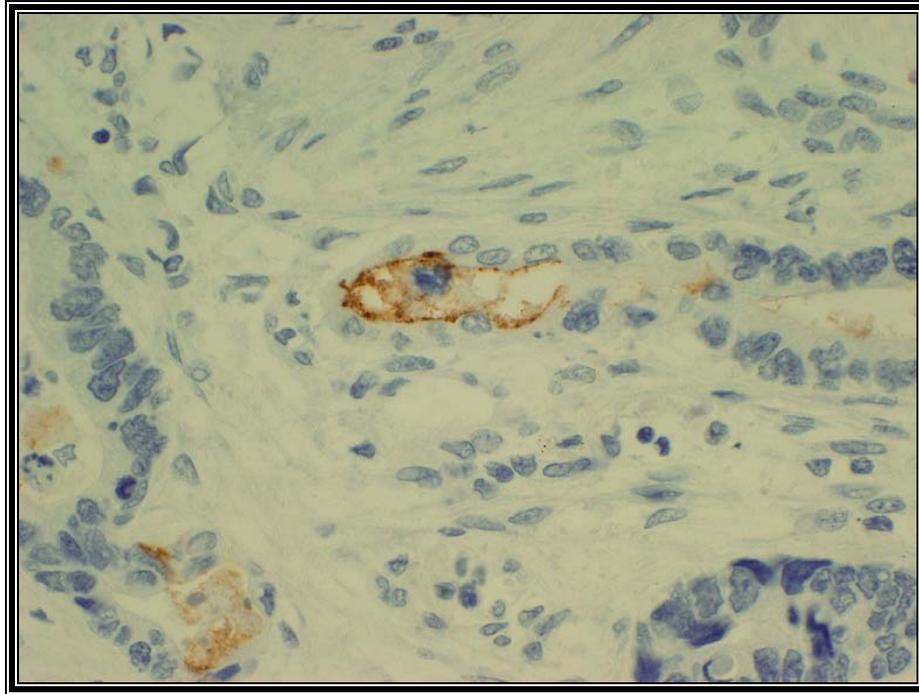
Fuente: Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. España.

FOTOGRAFÍA 28.- Estudio Anatomopatológico Microscópico Histológico: Borde de crecimiento de un adenocarcinoma de patrón expansivo.



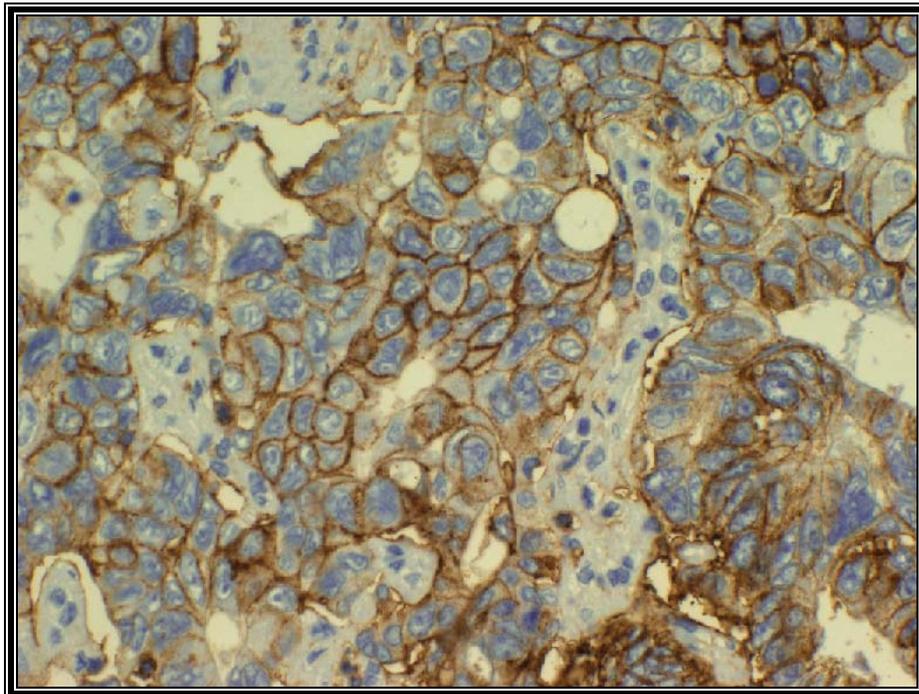
Fuente: Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. España.

FOTOGRAFÍA 28.- Estudio Anatomopatológico Inmunohistoquímico: Tinción de membrana positiva en la mayoría de las células del adenocarcinoma metastásico para el marcador stem cell CD133, SC-130127, CD133 (32AT1672). Santa Cruz Biotechnology®, Inc (aumento x100).



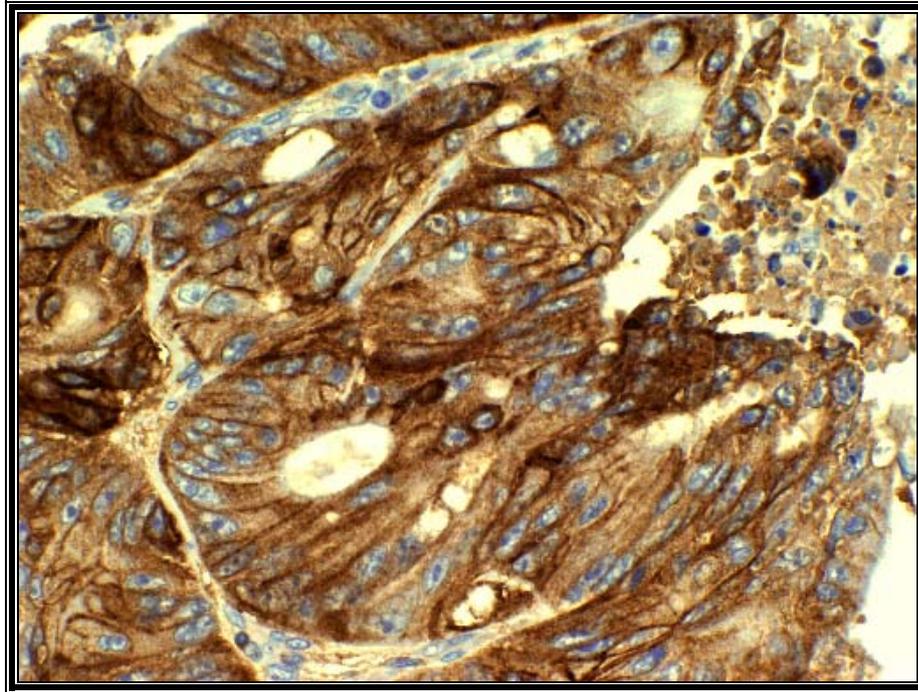
Fuente: Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. España.

FOTOGRAFÍA 28.- Estudio Anatomopatológico Inmunohistoquímico: Tinción de membrana positiva en la mayoría de las células del adenocarcinoma metastásico para el marcador stem cell CD44, EpCAM^{high}-CD44⁺. Santa Cruz Biotechnology®, Inc (aumento x400).



Fuente: Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. España.

Fig. 6 Estudio Anatomopatológico Inmunohistoquímico: Tinción de membrana positiva en la mayoría de las células del adenocarcinoma metastásico para el marcador stem cell CD166, 35264, CD166 LYO 1ml. EpCAM^{high}-CD166⁺. Menarini Diagnostics[®] (aumento x40).



Fuente: Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. España.

FOTOGRAFÍA 31.- Estudio Anatomopatológico Inmunohistoquímico: Tinción de membrana positiva en la mayoría de las células del adenocarcinoma metastásico para el marcador stem cell EpCAM-HIGH® CD166 (aumento x40).

