

José Luis Moya Andía

Estudio de las características  
clínico-patológicas y de los  
resultados a corto y largo plazo en  
los pacientes con edad avanzada  
intervenidos de metástasis  
hepáticas de adenocarcinoma  
colorrectal en una unidad  
especializada

Departamento  
Cirugía, Ginecología y Obstetricia

Director/es  
Borrego Estella, Vicente  
Serrablo Requejo, Alejandro

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

Tesis Doctoral

ESTUDIO DE LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-  
PATOLÓGICAS Y DE LOS RESULTADOS A CORTO  
Y LARGO PLAZO EN LOS PACIENTES CON EDAD  
AVANZADA INTERVENIDOS DE METÁSTASIS  
HEPÁTICAS DE ADENOCARCINOMA  
COLORRECTAL EN UNA UNIDAD ESPECIALIZADA

Autor

José Luis Moya Andía

Director/es

Borrego Estella, Vicente  
Serrablo Requejo, Alejandro

**UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA**

Cirugía, Ginecología y Obstetricia

2014



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



**TESIS DOCTORAL**

**“ESTUDIO DE LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-PATOLÓGICAS  
Y DE LOS RESULTADOS A CORTO Y LARGO PLAZO  
EN LOS PACIENTES CON EDAD AVANZADA INTERVENIDOS DE  
METÁSTASIS HEPÁTICAS DE ADENOCARCINOMA COLORRECTAL  
EN UNA UNIDAD ESPECIALIZADA”**

**JOSÉ LUIS MOYA ANDÍA**

*Zaragoza, 2014*

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 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: “Estudio de las características clínico-patológicas y de los resultados a corto y largo plazo en los pacientes con edad avanzada intervenidos de metástasis hepáticas de adenocarcinoma colorrectal en una unidad especializada” de D. José Luis Moya Andía, 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 veintidós de Noviembre de dos mil trece.

Fdo. Prof. Dr. D. Vicente M. Borrego Estella

Director de la Tesis Doctoral

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: “Estudio de las características clínico-patológicas y de los resultados a corto y largo plazo en los pacientes con edad avanzada intervenidos de metástasis hepáticas de adenocarcinoma colorrectal en una unidad especializada” de D. José Luis Moya Andía, 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 veintidós de Noviembre de dos mil trece.

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

*A mi madre que, desde el cielo,  
me cuida cada día*

Al Dr. D. Vicente Manuel Borrego Estella, director de esta Tesis Doctoral, por mostrarme la pasión por la cirugía, por estar siempre dispuesto a enseñar, por comprender y corregir mis errores, por ser un buen compañero sin esperar nada a cambio, por enseñarme a trabajar en equipo. Mi más profundo agradecimiento por estar continuamente preocupado e implicado en mi formación.

Al Dr. D Alejandro Serrablo Requejo, director de esta Tesis Doctoral, por su gran dedicación a la cirugía hepática, por transmitirme la pasión por el estudio, por aconsejarme cuando más lo necesitaba, por recordarme diariamente que sin sacrificio no se consiguen los objetivos.

A la Dra. Dña. Irene Molinos Arruebo, por su amistad y gran ayuda en la realización de esta Tesis Doctoral. Gracias por tu tiempo, esfuerzo y dedicación desinteresada.

Al Dr. D. Luis Ligorred Padilla, por enseñarme que los pilares básicos de un buen cirujano son la humildad y la generosidad.

Al Dr. D. Gabriel Inaraja Pérez, por su amistad, su inestimable ayuda y su generosidad compartiendo sus conocimientos para la obtención de los resultados estadísticos de esta Tesis Doctoral.

A Pablo Alonso Talón por su disposición y enorme colaboración, sin la cuál no hubiera sido posible la realización de esta Tesis Doctoral.

A mi padre, por su esfuerzo y apoyo diario, silencioso e incondicional.

A mi mujer Noelia, por su dedicación sin condiciones para conseguir mi sueño. Sin ti no lo hubiera conseguido.

A mis hijos María y Javier, por enseñarme que una sonrisa y un abrazo es la solución a todos los problemas.

A Juan José, María Ángeles y Fátima, por aceptarme y cuidarme como un miembro más de vuestra familia.

Al Padre Esteban, por estar siempre dispuesto a ayudarme, a pesar de la distancia, y recordarme lo importante de la vida.

A José Luis, Antonio, Marisa y Miren por enseñarme a dar mis primeros pasos en la medicina y que nosotros estamos para el paciente y no el paciente para nosotros.

A mis compañeros de residencia, Sef, Paula, Issa, María, Teresa, Jorge, Valentina, Begoña, Maite y Nikole, por su comprensión y apoyo en todo momento.

A mis amigos Luis, Manolo, Sergio, María, Estela, Miguel y Francisco por estar siempre a mi lado en los momentos más difíciles.

A todos los pacientes y familiares del Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza, sin los que no hubiera sido posible la realización de esta Tesis Doctoral.

# ÍNDICE

<b>ÍNDICE</b>	<b>1</b>
<b>CAPÍTULO I.- INTRODUCCIÓN</b>	<b>4</b>
<b>I.1.-ENVEJECIMIENTO Y SANIDAD EN ESPAÑA</b>	<b>7</b>
I.1.1.- EL IMPACTO DEMOGRÁFICO DEL ENVEJECIMIENTO	7
I.1.1.1.- Radiografía del envejecimiento	15
I.1.1.2.- La geografía del envejecimiento en España	18
I.1.1.3.- Proyección demográfica	20
I.1.2.- EL IMPACTO DEL ENVEJECIMIENTO EN EL SISTEMA SANITARIO	20
I.1.2.1.- Variables del gasto sanitario	20
I.1.2.2.- Relación entre gasto sanitario y envejecimiento	26
<b>I.2.- METÁSTASIS HEPÁTICAS DE CANCER COLORRECTAL</b>	<b>34</b>
I.2.1.- SITUACIÓN ACTUAL Y EPIDEMIOLOGÍA	34
I.2.2.- CRITERIOS “CLÁSICOS” Y “AMPLIADOS” DE INDICACIÓN QUIRÚRGICA	40
I.2.2.1.- Respecto al número de las MH	42
I.2.2.2.- Respecto al tamaño de las MH	42
I.2.2.3.- Respecto a la localización bilobar y sincrónica de las MH	42
I.2.2.4.- Respecto a la presencia de enfermedad extrahepática (EHD)	43
I.2.2.5.- Respecto al margen de resección	43
I.2.2.6.- Respecto a la edad del paciente	44
<b>CAPÍTULO II.- OBJETIVOS</b>	<b>55</b>
<b>CAPÍTULO III.- MATERIAL Y MÉTODOS</b>	<b>57</b>
<b>III.1.- MATERIAL</b>	<b>58</b>
<b>III.2.- METODOLOGÍA</b>	<b>60</b>
III.2.1.- METODOLOGÍA CLÍNICA	60
III.2.1.1.- Estudio preoperatorio	60
III.2.1.2.- Técnica quirúrgica	63
III.2.1.3.- Técnica anestésica	64
III.2.1.4.- Seguimiento postoperatorio	65
III.2.2.- METODOLOGÍA ESTADÍSTICA	66
III.2.2.1.- Parámetros analizados. Codificación de datos	66
III.2.2.2.- Protocolo estadístico	66
III.2.2.3.- Programa estadístico	72
III.2.2.4.- Estudio estadístico	72
III.2.3.- METODOLOGÍA INFORMÁTICA	77
III.2.3.1.- Hardware	77
III.2.3.2.- Software	77

<b>CAPÍTULO IV.- RESULTADOS</b>	<b>78</b>
<b>IV.1.- CURVAS DE SUPERVIVENCIA O DE KAPLAN-MEIER EN LA COHORTE DE PACIENTES CON EDAD AVANZADA</b>	<b>79</b>
<b>IV.2.- ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA E INFERENCIAL (Variables comparadas según la cohorte de edad)</b>	<b>80</b>
IV.2.1.- FACTORES DEPENDIENTES DEL PACIENTE Y DEL CCR.	80
IV.2.2.- FACTORES DEPENDIENTES DE LAS MH, DE LA AFECTACIÓN EXTRAHEPÁTICA Y DEL SEGUIMIENTO.	81
IV.2.3.- FACTORES DEPENDIENTES DE LA RESECCIÓN HEPÁTICA.	82
<b>IV.3.- ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA E INFERENCIAL (Variables comparadas según la morbilidad y la mortalidad en la cohorte de pacientes con edad avanzada)</b>	<b>83</b>
IV.3.1.- FACTORES DEPENDIENTES DEL PACIENTE, DE LAS MH Y DE LA RESECCIÓN HEPÁTICA (morbilidad).	83
IV.3.2.- FACTORES DEPENDIENTES DEL PACIENTE, DE LAS MH Y DE LA RESECCIÓN HEPÁTICA (mortalidad).	84
<b>IV.4.- ANÁLISIS UNIVARIANTE Y MULTIVARIANTE (Modelo de regresión de Cox) POR FACTORES EN LA COHORTE DE PACIENTES CON EDAD AVANZADA (n=81)</b>	<b>85</b>
IV.4.1.- FACTORES DEPENDIENTES DEL PACIENTE Y DEL CCR.	85
IV.4.2.- FACTORES DEPENDIENTES DE LAS MH.	86
IV.4.3.- FACTORES DEPENDIENTES DE LA RESECCIÓN HEPÁTICA.	87
IV.4.4.- FACTORES DEPENDIENTES DE LA AFECTACIÓN EXTRAHEPÁTICA Y DEL SEGUIMIENTO.	88
<b>CAPÍTULO V.- DISCUSIÓN</b>	<b>89</b>
<b>V.1.- SOBRE EL MATERIAL Y EL MÉTODO EMPLEADO</b>	<b>90</b>
<b>V.2.- SOBRE LOS RESULTADOS</b>	<b>98</b>
V.2.1.- RESULTADOS A CORTO PLAZO (morbilidad y mortalidad postoperatorias)	98
V.2.2.- RESULTADOS A LARGO PLAZO (supervivencia y recurrencia de la enfermedad)	112
<b>CAPÍTULO VI.- CONCLUSIONES</b>	<b>123</b>
<b>CAPÍTULO VII.- BIBLIOGRAFÍA</b>	<b>125</b>

# **I. INTRODUCCIÓN**

En los años 60 Woodington y Wauhg<sup>1</sup>, 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%<sup>2-48</sup>. En la actualidad, existe suficiente experiencia como para considerar la resección hepática el tratamiento de elección o gold standard, ya que tiene la capacidad de aumentar la supervivencia a largo plazo en pacientes con MHCCR e incluso conseguir su curación<sup>49-67</sup>.

Actualmente, se valora el impacto que tienen la especialización y la centralización de algunas patologías, entre ellas la cirugía hepática, en determinados centros<sup>67</sup>. 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 mortalidad <5% y morbilidad <20% en centros con gran casuística como es el nuestro<sup>29, 43, 49-55</sup>.

Son varios los factores que han contribuido a la mejora de estos resultados<sup>43, 51, 54, 55, 58-61, 63, 65, 66, 68</sup>: 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 reseables a los pacientes con lesiones inicialmente irresecables<sup>28, 50, 55, 58-60, 68</sup>. Sólo un equipo multidisciplinar<sup>16, 28, 50, 51, 53, 54, 57, 60, 69</sup> descartará la reseabilidad 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.

La esperanza de vida se ha incrementado en los últimos años y actualmente es de 76 años para los hombres y 80 años para las mujeres en los países desarrollados<sup>70-73</sup>. Este aumento de la longevidad de la sociedad inducirá a un incremento de los costes sociales<sup>74-78</sup> por lo que el mantenimiento del sistema de bienestar reclama drásticas innovaciones en la salud pública que atienda el impacto del incremento de la población mayor en un contexto de restricciones económicas.

En consonancia con el envejecimiento progresivo de la población, el número de pacientes con edad avanzada  $\geq 70$  años que presentan algún tipo de cáncer (incluyendo el CCR y las MHCCR) está también aumentando hasta el punto que más de la mitad de los cánceres que se diagnostican se presentan en pacientes de edad avanzada<sup>70, 72, 79, 80</sup>.

Como se ha expuesto anteriormente, la resección quirúrgica es el único tratamiento capaz de conseguir aumentar la supervivencia a largo plazo y con la mejora en los diferentes campos de la cirugía hepática el riesgo asociado a las intervenciones hepáticas ha disminuido, lo que ha llevado de forma paralela a una disminución de las contraindicaciones quirúrgicas también en pacientes de edad avanzada. Además, según diferentes estudios<sup>81-83</sup>, la supervivencia a 5 años tras la hepatectomía en pacientes mayores con MHCCR no difiere excesivamente de la del resto de pacientes más jóvenes<sup>81-83</sup>. A pesar de ello, en la literatura actual, los estudios sólo contemplan la opción quirúrgica en un 8-20% de los casos<sup>70, 81-84</sup>. Esta diferencia con respecto a pacientes más jóvenes refleja la canalización que de forma “tradicional” se realiza en estos enfermos de edad avanzada hacia tratamientos médicos paliativos<sup>74, 81-83</sup>.

En este contexto, intentaremos aportar nuestra experiencia de 8 años en el tratamiento quirúrgico de las MHCCR evaluando la influencia de distintos factores pronósticos perioperatorios sobre la supervivencia global y la supervivencia libre de enfermedad en los pacientes con MHCCR y con edad avanzada intervenidos bajo criterios “clásicos” o “ampliados”. De igual modo, comprobaremos si se cumplen los estándares de calidad actuales en términos de supervivencia y morbimortalidad para este tipo de tratamiento y en este tipo de pacientes con edad avanzada en una unidad de referencia de cirugía hepática como la nuestra.

## I.1.-ENVEJECIMIENTO Y SANIDAD EN ESPAÑA

En los años ochenta España gozaba, junto a Irlanda, de la menor tasa de envejecimiento de Europa pero en pocos años esta situación ha cambiado drásticamente, y hoy nuestro país se sitúa a la cabeza del envejecimiento<sup>85-88</sup>. La transición demográfica española se ha producido con retraso respecto al resto de Europa pero de forma más acelerada y en las próximas dos décadas el envejecimiento se va acelerar aún más, con la jubilación de las generaciones del *baby boom* nacidas durante los años sesenta y setenta del siglo pasado<sup>79, 85-88</sup>. En términos demográficos este escenario parece difícil de corregir porque el comportamiento natural de la población nativa es restrictivo y, por lo menos a corto plazo, el declive económico ha supuesto una brusca caída de la inmigración extranjera y ha acelerado los procesos de retorno, además de expulsar a cada vez más jóvenes españoles al extranjero<sup>85-88</sup>.

Tradicionalmente el envejecimiento se ve como un fenómeno negativo que desencadena un declive o crisis sociodemográfica. España, como el resto de los países desarrollados, teme los efectos demográficos ligados al envejecimiento, la inversión de la estructura por edades, la imposibilidad de reemplazo generacional y, más aún, las consecuencias socioeconómicas derivadas, las restricciones en el mercado laboral, el aumento de la tasa de dependencia y el incremento de las cargas sociales. Estos efectos demográficos ligados al envejecimiento pueden poner en peligro el estado de bienestar conseguido en nuestro país en las últimas décadas<sup>85-88</sup>.

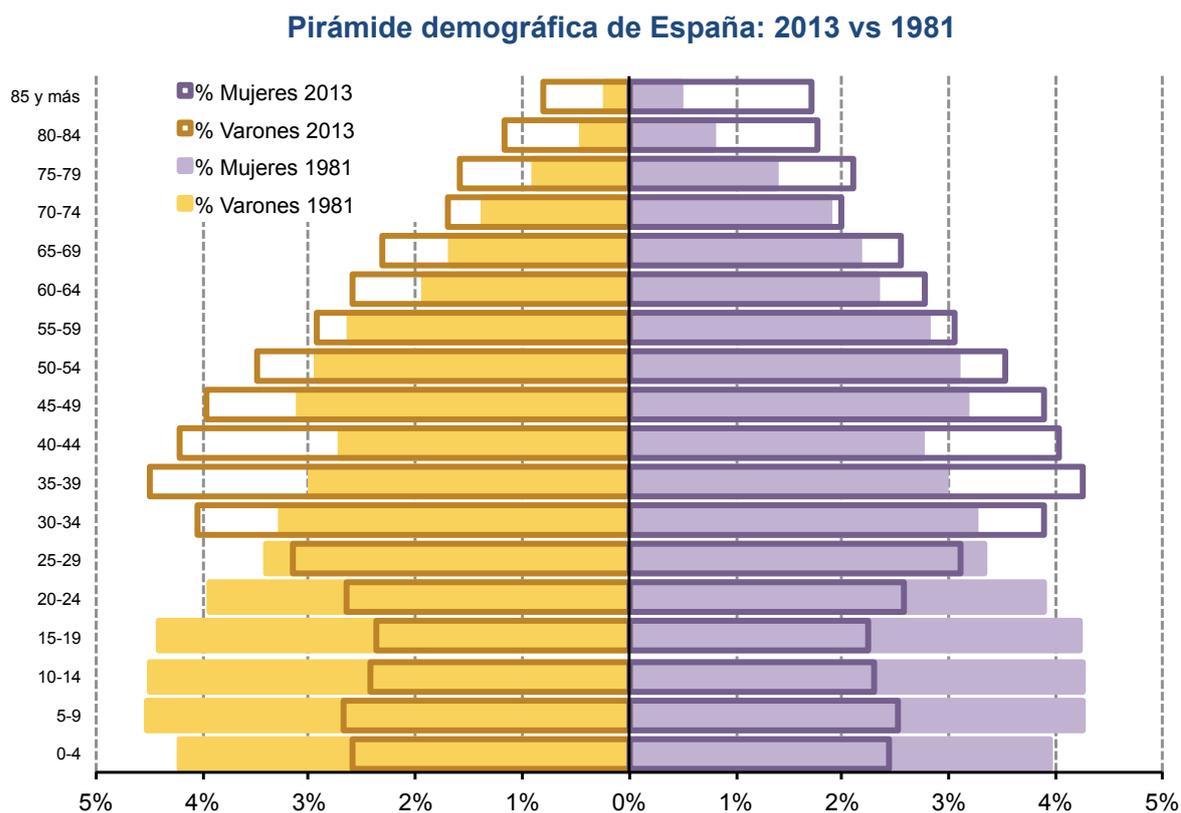
Ante este panorama, las soluciones planteadas hasta el momento se centran en la inmigración exterior que renueve los huecos dejados por la falta de jóvenes o la jubilación de la población activa, y en las políticas de estímulo de la natalidad que recuperen el crecimiento vegetativo<sup>85-88</sup>. Pero estas opciones no siempre son satisfactorias, la primera por las dificultades de integración de los efectivos extranjeros (agravadas en los momentos de incertidumbre económica), y la segunda porque en el actual modelo socioeconómico el margen de maniobra es restrictivo<sup>85-88</sup>.

Pero también se debe valorar el envejecimiento como resultado de una exitosa transición demográfica de las sociedades más avanzadas, donde el aumento de la longevidad es el primer indicador del desarrollo humano alcanzado. En esta línea, el envejecimiento es la revolución sociodemográfica más trascendental de la humanidad, sin precedentes históricos, a escala universal y destinado a perdurar en el siglo XXI<sup>85-88</sup>.

## I.1.1.- EL IMPACTO DEMOGRÁFICO DEL ENVEJECIMIENTO

### I.1.1.1.- Radiografía del envejecimiento

El envejecimiento de la población carece de antecedentes en la historia de España y en términos demográficos, consiste en un cambio en la estructura por edades derivada del aumento de la edad media de la población<sup>85-88</sup>. En las últimas tres décadas se ha producido un intenso trasvase de efectivos jóvenes hacia edades adultas y mayores: en el periodo 1981 y 2013 la población joven entre 0 y 19 años ha descendido un 28.8% de 12.9 a 9.2 millones en 2013, frente a un incremento del 116.6% de los mayores de 70 y más años, cuya población ha pasado de 2.7 a 6 millones de personas<sup>85-88</sup>.



Fuente: INE, Censo 1981 y Padrón Continuo 2013

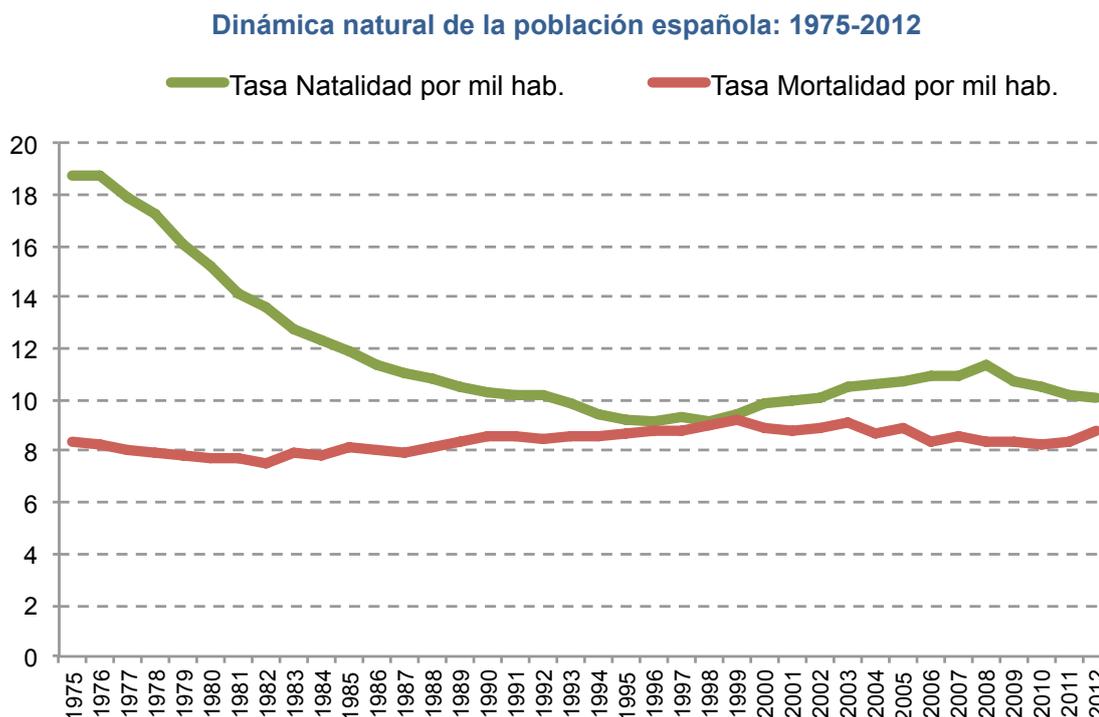
La variación acumulada durante el periodo 1981-2013 indica que el grupo de edad de 80 y más años (denominado “cuarta edad”) muestra el incremento más elevado (255.1%) y ello es una prueba inequívoca del proceso de envejecimiento y alta longevidad de la sociedad española<sup>85-88</sup>. Las generaciones nacidas durante la Guerra Civil (más reducidas) influyen en el hecho de que los mayores entre 70-79 años crezcan algo menos, 68%, pero aún así este tramo de edad es el segundo más expansivo de los considerados<sup>85-88</sup>.

### Evolución de los grupos de edad de la población española: 1981-2013

Grupos de edad (años)	1981		2013		Evolución 2013/1981	
	Población	% sb total	Población	% sb total	Incremento nº habit.	Var. % habit.
0 a 19	12.949.041	34,4%	9.223.299	19,6%	-3.725.742	-28,8%
20 a 39	10.180.726	27,0%	13.276.901	28,2%	3.096.175	30,4%
40 a 69	11.762.476	31,2%	18.514.257	39,3%	6.751.781	57,4%
70 y más	2.791.118	7,4%	6.045.076	12,8%	3.253.958	116,6%
70 a 79	2.065.987	5,5%	3.470.149	7,4%	1.404.162	68,0%
80 y más	725.131	1,9%	2.574.927	5,5%	1.849.796	255,1%

Fuente: INE, Censo 1981 y Padrón Continuo 2013

El **descenso acusado de la natalidad** es el principal factor de envejecimiento. Desde 1975 las tasas de natalidad (o número de hijos por mil habitantes) experimentan una brusca caída, hasta alcanzar el mínimo histórico de 9.17 en 1998, es decir casi diez puntos menos que en 1975, que provocó un crecimiento natural casi cero (porque la diferencia con la tasa de mortalidad era mínima, 0.16)<sup>85-88</sup>. Los cambios socioculturales y la emancipación de la mujer, entre otros factores, explican ese descenso. Además del incremento de la esperanza de vida, la “desnatalización social” ha inducido el proceso de envejecimiento y el declive de la natalidad es también el efecto del envejecimiento, al reducirse las generaciones en edad reproductiva, y ambos factores interactúan en lo que se ha llamado modelo de inversión demográfica, colocando a España entre los países del mundo con la dinámica natural más regresiva<sup>85-88</sup>.



Fuente: INE, Indicadores Demográficos Básicos

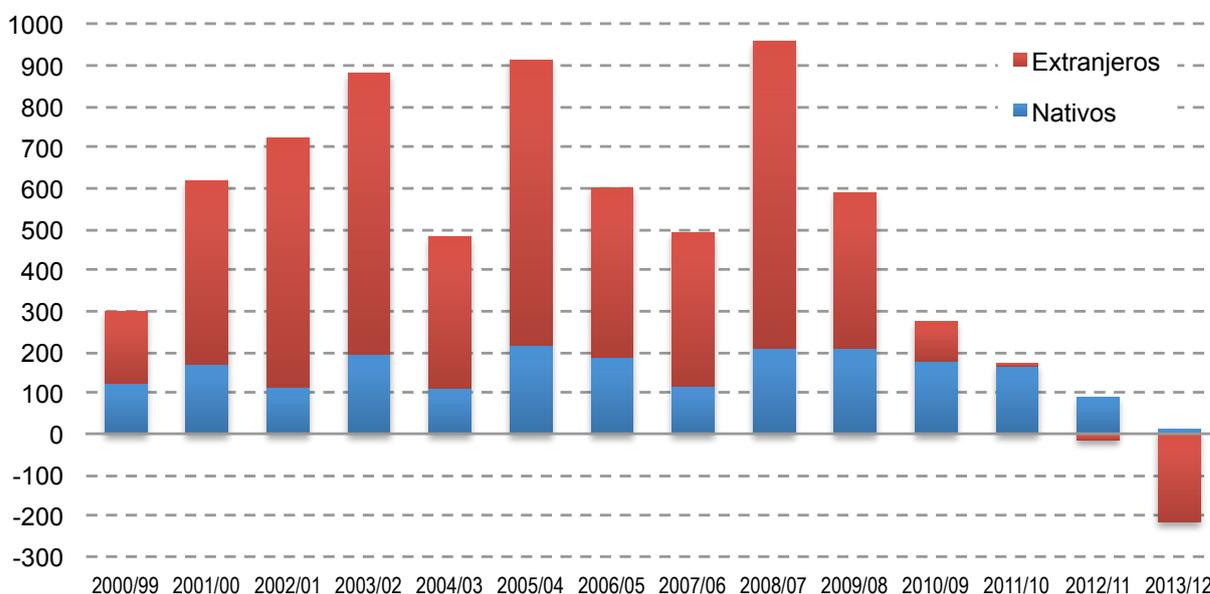
A partir de 1999 se inicia una senda de tímida recuperación de la tasa de natalidad, alcanzando 11.37 en 2008 (para encontrar una cifra similar habría que remontarse hasta 1986). No cabe duda, que la población extranjera ha jugado un papel crucial en este incremento de la natalidad, por su mayor proporción de efectivos en edad reproductiva y un comportamiento más natalista<sup>85-88</sup>. Paralelamente otros indicadores atestiguan un mayor dinamismo: el número medio de hijos alcanza la cifra de 1.4, y aunque todavía esté muy lejos del deseado 2.1 (que asegura el reemplazo generacional), mejora en tres décimas respecto años antes. No obstante, en los últimos años se reanuda el deterioro de la tasa natalidad, que pierde 1.3 puntos, situándose en 10% en 2012<sup>85-88</sup>. De cara al futuro, la natalidad tiene escasas posibilidades de recuperarse, porque domina la tendencia a retrasar la edad de la primera maternidad y la maternidad en general. La edad media de la maternidad alcanzó en 2012 un máximo histórico, 31.5 años<sup>85-88</sup>.

Por otro lado, la prolongada crisis económica está frenando la emancipación y formación de hogares de la población joven y, en definitiva, obstaculiza la decisión de tener hijos o cuando menos la aplaza. Otro factor en contra es la rápida asimilación por parte de la población extranjera de los roles demográficos del resto de la población, es decir, pocos hijos y en edad tardía. Por razones de índole biológica (al rebasar los umbrales reproductivos), la incapacidad política y

económica para adoptar políticas favorables a la natalidad supone desaprovechar de forma irreversible potencial de reproducción demográfica de las generaciones del *baby boom*<sup>85-88</sup>. En el sentido contrario, la tasa de mortalidad, contenida en los últimos años por la mayor longevidad y las aportaciones de generaciones jóvenes procedentes del extranjero, va a seguir una tendencia ascendente en paralelo al incremento del peso de la población mayor. Como resultado de todo ello, se espera un crecimiento vegetativo cero para la próxima década y, sino cambia el panorama demográfico, un decrecimiento en las próximas décadas<sup>85-88</sup>.

La **inmigración extranjera retardó de forma coyuntural los efectos del envejecimiento**. La aportación exterior evitó el descenso de la proporción de población en edad activa (16-65 años), que incluso ha incrementado su relevancia: 67.3% en 2013, 4.3 puntos más que en 1981<sup>85-88</sup>. Si analizamos la estructura de edades, también es evidente la contribución de la inmigración exterior en cierto rejuvenecimiento de las generaciones en edad activa. Los datos son elocuentes: la tasa de envejecimiento de los extranjeros es del 6.5%, frente al 19.2% de los nativos, y los extranjeros representan el 17.6% de la población entre 20 y 44 años<sup>85-88</sup>.

#### Participación de los extranjeros en el crecimiento demográfico español Variación interanual en miles de habitantes (1998-2013)



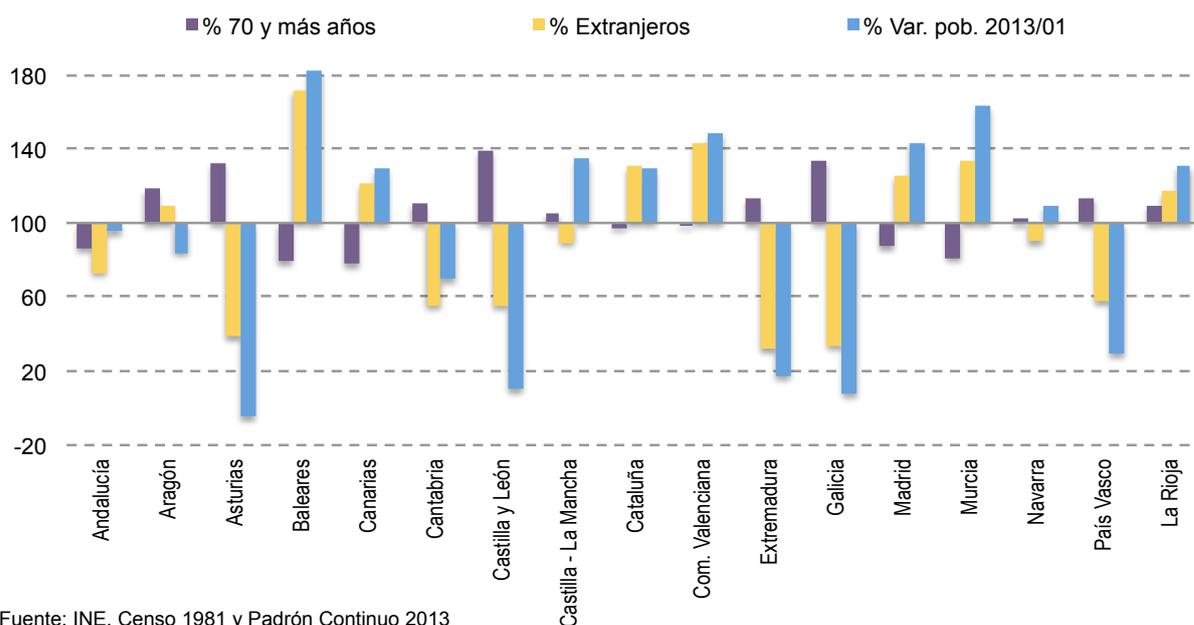
Fuente: INE, Padrón Continuo

La inmigración extranjera ha sido el motor del crecimiento de la población española en los últimos años. En el periodo 1999-2009, el 74.9% del crecimiento de la población española tiene origen extranjero, lo cual supone casi cinco millones de los 6.5 millones totales ganados<sup>85-88</sup>. En términos relativos, el incremento acumulado de la población extranjera fue del 654.2%, mientras que la población nacional en ese mismo periodo registró un discreto 4.2%.

El futuro demográfico de España está muy condicionado por la capacidad socioeconómica a la hora de atraer población extranjera y la crisis económica ha abortado dicha atracción exterior: los extranjeros tan sólo representaban un 2.2% de las ganancias de la población total en 2011, y su variación interanual de comienzos de 2013 marca una pérdida de 216125 habitantes, provocando un decrecimiento de la población española por primera vez en diecisiete años<sup>85-88</sup>.

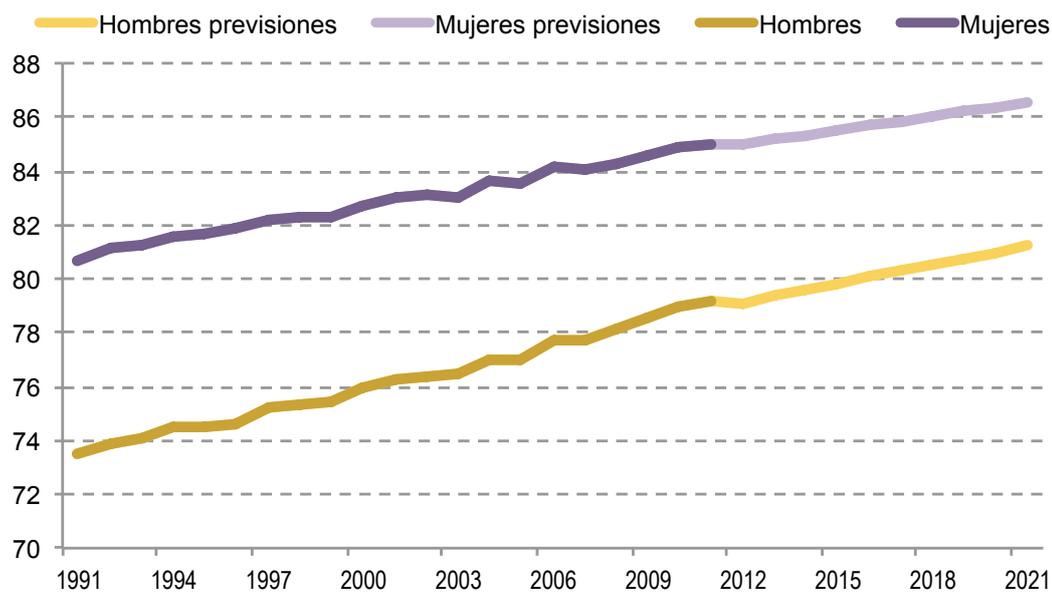
Es previsible que la actual crisis económica, combinada con políticas de contención de la inmigración, suponga una brusca caída del saldo migratorio exterior. La progresiva merma en la entrada de extranjeros y procesos de retorno, devolverá a España a la situación de partida, es decir otorgará cada vez más protagonismo a la dinámica natural. Lo cual, si se mantiene el comportamiento actual (con una de las tasas de natalidad más bajas del mundo) es fácil deducir que la regresión demográfica está a la vuelta de la esquina<sup>85-88</sup>.

**Relación entre envejecimiento, población extranjera y crecimiento demográfico (2013)**  
Índice sintético (España = 100)



La **longevidad** alcanzada por la población española es uno de los principales logros demográficos y socioeconómicos del país. Si nos remontamos a 1975, a pesar del diferencial en bienestar socioeconómico, la esperanza de vida se acercaba a los países europeos más avanzados, gracias al periodo de desarrollismo económico de los años sesenta y setenta, junto a otros factores extraeconómicos como los estilos de vida y nutricionales. Desde la transición democrática, España ha incrementado su esperanza de vida en 8.6 años, pasando de 73.3 años en 1975 a 81.9 años en 2012. Este ascenso, a razón de casi cuatro años por década, ha sido el resultado del intenso desarrollo socioeconómico y la cobertura sanitaria universal, que han producido una auténtica “democratización de la supervivencia”<sup>85-88</sup>. El éxito logrado ha sido tal, que hoy los españoles por término medio viven 6 años más que la media de la Unión Europea<sup>85-88</sup>.

### Esperanza de vida al nacer en España: 1991-2021



Fuente: INE, Indicadores Demográficos Básicos y Proyección demográfica a corto plazo

En las sociedades avanzadas la esperanza de vida es sensiblemente más alta en las mujeres que los varones. Uno de los principales logros del desarrollo es la mayor equidad de género, que ha mejorado las condiciones de vida de las mujeres y ha minimizado los factores de riesgo en la mortalidad femenina precoz. Todo ello, unido a la mayor resistencia biológica y unos hábitos más saludables explican el diferencial de casi seis años a favor de las mujeres españolas. Esta mayor esperanza de vida tiene un efecto directo en la **feminización de la vejez**: las mujeres de 70 y más

años superan en un 43.8% a los varones de esa edad, cifra que se eleva al 76.3% si consideramos la población de 80 y más años<sup>85-88</sup>. Las mujeres viven más, pero en general perciben peor su salud porque sufren antes y de forma más prolongada las discapacidades y enfermedades crónicas<sup>85-88</sup>.

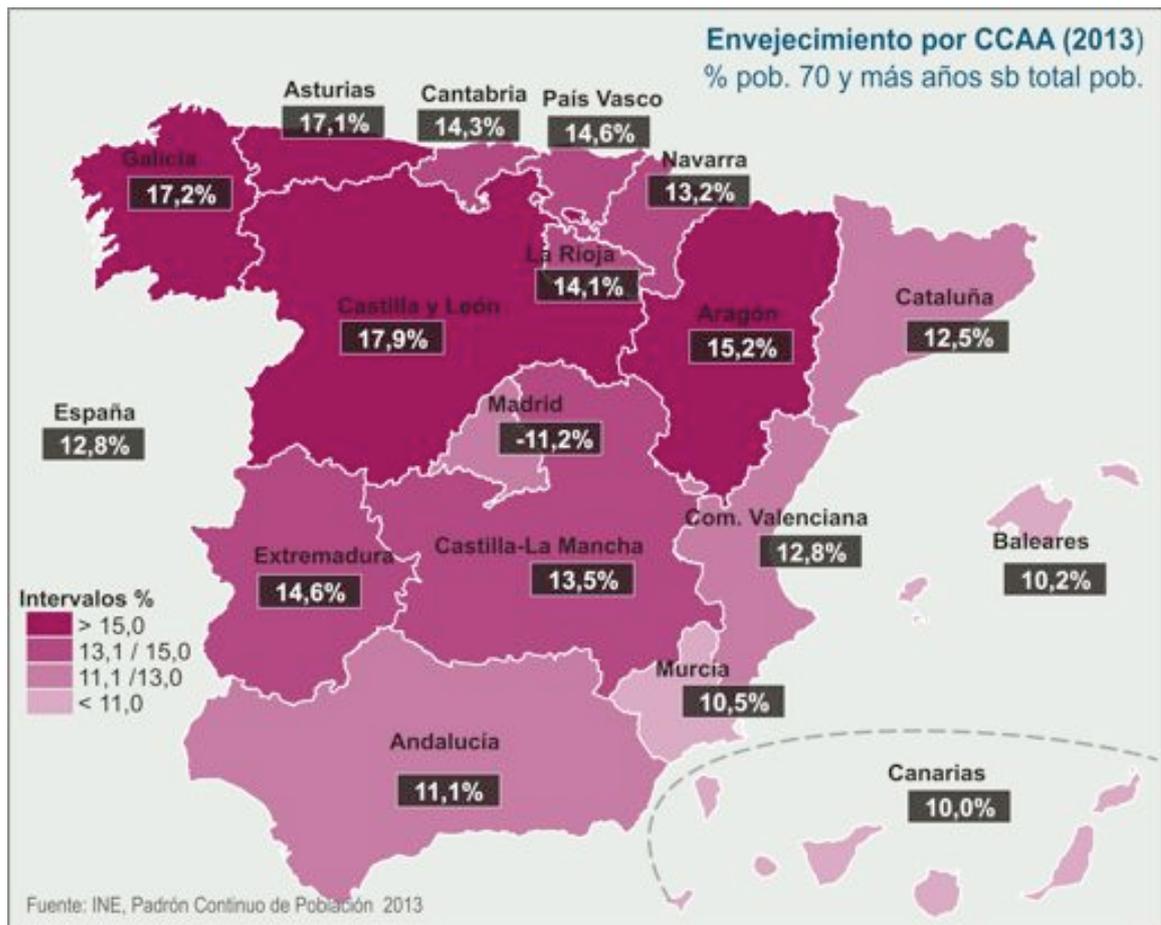
La longevidad todavía tiene recorrido para seguir aumentando. Atendiendo a las previsiones del INE, continuará el incremento de la longevidad en la próxima década, aunque a un ritmo algo inferior. En el 2021, la esperanza de vida de las mujeres alcanzará los 86.5 años, 1.8 años más que en 2012. Por su parte, los varones alcanzarán los 81.2 años, 2.2 años más que en 2012<sup>85-88</sup>. No obstante, las posibilidades que representan los avances científicos (la reducción de la oxidación celular a través de dietas nutricionales menos calóricas), la adopción de hábitos de vida más saludables, las condiciones de trabajo menos duras o la mayor difusión y eficiencia de la medicina preventiva pueden corregir al alza estas previsiones. Algunos expertos<sup>86</sup> señalan que la esperanza de vida en España aumentará aproximadamente en dos años por cada década transcurrida (a un ritmo parecido a lo que viene haciendo desde 1975), de esta forma la longevidad media de las mujeres para el 2030 se aproximará a los 92 años y los varones superarán los 85 años, es decir, nueve años más que al inicio del siglo XXI para ambos sexos.

### I.1.1.2.- La geografía del envejecimiento en España

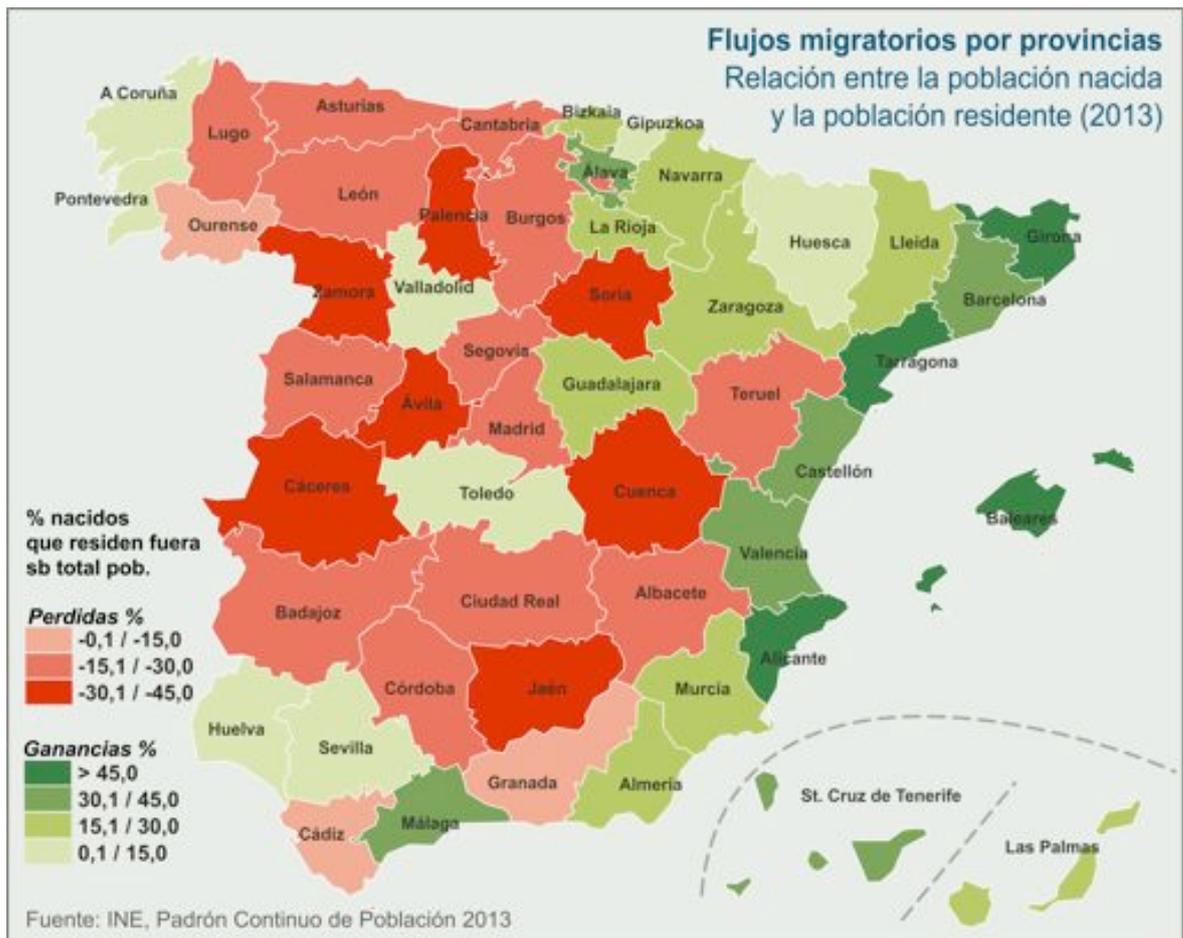
La radiografía territorial del envejecimiento en España muestra una situación diferente según las comunidades autónomas. En el siguiente mapa se observa que la proporción de población de 70 y más años es muy alta en las comunidades del noroeste e interior del país. Por el contrario, las comunidades del Arco Mediterráneo, los dos archipiélagos y Madrid (la excepción del interior), presentan una estructura de población menos envejecida con valores por debajo de la media española (12.8%). La diferencia entre la comunidad más envejecida, Castilla y León, y la menos, Canarias, es de ocho puntos porcentuales<sup>75, 85-88</sup>.

A escala provincial se agudizan aún más los contrastes territoriales. Los valores oscilan entre el 23.1% de Zamora y el 9% de Las Palmas, es decir 14 puntos<sup>75, 85-88</sup>. En las comunidades autonómicas de mayor tamaño territorial se perciben claramente las diferencias internas interprovinciales: de más de ocho puntos en Castilla y León (14.3% en Valladolid, por 23.1% en Zamora) y Galicia (22.8% en Ourense por 14.4% en Pontevedra); de casi siete puntos en Castilla-La Mancha (18% en Cuenca por 11.3% en Guadalajara); y algo más de cuatro puntos en Aragón (18.6% en Teruel por 14.4% en Zaragoza) y Andalucía (13.7% en Jaén por 9.5% en Almería)<sup>75, 85-88</sup>.

Las diferencias territoriales en el proceso de envejecimiento se explican por el desigual desarrollo socioeconómico de las últimas décadas. El mapa del envejecimiento está estrechamente ligado al fenómeno demográfico más relevante de la segunda mitad del siglo XX: el éxodo rural y su proyección en el tiempo a través del “envejecimiento por emigración”<sup>75, 85-88</sup>.



Las migraciones campo-ciudad han provocado el envejecimiento de amplias zonas rurales del interior del país. Las pérdidas fueron muy acusadas en las provincias de interior, es decir más rurales y atrasadas: las dos Castillas, Extremadura, Aragón, pero también en las provincias de interior de Galicia (Lugo y Ourense) y Andalucía (especialmente, Jaén y Córdoba)<sup>75, 85-88</sup>. En del interior, las excepciones se dieron en los enclaves urbano-industriales de Zaragoza y Valladolid, y más recientemente Guadalajara y Toledo, han conjugado las pérdidas gracias a la fuerte atracción demográfica derivada de la difusión metropolitana madrileña<sup>75, 85-88</sup>. Por el contrario, las mayores ganancias se concentran en las regiones urbano-industriales de Madrid, Barcelona y País Vasco, y las provincias del litoral mediterráneo y archipiélago canario más beneficiadas por el desarrollo urbano-turístico. El desigual desarrollo socioeconómico explica los flujos migratorios del interior y, en consecuencia, la desigual estructura demográfica actual<sup>75, 85-88</sup>.



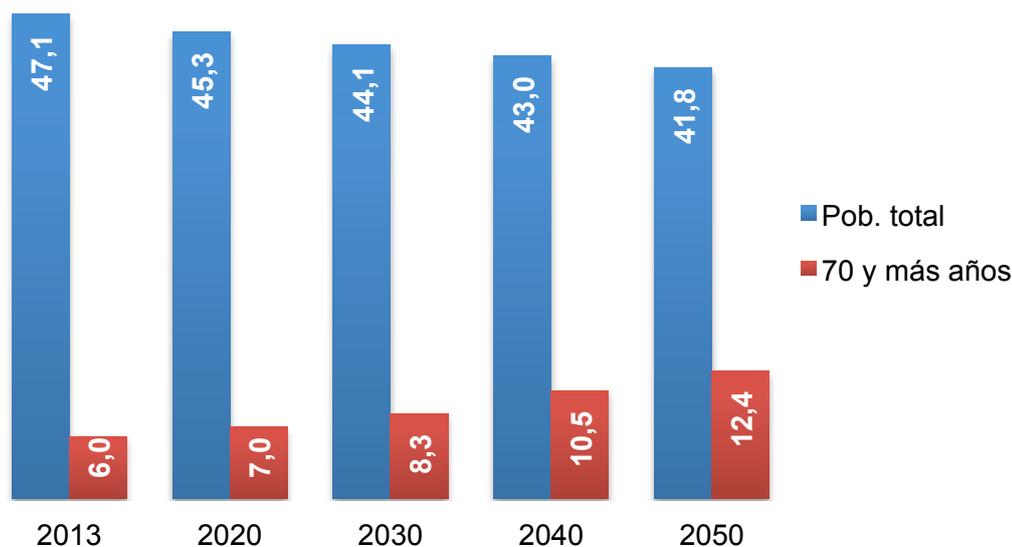
En los últimos años el *boom* inmigratorio ha acentuado estos contrastes territoriales. Como se puede apreciar en el siguiente gráfico existe una correlación entre una estructura demográfica más envejecida y un menor crecimiento demográfico y atracción inmigratoria. Así, atendiendo a los dos casos más extremos: en Asturias el elevado porcentaje de población de 70 y más años (17.1%), se ve acompañado con un escaso peso de los extranjeros (4.5%) y un decrecimiento demográfico en el periodo 2001-2013 (-0.7%); en el sentido opuesto, el reducido peso de las generaciones de 70 y más años en Baleares (10.2%) se corresponde con elevados porcentajes de población extranjera y crecimiento demográfico (20.1% y 26.3%)<sup>75, 85-88</sup>.

### I.1.1.3.- Proyección demográfica

El fenómeno de la inmigración extranjera, motor del crecimiento demográfico español, se ha agotado tras la crisis económica, por lo cual, la evolución demográfica va a estar cada vez más a expensas de la dinámica natural de la población. El margen de error de las previsiones demográficas es muy alto, porque las condiciones socioeconómicas son imprevisibles en un horizonte lejano. Un escenario de recuperación natural de la población es poco factible, ya que las políticas a favor de la natalidad requieren rapidez y medios suficientes, para así aprovechar la ventaja de contar con las generaciones del *baby boom* en edad reproductiva<sup>75, 85-88</sup>. Por el contrario, la situación de declive socioeconómico dibuja un escenario de “sobreenejecimiento”, con escasas posibilidades de recuperación natural y, por ello, extremadamente dependiente de las aportaciones externas, que están sujetas a los vaivenes cíclicos de las coyunturas socioeconómicas<sup>75, 85-88</sup>.

Si atendemos a la proyección demográfica del INE para el año 2030, respecto a 2013 las generaciones de 70 y más años registrarán un incremento absoluto de más de 2.2 millones, afianzando su protagonismo relativo (de un 12.8% a un 18.8%). Este incremento sería aún mayor de no haberse producido el fenómeno de las generaciones huecas (o los “no nacidos” durante la guerra civil y la inmediata posguerra)<sup>75, 85-88</sup>.

**Proyección demográfica (en mill. de habitantes)**



Fuente: INE, Proyecciones de población

Al ampliar el horizonte temporal la tasa de envejecimiento rozará un 30% en 2050. Este escenario de incremento de la población de mayor edad será una consecuencia directa del decrecimiento de la población (se espera la población española se reduzca en más de cinco millones entre 2013 y 2050)<sup>75, 85-88</sup>.

El progresivo envejecimiento de la población también se reflejará en un preocupante menor reemplazo o relación entre las generaciones en edad de incorporarse al mercado de trabajo (los jóvenes entre 20 y 29 años) frente a las que van saliendo (entre 55 a 64 años), que evolucionará del 101.5% en 2013 a 69% en 2030<sup>75, 85-88</sup>. Es decir, en la próxima década las generaciones del *baby boom* se jubilarán sin posibilidades de ser reemplazadas por generaciones jóvenes.

Otro reto para los próximos años es el aumento de la población dependiente, especialmente protagonizado por el colectivo de 80 y más años, denominada “cuarta edad”, cuyas previsiones de crecimiento según el INE son del 37.2% entre 2013 y 2030, hasta alcanzar los 3.5 millones, que representarían un 8% de la población (en 1981 este colectivo apenas representaba el 1.9%)<sup>75, 85-88</sup>.

## I.1.2.- EL IMPACTO DEL ENVEJECIMIENTO EN EL SISTEMA SANITARIO

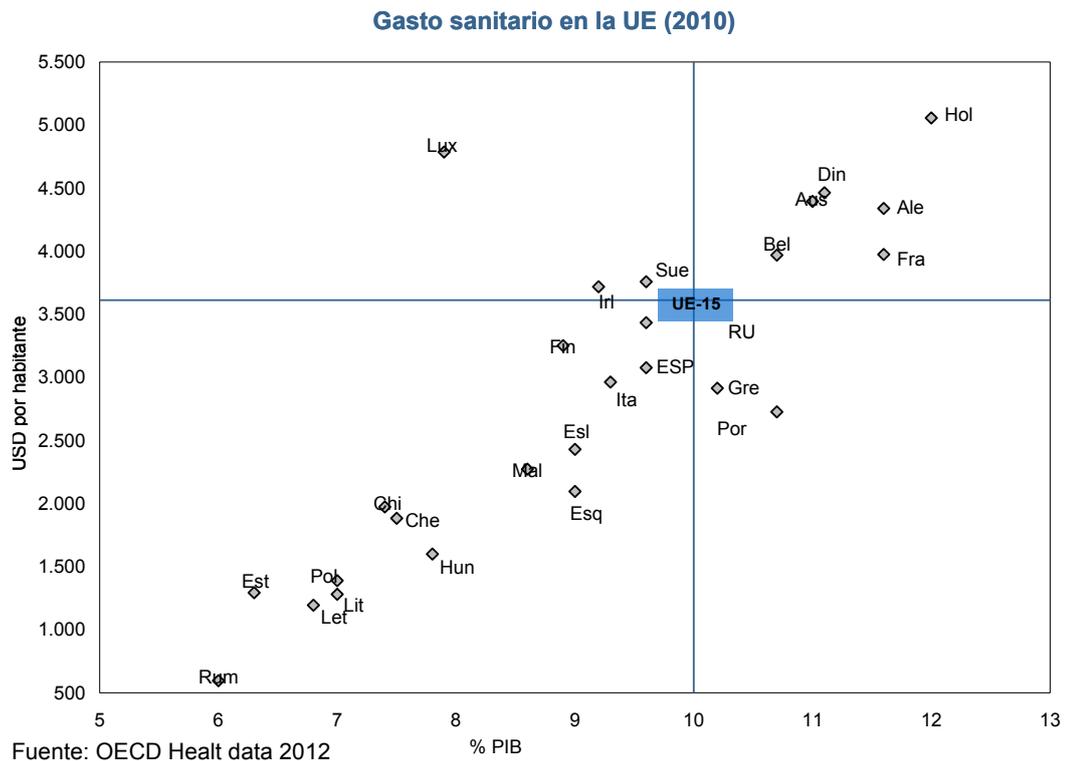
El incremento de la esperanza de vida es uno de los principales logros socioeconómicos del país. El desarrollo de los servicios sanitarios ha jugado un papel destacado en el aumento de la longevidad y calidad de vida de los españoles. En 2030, uno de cada tres españoles será mayor de 60 años, y tendrá por delante una esperanza de vida media por encima de los 25 años. El aspecto negativo, es que el aumento de la población mayor conlleva un aumento de la enfermedad, por lo que el incremento de las tasas de envejecimiento implica un incremento del gasto sanitario, que puede ser insostenible para el mantenimiento del sistema público<sup>75,76</sup>.

La gestión hospitalaria es clave para organizar los cambios que deberán abordarse en los próximos años: reducir el gasto sanitario, atender las demandas de una población cada vez más envejecida, adaptar los modelos asistenciales a los nuevos procedimientos que ofrecen los avances tecnológicos, y todo ello sin menoscabo de la cobertura y calidad<sup>75,76</sup>.

### I.1.2.1.- Variables del gasto sanitario

El gasto sanitario público, incluyendo el derivado de cuidados de larga duración, fue de casi 75000 millones de euros en 2010, lo que supone un 74.2% del gasto sanitario total del país<sup>75,76</sup>. En conjunto, los casi 101000 millones de euros del gasto público y privado equivalen al 9.6% del PIB español<sup>75,76</sup>.

En términos comparados, la proporción de PIB del gasto sanitario español es inferior a la media de los países europeos, que fue del 10% para la UE-15 en el año 2010 (último dato disponible)<sup>75,76</sup>. El diferencial es sensible con respecto a Francia y Alemania, ambos un 11.6%<sup>75,76</sup>. Para converger con estos dos modelos de referencia para la sanidad pública española, es preciso mantener el ritmo de gasto público en los próximos años. En cuanto a la otra variable representada en el gráfico, el gasto medio por habitante, de nuevo España está a la cola de los países más desarrollados: poco más de 3000 dólares por habitante, mientras que en Alemania y Francia se sitúa en torno a los 4000 dólares<sup>75,76</sup>. A priori cuanto más gasta un país mejor nivel sanitario posee. Pero esta máxima no siempre se cumple, porque la efectividad del gasto sanitario es muy desigual. Es el caso de Estados Unidos, cuyo gasto equivale al 16.9% del PIB (más de la mitad corresponde a gasto privado) y 8232 dólares por persona<sup>75,76</sup>.

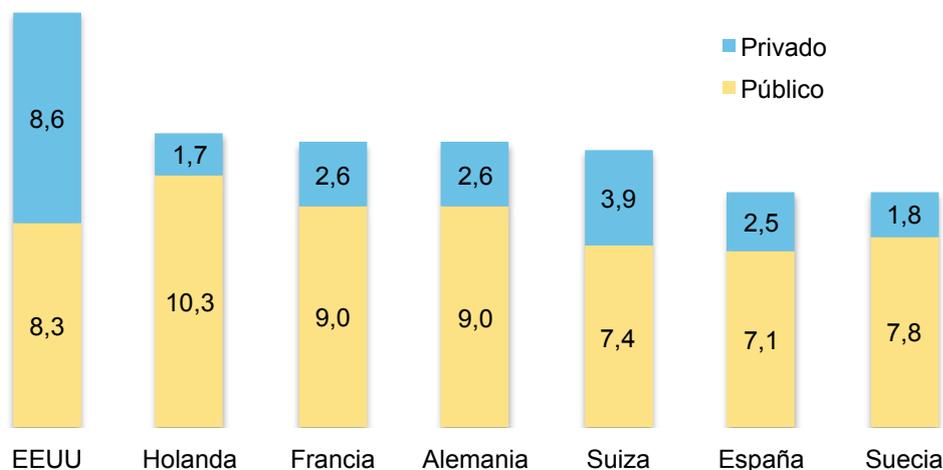


En 2010 el gasto sanitario privado representaba casi un 26% del total del gasto sanitario de España<sup>75, 76</sup>. El desarrollo económico, traducido en el incremento de la renta de las familias, la proliferación de seguros médicos y la mayor demanda de servicios privados, explican el crecimiento del gasto privado<sup>75-77</sup>.

En comparación con otros países del entorno europeo, el gasto privado español equivale a un porcentaje del PIB similar a Francia, Alemania o Italia, todos ellos en torno al 2.5% del PIB<sup>75, 76</sup>. Pero si establecemos una comparación entre gasto privado y público, el ratio es tres puntos más elevado en España que estos países europeos (donde el gasto privado representa en torno al 22% del total)<sup>75, 76</sup>. A excepción de Suiza, el gasto privado de los países europeos dista mucho de alcanzar la cota del modelo norteamericano, por lo cual de cara al futuro tiene un largo recorrido para seguir creciendo<sup>75-77</sup>.

Desde el punto de vista de la edad, el gasto privado se concentra entre los grupos de edad de población activa, dibujando un perfil en forma de “U” invertida, es decir la edad de jubilación marca un claro retroceso del consumo de servicios privados<sup>75-77</sup>.

### Gasto sanitario público y privado: % sb el PIB



Fuente: OECD Health data 2012

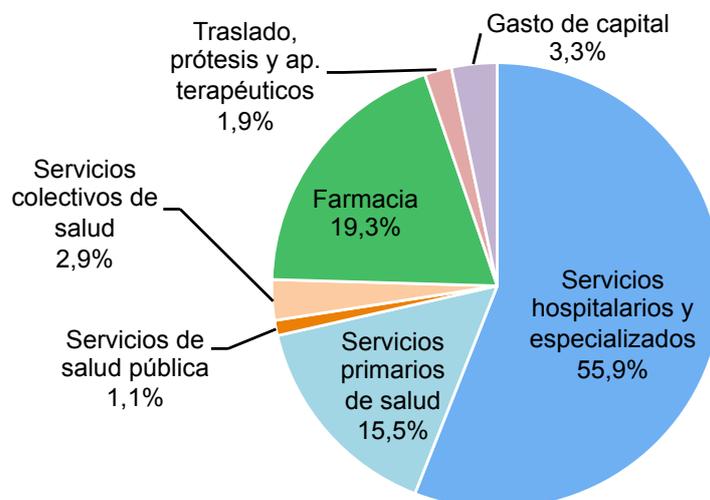
El descenso de la capacidad adquisitiva, la conclusión de los seguros médicos ligados al trabajo y el mayor prestigio del sistema público a la hora de encarar los problemas más graves de salud, entre otras razones, explican esa menor demanda. Sin embargo, es previsible que en los próximos años crezca la demanda privada entre la población mayor, como consecuencia de la jubilación de generaciones con mejores niveles de renta y formación, así como el constante aumento de la calidad y competencia de la sanidad privada<sup>75,76</sup>.

En cuanto a la composición del gasto, son los servicios hospitalarios y especializados los que representan más de la mitad del mismo (55.9%), seguidos por la prestación farmacéutica (19.3%) y los servicios de atención primaria de salud (15.5%)<sup>75,76</sup>.

Uno de los aspectos claves para reducir la presión creciente de los servicios sanitarios es impulsar un uso más eficiente y racional. Según datos de la OCDE, los españoles acudimos al médico, por término medio, 7.5 veces al año<sup>§</sup>, una cifra ligeramente superior a Francia o Países Bajos (6.7 y 6.6, respectivamente), aunque por debajo de Alemania (8.9)<sup>75,76</sup>. Desde el año 2006 se ha reducido en seis décimas el número de consultas médicas. Los profesionales médicos advierten que el uso indebido está provocando el colapso de algunos servicios sanitarios, como son la costumbre de acudir a urgencias como remedio de última hora, o la elevada derivación a servicios especializados por falta de suficientes filtros en la atención primaria<sup>75-77</sup>.

<sup>§</sup> Dato para el 2010, OECD Health data 2012.

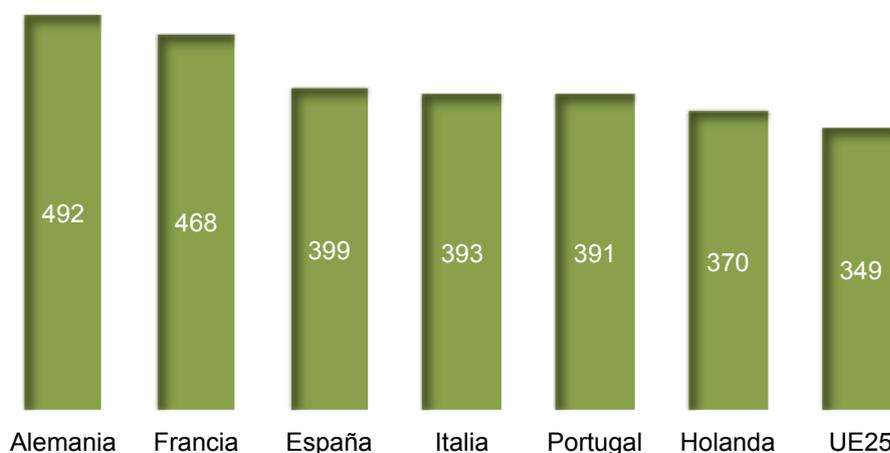
### Componentes del gasto sanitario público en España: distribución % 2010



Fuente: Ministerio de Sanidad, Informe Anual del Sistema Nacional de Salud 2011

Otra de las partidas más onerosas para el sistema público de salud es el gasto farmacéutico<sup>75, 76</sup>. La amplia cobertura que proporciona el sistema de Seguridad Social en las recetas médicas, la progresiva sofisticación de los medicamentos y la cultura de pro medicación han elevado el gasto farmacéutico en la última década. En términos comparados, el gasto farmacéutico en España ascendió a 399 euros por habitante en España, es decir, 50 euros más que el grueso de los países de la Unión Europea. El gasto no fue tan pronunciado como en Alemania y Francia (492 y 468 euros), pero es ligeramente superior a Italia<sup>75, 76</sup>.

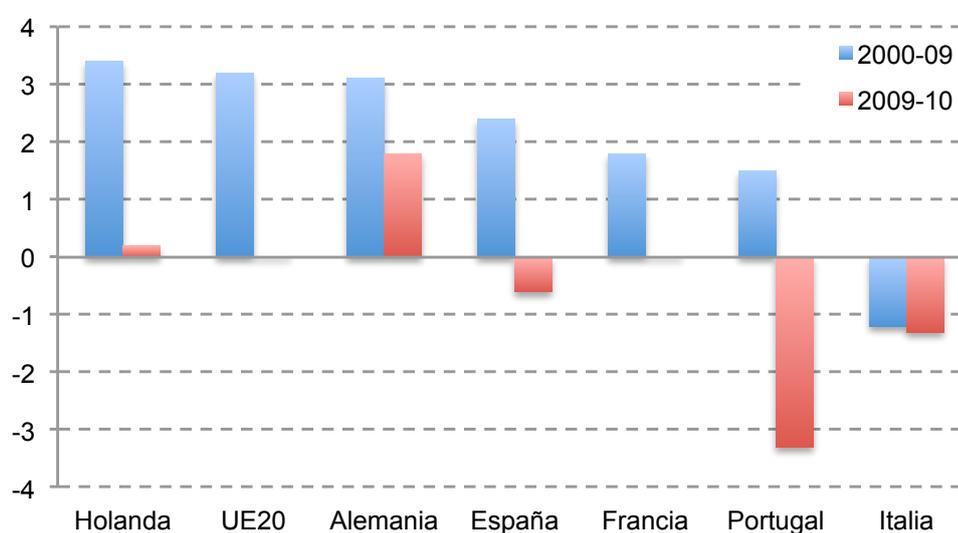
### Gasto farmacéutico per cápita (2010)



Fuente: OECD Health data 2012

En cuanto a la evolución del gasto farmacéutico, la tendencia ha sido similar a la mayoría de los países del entorno europeo, es decir, un fuerte ascenso en los años de crecimiento económico y superávit de las finanzas públicas, que con el cambio del ciclo económico y los problemas de las finanzas públicas ha dado paso a una etapa de contención<sup>75-77</sup>. Así, en el periodo 2000-2009 el gasto per cápita registró un incremento medio anual del 2.4%, mientras que en la última variación interanual disponible, 2010, retrocede un 0.6%. El incremento del gasto farmacéutico en España en la etapa expansiva no fue tan elevado como en algunos países europeos de referencia, Holanda y Alemania (3.4% y 3.1%, respectivamente). En el comienzo de la etapa regresiva, el descenso producido en España (-0.6%) no es tan pronunciado como en Portugal e Italia (-3.3% y -1.3%, respectivamente), aunque contrasta con el incremento registrado en Alemania (1.8%)<sup>75, 76</sup>. Es de esperar que las medidas tomadas por el Gobierno encaminadas al copago farmacéutico reduzcan el gasto. En esa línea, se ha revisado la total gratuidad para la población jubilada y dependiente y se ha restringido el número de medicamentos financiados por el sistema público<sup>75, 76</sup>.

#### Crecimiento medio anual del gasto farmacéutico per cápita (2000-2010)



Fuente: OECD Health data 2012

El efecto combinado de una creciente demanda y sofisticación tecnológica de los servicios médicos, más el envejecimiento progresivo de la población y, en consecuencia, aumento de enfermedades crónicas cuestionan la sostenibilidad del sistema sanitario. Tan sólo el 10% de los pacientes crónicos ocupan el 55% de las camas hospitalarias y el 80% de la carga asistencial de Atención Primaria se debe a enfermedades crónicas<sup>75, 76</sup>.

La población no sólo influye en una mayor demanda cuantitativa derivada del incremento demográfico de los últimos años del *boom* inmigratorio, sino sobre todo a una presión cualitativa. El desarrollo económico y la sociedad de la información, hacen que los ciudadanos exijan más servicios sanitarios, y de mayor calidad, así como un tratamiento más especializado. La mejora de la salud de la población española ha seguido un modelo esencialmente curativo<sup>89</sup>, a través de un uso cada vez más intensivo de la tecnología médica, hospitalaria y farmacéutica. Dicho de otra forma, las políticas de prevención y fomento de estilos de vida saludable todavía son insuficientes como para convertirse en una alternativa eficaz frente a la costosa sanidad curativa. Avanzar hacia un cambio de modelo sanitario urge, ya que en las próximas décadas el envejecimiento de las generaciones del *baby boom* aumentará significativamente las demandas de servicios curativos<sup>75, 76</sup>.

Este ritmo de crecimiento del gasto no es sólo desaconsejable, sino también imposible de asumir en términos económicos. Para evitar el colapso del sistema las soluciones pasan por una gestión más eficiente de los recursos, generar sistemas sanitarios más flexibles y adaptados a los cambios, reducir la presión hospitalaria a través de la atención especializada y hospitalización a domicilio, ampliar las políticas de prevención que estimule hábitos más saludables entre la población, promover un uso más racional de los medicamentos, el campo abierto por la aplicación de las nuevas tecnologías y colocar al paciente en centro del sistema. Los severos recortes sanitarios por parte de las administraciones públicas, junto a la inercia de las políticas sanitarias y el impacto de la privatización de los servicios públicos, pueden dificultar la adopción de estas medidas<sup>75, 76</sup>.

### I.1.2.2.- Relación entre gasto sanitario y envejecimiento

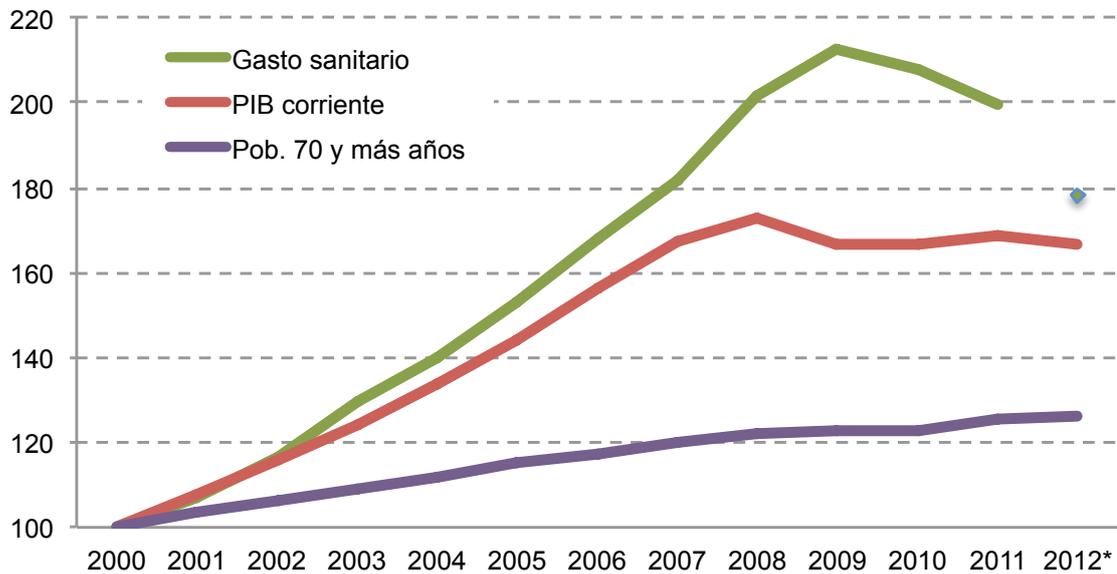
Según el Informe Nacional de Salud, entre 1996-2006 se ha incrementado el porcentaje de participación de los grupos de edad más avanzada sobre el total de las altas hospitalarias, como consecuencia de la mayor representación que tienen estas edades en el conjunto de la población. La población de 65 y más años concentra el 37% del total de hospitalizaciones en 2006, una cifra que duplica su peso demográfico, y que supone un significativo aumento respecto al 32.3% de 1996. La media de edad de las altas hospitalarias para el 2006 era de 51 años<sup>75, 76, 89</sup>.

No obstante, hasta el momento el cambio en la estructura de edades ha tenido un papel secundario en el aumento del gasto sanitario. Según varios estudios publicados<sup>75, 76, 89</sup> en España y otros países de la OCDE, el envejecimiento representa en torno al 10% del incremento real del gasto. Los expertos cifran el factor demográfico entre un 0.3% y 0.5% anual, mientras que la prestación real media se situaría entre 1.9% y 4.6%. La causa principal del gasto por persona se encuentra en la gestión y utilización de los servicios sanitarios cada vez más sofisticados: precios relativos más elevados, aplicaciones tecnológicas, nuevas prestaciones, mayor uso de los servicios, aumento de la intensidad de recursos por acto médico y productos farmacéuticos<sup>75</sup>.

En España, al igual que otros países del entorno europeo (Francia, Italia, Reino Unido y Alemania), el gasto sanitario ha crecido por encima del crecimiento económico<sup>75-77, 89</sup>. Pero las diferencias sólo son apreciables a partir de 2002 y no son muy marcadas (en torno a un 1% anual), lo que confirma que el gasto sanitario ha tenido un avance paralelo al del ciclo económico expansivo de los últimos años. Por otro lado, el proceso de envejecimiento presenta un ritmo mucho más atenuado, con un incremento medio anual para el periodo considerado de 2%, por detrás del 5.2% del gasto sanitario y el 4.4% del PIB corriente, lo cual confirma el peso secundario del envejecimiento en el gasto sanitario. No obstante, la actual crisis económica ha interrumpido esta tendencia. Así, como consecuencia del severo ajuste del sector público, entre 2009 y 2012 el gasto sanitario retrocede un 16.1%, mientras que la población de 70 y más años se incrementa un 3%<sup>75, 76, 89</sup>.

### Evolución del gasto sanitario público vs PIB y población 70 y más años

Variación% acumulada (2000 = 100)



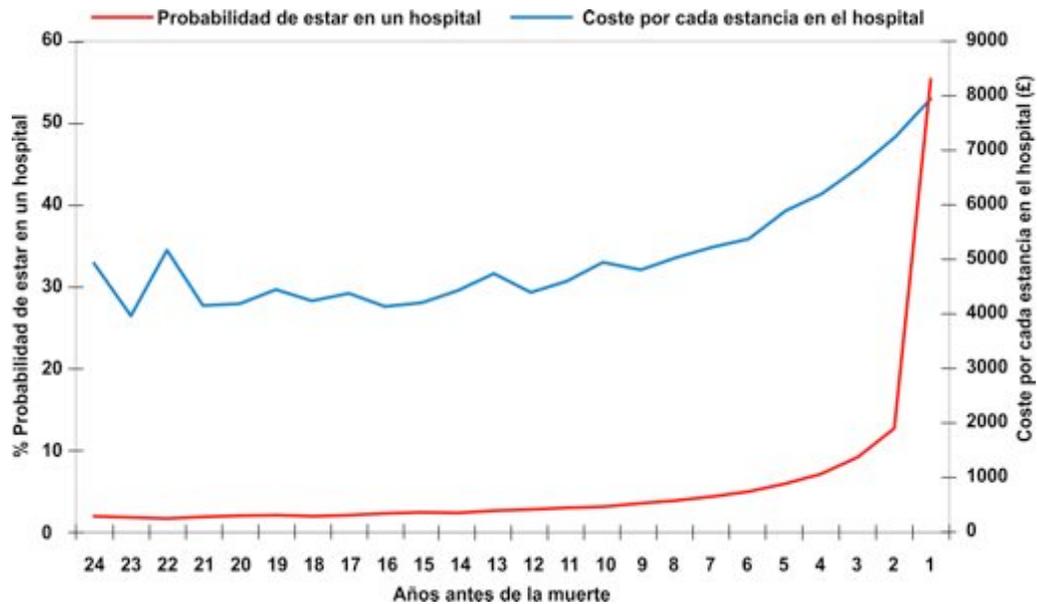
\*Estimación del gasto sanitario en base al recorte de 7.000 millones de euros establecido por el Gobierno  
Fuente: Ministerio de Sanidad e INE

Tradicionalmente se asocia el envejecimiento con un incremento del gasto sanitario por el factor de la edad, siguiendo el patrón de la denominada «J» inclinada<sup>89</sup>, es decir, a medida que envejecemos requerimos más asistencia sanitaria. El gasto sanitario de las personas de 85 años es ocho veces superior a las personas entre 1 y 25 años. A partir de los 55 años, el gasto sanitario de los varones es más elevado que las mujeres, mientras éstas demandan más servicios sanitarios en edades reproductivas. Este mismo comportamiento en el conjunto de países de la OCDE, donde el gasto per cápita de la población de 65 y más años es 3.6 veces superior a la población menor de 65 años<sup>75, 76, 89</sup>.

Expuesto el declive demográfico y el incremento de los estratos de mayor edad en los primeros apartados, cabe preguntarse que impacto tendrá el progresivo envejecimiento en el gasto sanitario. Las estimaciones de gasto basadas en una estructura de gasto según edad constante pueden ofrecer una interpretación equivocada. De modo empírico se ha comprobado que la mayor parte del gasto sanitario se concentra al final de la vida, así por ejemplo el 28% del gasto de US Medicare corresponden al 6% de las personas en su último año de vida. En ese mismo sentido, en el estudio de Gray<sup>77</sup> para pacientes británicos concluye que el coste del último trimestre de la vida es siete veces el coste trimestral tres años antes de la muerte. El aumento del gasto sanitario es, básicamente, consecuencia del aumento de la probabilidad de hospitalización al final de la vida. Así

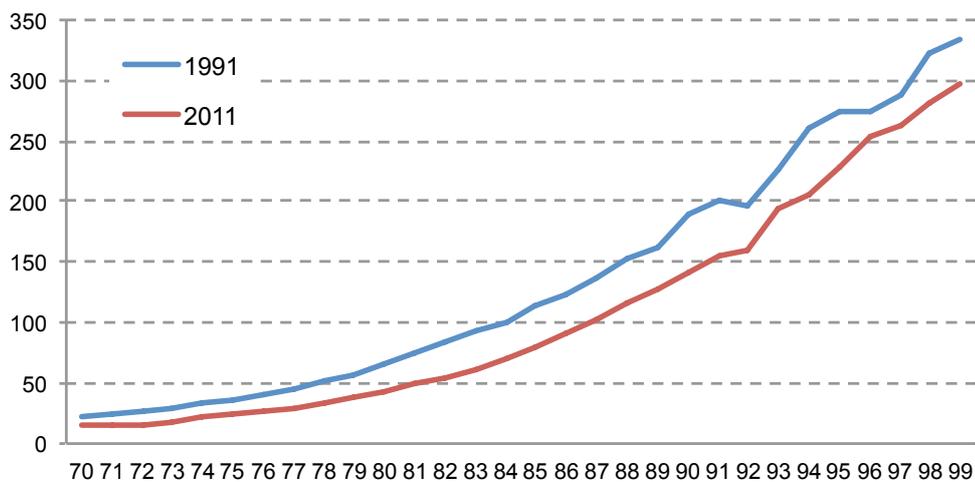
pues, el efecto de la edad en el gasto sanitario es en realidad una relación entre la mortalidad creciente con la edad y el elevado coste de la muerte. Por ello, la clave para reducir la presión sanitaria es una reducción de la morbilidad y una gestión más eficiente en la proximidad de la muerte del paciente, más que la edad en si misma<sup>75, 76, 89</sup>.

**Probabilidad de estar en el hospital y el coste una vez hospitalizado, a partir de los años antes de la muerte**



Fuente: Estudio empírico de Seshamani y Gray (Reino Unido, 2004)

**Riesgo de muerte según la edad por mil habitantes (Pob. 70 y más años)**

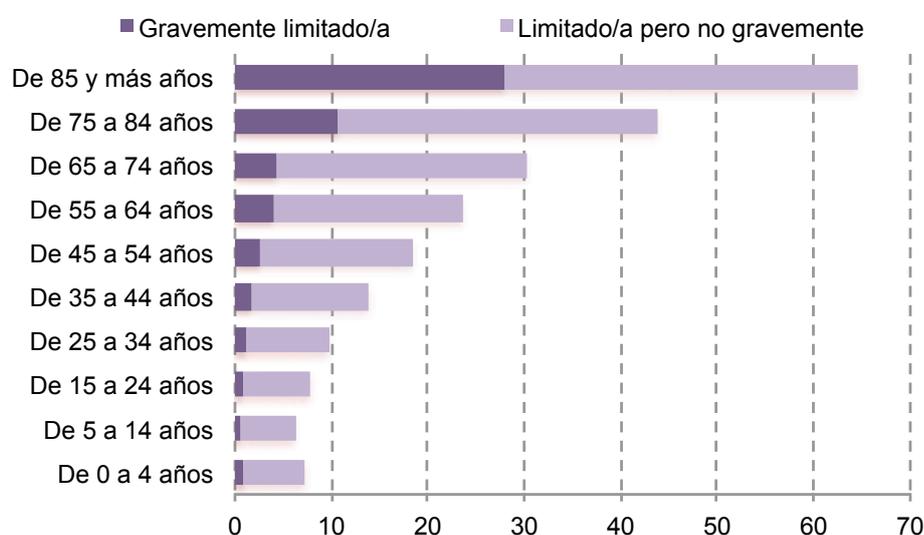


Fuente: Tablas de mortalidad, INE

España ha experimentado un intenso y sostenido crecimiento de la esperanza de vida, que lo convierten en uno de los países con mayor longevidad del mundo. De cara al futuro como se apunta en el apartado de previsiones demográficas, es factible que continúe este ascenso de la esperanza de vida. Lógicamente el hecho de que se viva más años influye en el progresivo envejecimiento de la población y, por lo tanto, en el incremento de las demandas sanitarias<sup>75, 76, 89</sup>.

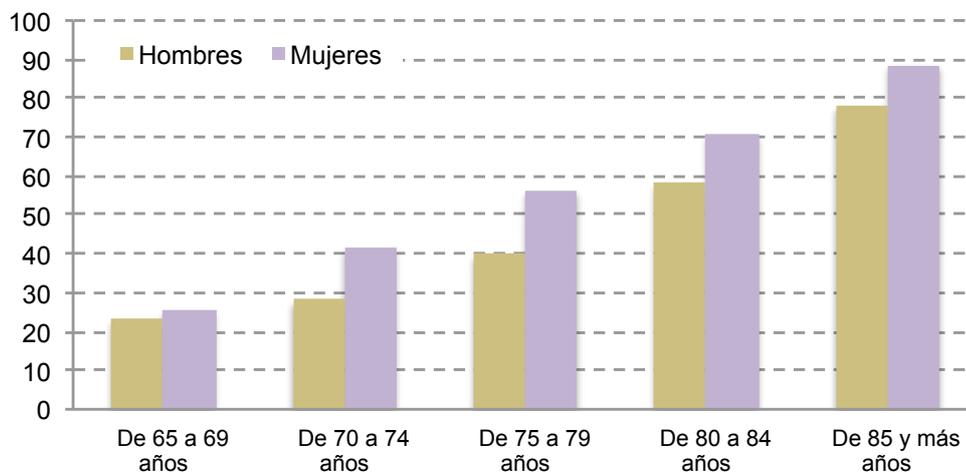
Pero la cuestión fundamental no es conocer cuanto se va a vivir más sino en qué condiciones de salud se hará. El principal resultado de un sistema sanitario eficiente se traduce en una esperanza de vida acrecentada. La evolución de la esperanza de vida libre de incapacidad (EVLI) ha sido positiva, con incremento de más de 2 años para ambos sexos entre 2000 y 2007. De esta forma, la EVLI a los 65 años es de 13.7 años para las mujeres y 13.2 para los varones. Las mujeres, aunque vivan más años sin discapacidades que los varones, las padecen durante más tiempo debido a su mayor esperanza de vida. Otros indicadores para medir los estilos de vida saludable en la vejez son las limitaciones para la actividad y la dependencia variable (ambas variables se analizan en la Encuesta Nacional de Salud, cuya última fecha de referencia es 2011-2012). La limitación para las actividades de la vida cotidiana crece según la edad, particularmente en el tramo de 85 y más años, donde el 27.9% de las personas se encuentra gravemente limitado y un 36.7% limitado pero no gravemente. En el mismo sentido, la dependencia funcional comienza a crecer de forma significativa a partir de los setenta años y se dispara entre los mayores de 80 años<sup>75, 76, 89</sup>.

### Limitación para las actividades cotidianas según grupos de edad (%)



Fuente: Ministerio de Sanidad, Encuesta Nacional de Salud 2011-2012

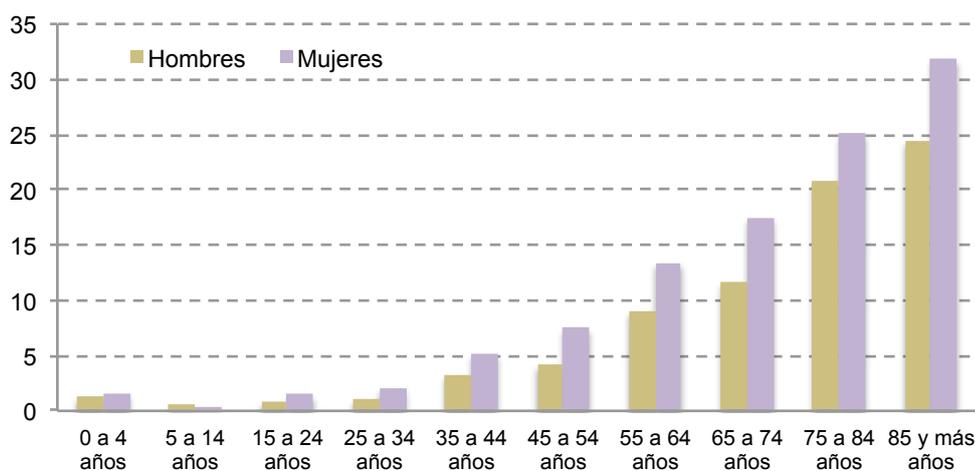
### Dependencia funcional en la población de 65 y más años (%)



Fuente: Ministerio de Sanidad, Encuesta Nacional de Salud 2011-2012

La valoración del estado de salud positivo disminuye con la edad y las mujeres tienen una percepción más negativa que los varones. Según datos de la Encuesta Nacional de Salud, el 25% de las mujeres entre 75 y 79 años declaran un estado de salud malo o muy malo, casi cinco puntos más que en el caso de los varones. En la población de 85 y más años la proporción de mujeres que perciben su salud de forma negativa se eleva al 31.8%, por 24.4% en los varones<sup>75, 76, 89</sup>.

### Valoración del estado de salud percibido como 'malo' o 'muy malo' (%)



Fuente: Ministerio de Sanidad, Encuesta Nacional de Salud 2011-2012

El buen comportamiento de la esperanza de vida libre de incapacidad prueba que el impacto de una población progresivamente envejecida se puede contrarrestar con una mejora de la calidad de vida y el desarrollo de hábitos de vida más saludables entre la población mayor (y de prevención para el conjunto de la población) que influirán en una menor prevalencia de enfermedades crónicas o discapacidad severa. En este sentido, se espera que un aumento de longevidad saludable de la población reduzca la proporción de intervenciones sanitarias intensivas producidas en los últimos años de vida<sup>88</sup>. En consecuencia, el gasto unitario de las personas mayores será menos oneroso.

Otro fenómeno asociado al envejecimiento, es el incremento de personas mayores que viven solas y, por tanto, con mayor riesgo de dependencia severa y de uso de los servicios sanitarios. En 2030, es previsible que la población mayor que vive sola se duplique hasta alcanzar los tres millones, con un ratio aproximado de un tercio de la población de 70 y más años. A menudo los hogares de las personas mayores que viven solas están deficientemente equipados y dificultan la movilidad. El riesgo de pobreza y exclusión social de estas personas también es muy alto. El desarrollo de los servicios sociales es muy efectivo a la hora de reducir los costes que genera este colectivo en la atención hospitalaria. Pero, por el momento, el grado de implantación de los servicios sociales es muy limitado, y su cobertura beneficia a menos del 10% de las personas mayores y los recortes públicos actuales están reduciendo aún más dicha proporción<sup>88</sup>. La tasa de cobertura de 9.4% para el 2004, se ha obtenido de agregar el 3.14% del servicio de ayuda a domicilio (SAD), 2.05% de teleasistencia y de las plazas de centro día (una por cada 200 personas mayores)<sup>88</sup>.

El desarrollo y equidad socioeconómica son aspectos claves para seguir progresando en longevidad saludable. Sin embargo, pobreza, escasez de recursos y exclusión social son problemas persistentes entre los mayores españoles. Según el indicador de pobreza de la UE, casi un tercio de los españoles jubilados viven por debajo del umbral de la pobreza (una cifra sólo superada en Chipre). Entre otros factores, la alta incidencia de jubilados con escasa cualificación laboral y, en consecuencia, la elevada proporción de pensiones mínimas, explican el alto riesgo de pobreza de nuestro país. La pobreza perjudica más a las mujeres mayores, especialmente las viudas o mujeres que viven solas (la tasa de pobreza afecta al 52% de este colectivo, por un 33% de los varones). No obstante, se espera que una vez que se vayan jubilando generaciones mejor formadas y con mayores niveles de renta, se reduzcan los niveles de pobreza de la población mayor de 65 años<sup>75, 76,</sup>

<sup>89</sup>.

Los expertos apuntan que España está envejeciendo sin recursos sanitarios y asistenciales y personal suficientes para tratar los problemas sanitarios de las personas mayores<sup>75, 76, 89</sup>. Las previsiones de envejecimiento reclaman una respuesta más ambiciosa en políticas de salud (que se anticipe al pronóstico de más de un 29.7% de la población con 70 y más años para el 2050).

En la actualidad, los recursos sanitarios son insuficientes para atender los retos del envejecimiento, empezando por la escasa especialización en servicios geriátricos. Para resolver este déficit, los profesionales apuntan la necesidad de fortalecer los estudios de geriatría en la carrera de Medicina, ampliar las plazas de esta rama. Invertir en geriatría ahora puede ahorrar en el futuro costes socioeconómicos derivados de una falta de previsión<sup>75, 76, 89</sup>.

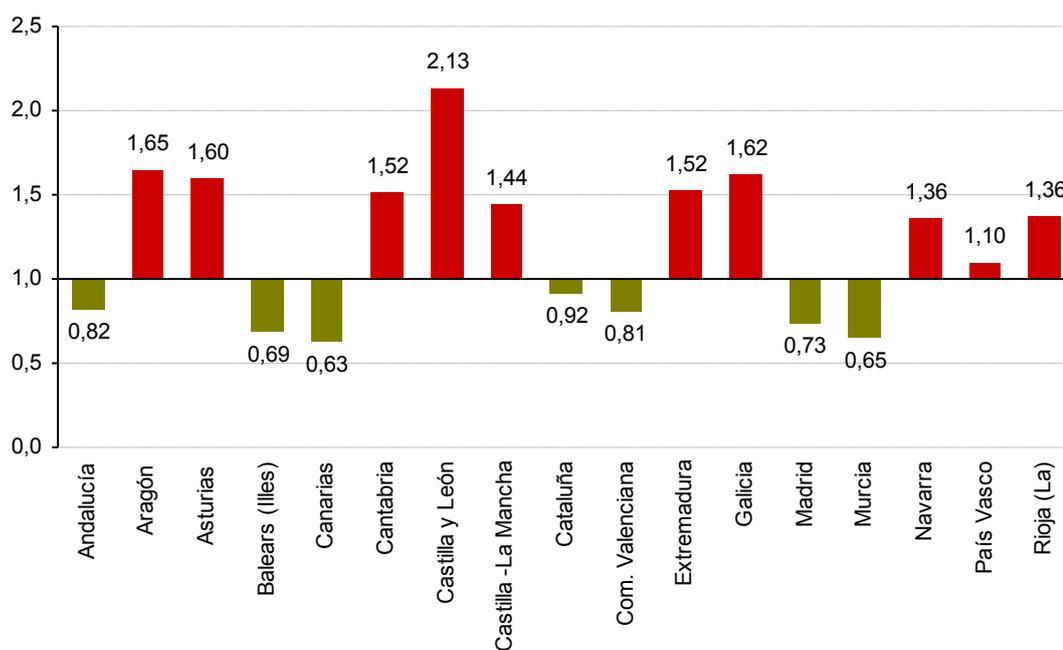
El envejecimiento también afecta a los profesionales sanitarios y, por ello su jubilación implica una reducción significativa de sus efectivos, justo cuando las demandas están creciendo. Las soluciones a este problema pasan por potenciar la formación y nuevas contrataciones, pero también por mejorar las condiciones laborales que motiven a los profesionales sanitarios retrasar la edad de jubilación, y fomentar la eficiencia y productividad a través de la cualificación permanente<sup>75, 76, 89</sup>.

La adaptación al cambio de estructura demográfica no afecta por igual a todas las comunidades. Pero no es sólo una cuestión de autonomías, sino también de distribución de la población mayor en el territorio. La situación es más complicada en el medio rural y las zonas con población dispersa. En el siguiente gráfico se ha elaborado un índice sintético de carga del envejecimiento por CCAA estimado para el 2017<sup>75, 76, 89</sup>. Además de la proyección de la población de 65-80 años y 85 y más años, el índice considera el tamaño medio municipal y la dispersión territorial de la población, es decir, dos variables geográficas que elevan el coste de la prestación de servicios sanitarios.

La máxima carga de envejecimiento afecta especialmente a las comunidades del interior (especialmente en Castilla y León, Castilla-La Mancha, Aragón y Extremadura) y del Norte (Galicia, Asturias y Cantabria). Las comunidades del arco mediterráneo, los dos archipiélagos y Madrid (la única comunidad del interior) presentan los valores más bajos de la carga del envejecimiento. Las comunidades del Valle del Ebro, Navarra y La Rioja, y el País Vasco se posicionan en valores intermedios<sup>75, 76, 89</sup>.

No obstante, los efectos de esta carga del envejecimiento en el gasto sanitario también estarán condicionados por otras variables ya apuntadas, como los niveles de renta y formación de los mayores, junto a su longevidad (especialmente esperanza de vida saludable). Por otro lado, el crecimiento absoluto de la población ha influido más en el incremento del gasto sanitario que el proceso mismo de envejecimiento, y son precisamente las comunidades menos envejecidas las que registran un mayor aumento de la población (por el crecimiento vegetativo y, sobre todo, por la atracción inmigratoria). Por ello, es de esperar que en el futuro estas comunidades sigan acaparando las tasas de crecimiento demográfico más elevadas y, en consecuencia, las mayores demandas sanitarias ligadas al factor demográfico<sup>75, 76, 89</sup>.

#### Índice sintético de carga de envejecimiento: proyección 2017



Fuente: Elaboración propia a partir de datos del INE

## I.2.- METÁSTASIS HEPÁTICAS DE CÁNCER COLORRECTAL

### I.2.1.- SITUACIÓN ACTUAL Y EPIDEMIOLOGÍA

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 estómago<sup>90</sup>. En términos absolutos, las MH son los tumores malignos más frecuentes del hígado<sup>90</sup>.

Un tercio de los CCR se sitúan en el recto (CR) y los otros dos tercios a lo largo del colon (CC)<sup>79, 91</sup>. 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<sup>37, 66</sup>. El CCR es el cáncer más frecuente del aparato digestivo en nuestro medio (considerando ambos sexos)<sup>90, 92</sup>, 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)<sup>49, 61, 62, 65</sup>.

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 contigüidad<sup>45</sup>. 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 organismo<sup>45</sup>.

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)<sup>49, 51, 53, 57, 60, 61</sup>.

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<sup>90,92</sup>.

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 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<sup>90,92</sup>.

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 España se puede considerar alta en ambos sexos; sin embargo en un contexto exclusivamente europeo, se puede considerar media-baja. Dentro del CCR, el CC representa un 60% en los hombres y un 70% en las mujeres y el CR, un 40% en los hombres y un 30% en las mujeres<sup>90,92</sup>.

El CCR en España provoca un número de muertes cada año que supera las 14300 (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<sup>90,92</sup>.

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<sup>90,92</sup>.

Hay grupos de población de riesgo con una incidencia superior de CCR e 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 CCR<sup>45, 93</sup>. Los CCR hereditarios no polipósicos (Síndrome de Lynch), en los que existe una inestabilidad de microsatélites, se asocian generalmente a series de individuos más jóvenes<sup>45</sup>.

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)<sup>45, 93</sup>. Se aconseja remitir a estos pacientes a una Unidad de Consejo Genético específico<sup>45, 93</sup>.

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%)<sup>28, 49, 53, 57, 58, 64, 66</sup>, 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<sup>52, 66</sup>.

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<sup>16, 28, 50, 56, 60</sup>.

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<sup>16, 28, 50, 51, 57, 60, 67</sup>. 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<sup>53, 60</sup>.

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)<sup>16, 28, 37, 43, 60, 64</sup>. 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 operados<sup>66</sup>.

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 1976<sup>94</sup>, 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)<sup>52</sup>.

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%<sup>2-49</sup> (elevando esta cifra hasta el 70% para MHCCR únicas en algunas series)<sup>34, 39, 59</sup>.

El objetivo de mejorar los índices de supervivencia y conseguir índices de operabilidad y resecabilidad más altos, se basa en un tratamiento multidisciplinario<sup>16, 28, 50, 51, 53, 54, 57, 60, 69</sup>: 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<sup>28, 50, 51, 55, 58</sup>.

Los criterios “clásicos” de irreseabilidad de las MHCCR descritos por Ekberg et al<sup>95</sup> 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, proporciona una baja morbimortalidad postoperatoria e incrementa la supervivencia de los pacientes sometidos a una resección de MHCCR<sup>28, 50, 51, 53, 54, 57, 60, 67, 69</sup>. 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, 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<sup>43, 51, 52, 54, 55, 58, 59, 64</sup>. La administración de QT neoadyuvante, para disminuir el tamaño de las lesiones (downsizing-downstaging chemotherapy) 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 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 irresecables<sup>16, 28, 43, 51, 52, 54, 55, 58, 61-66</sup>. 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<sup>58</sup>.

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<sup>50, 53, 57, 58</sup>.

- 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<sup>28, 52</sup>. Este alto porcentaje de pacientes con lesiones irresecables y supervivencia inferior a 2 años (supervivencia media 20 meses)<sup>16</sup> 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<sup>®</sup>, Panitumumab-Vectibix<sup>®</sup>, Bevacizumab-Avastin<sup>®</sup>, etc.)<sup>58</sup>.

- 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%<sup>2, 43, 48</sup>.

- Finalmente, el 50-75% de los pacientes con MHCCR resecaadas 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<sup>16, 27, 37, 43, 50, 52, 57, 64, 66</sup>.

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<sup>50, 67</sup>. 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.- 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 supervivencia<sup>49-68</sup>. Desafortunadamente, sólo entre el 10 y el 30% de los pacientes con MHCCR reúnen inicialmente los requisitos necesarios para someterse a dicho procedimiento<sup>51, 53, 61, 62, 66</sup>.

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 reseccabilidad (15-20%), llegando al 20-30% de la totalidad de los casos<sup>58, 59, 60-66, 68, 96</sup>.

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 reseccables a los pacientes que inicialmente tienen lesiones irresecables y sólo un equipo multidisciplinar 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, etc.<sup>28, 50, 51, 58-60, 68, 69, 96</sup>.

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<sup>16, 28, 50, 51, 53, 57, 58, 60, 68, 96</sup>.

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<sup>2-47, 60, 68, 96</sup>.

#### 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)
<b>RESECCIÓN RADICAL</b>	<b>RESECCIÓN RADICAL</b>
	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.2.2.1.- Respecto al número de las MH**

Muchos estudios han analizado la relación entre el número de metástasis y la tasa de supervivencia<sup>60</sup>. Por ejemplo, estudios iniciales como los de Cady et al<sup>9</sup> y Ekberg et al<sup>95</sup> encontraron una menor supervivencia en aquellos pacientes con cuatro ó más MH. Sin embargo, otros grupos como los de Altendorf-Hofmann y Scheele<sup>97</sup> y el de Pawlik et al<sup>60</sup> 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 reseabilidad de un paciente<sup>60</sup>.

### **I.2.2.2.- 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<sup>60, 98</sup>. 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<sup>60, 98</sup>.

### **I.2.2.3.- 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<sup>60, 96, 98</sup>.

#### I.2.2.4.- 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<sup>60, 96, 98</sup>.

#### I.2.2.5.- Respecto al margen de resección

Actualmente, la ampliación gradual de los criterios que definen los límites de la reseabilidad hacen que ya no vengan 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. Siempre 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<sup>58-66, 96, 98-103</sup>. Para la mayoría de los grupos 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<sup>60, 96, 98-103</sup>.

Durante muchos años se ha considerado como gold estándar que un margen de resección adecuado debía de ser  $>1$  cm.<sup>9, 58-66, 96, 98-103</sup> 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 al<sup>22</sup>, 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 al<sup>104</sup>, y desde la Conferencia de Consenso de la Asociación Americana de HPB (Charnsangavej et al<sup>105</sup>) ya se considera que un margen  $<1$  cm. es oncológicamente adecuado (R0)<sup>60</sup>.

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.<sup>18, 28, 50, 51, 53, 54, 56, 58, 60, 66</sup>

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 RLF-Remenant Liver Functional  $\geq 25-30\%$ ) 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<sup>18, 28, 50, 51, 53, 54, 56, 58, 60, 66</sup>.

### I.2.2.6.- Respecto a la edad del paciente

La esperanza de vida se ha incrementado en los últimos años y ahora esta aproximadamente situada en 76 años para los hombres y 80 años para las mujeres en los países desarrollados<sup>70-73, 79</sup>. Además, potencialmente es previsible que una persona con 75 años de edad pueda vivir otros 10 años<sup>106</sup>. Según diferentes estudios demográficos, en los países occidentales el número de habitantes con edad superior a 70 años se ha incrementado hasta constituirse como el 15% del total de la población y la proyección sugiere que posiblemente ese porcentaje se eleve hasta el 50% en un futuro próximo<sup>79, 106</sup>.

En consonancia con el envejecimiento progresivo de la población, el número de pacientes con edad avanzada que presentan algún tipo de cáncer está también aumentando hasta el punto que más de la mitad de los cánceres que se diagnostican se presentan en pacientes de edad avanzada<sup>70, 72, 74, 79, 80, 107-113</sup>. En USA el estudio realizado por Smith et al<sup>114</sup> en 2009 reflejaba un incremento previsto entre 2010 y 2030 en la incidencia del cáncer en la población mayor de 65 años del 67% frente a tan sólo un incremento del 11% en la población con edades inferiores. Para

Petrowsky et al<sup>74</sup> la población en 2030 mayor de 65 años en USA llegará a 70.3 millones representando el 20% de la población total y similares previsiones se esperan en Europa y Japón.

A pesar de que la esperanza de vida en pacientes con edad avanzada es limitada, el riesgo de muerte por cáncer, sin embargo, es más reducido que en otros grupos de pacientes más jóvenes según lo publicado por algunos autores<sup>81-83</sup>.

Para Petrowsky et al<sup>74</sup> la patología maligna hepatobiliar se presenta con mayor frecuencia entre la sexta y la octava década de la vida (65-85 años) y según Smith et al<sup>114</sup> la incidencia de esta patología proyectada hasta 2030 aumentará un 59% y en un 88% de las ocasiones afectará a una población mayor de 65 años.

El 76% de los pacientes diagnosticados de CCR presentan una edad situada entre 65 y 85 años<sup>70, 72, 79, 80</sup> y para Gallego et al<sup>115</sup> el 50% de los nuevos CCR diagnosticados están presentes en pacientes con edad superior a los 75 años. Para este grupo<sup>115</sup> el panorama en los próximos 20 años empeorará y el 75% de los nuevos CCR diagnosticados junto con el 85% de las muertes por este cáncer se producirán en la población mayor de 65 años. Dado que aproximadamente el 50% de los pacientes con CCR presentan o presentarán MHCCR en el momento del diagnóstico o a lo largo de su evolución<sup>49, 61, 62, 65</sup>, es lógico que en este contexto las MHCCR se presenten hasta en el 33%-50% de los pacientes mayores de 70 años. Sin embargo, en la literatura actual, los estudios sólo contemplan la opción quirúrgica en un 8-20% de los casos<sup>70, 81-84</sup>. Esta diferencia con respecto a pacientes más jóvenes refleja la canalización que de forma “tradicional” se realiza en estos enfermos de edad avanzada hacia tratamientos médicos paliativos<sup>74, 81-83</sup>.

Como se ha expuesto anteriormente, la resección quirúrgica es el único tratamiento capaz de conseguir aumentar la supervivencia a largo plazo y con la mejora en los diferentes campos de la cirugía hepática el riesgo asociado a las intervenciones hepáticas ha disminuido, lo que ha llevado de forma paralela a una disminución de las contraindicaciones quirúrgicas también en pacientes de edad avanzada y, además, según diferentes estudios, la supervivencia a 5 años tras la hepatectomía en pacientes mayores con MHCCR oscila entre el 21% y el 44%, no difiriendo excesivamente de la del resto de pacientes más jóvenes<sup>81-83</sup>.

Actualmente, son escasos los estudios con una muestra importante de pacientes con MHCCR de edad avanzada<sup>70, 82-84, 116-118</sup> y los puntos de corte empleados por los diferentes autores son diferentes ( $\geq 65$  años<sup>117, 119</sup>,  $\geq 70$  años<sup>71, 72, 81-83, 106, 118-122</sup>,  $\geq 75$  años<sup>84, 117, 123, 124</sup> y  $\geq 80$  años<sup>119</sup>) lo que dificulta la comparación entre ellos<sup>81-83</sup>.

En un estudio prospectivo de 2010 del grupo del Paul Brousse (Adam et al<sup>83</sup>) en base a los resultados obtenidos de la base multicéntrica de Livermet<sup>®</sup> (de la que forma parte nuestro hospital), se comparó a 1624 pacientes de edad >70 años con otros 6140 pacientes de menor edad. Los pacientes de edad >70 años tuvieron menos MH múltiples, bilaterales y sincrónicas que los pacientes más jóvenes. Asimismo, recibieron menos QT adyuvante a la hepatectomía y este dato, junto con la presencia de >3 MH, bilateralidad de las lesiones y presencia de EHD, fueron factores de peor pronóstico en los pacientes de edad superior a 70 años. Este grupo de población fue en aumento con el paso de los años hasta llegar a representar un 25.8% del total de pacientes del estudio. Aunque las cifras de supervivencia en conjunto fueron sensiblemente inferiores a la de los pacientes más jóvenes (43 *vs* 47 meses) la supervivencia a medio y largo plazo fue muy superior a la obtenida con tratamiento exclusivamente quimioterápico. Dado que la morbimortalidad fue equiparable en los dos grupos de edad (a pesar de presentar mayor incidencia de patología cardiopulmonar), no se consideró la edad como una contraindicación formal para la cirugía. Además, este grupo pone de manifiesto que si la resección fue globalmente curativa, la presencia de EHD tampoco representa ya una contraindicación para indicar la resección en estos pacientes. En cuanto a rehepatectomías, el grupo francés tampoco presenta objeción dado que la mortalidad postoperatoria fue nula con cifras de supervivencia a 3 años en torno al 75% en ambos grupos.

En un estudio publicado recientemente, el grupo alemán de Hannover (Kulik et al<sup>82</sup>, 2011) sobre 939 pacientes con una edad superior a 70 años, mostró que, a pesar de que la supervivencia a 5 años en estos pacientes era inferior (31.8% *vs* 37.5%), las cifras de morbilidad (14.8%) y mortalidad (1%) fueron similares a las de la población de mediana edad, por lo que no contraindican tampoco la cirugía en estos pacientes. No obstante sí encontraron que un estadio IV del CCR y que un número de unidades de transfusión de sangre por encima de 6, fueron factores de peor pronóstico sobre la supervivencia en los pacientes con edad por encima de los 70 años intervenidos por MHCCR. En consonancia con Adam et al<sup>83</sup>, plantean la posibilidad de repetir la hepatectomía en este tipo de pacientes dada la baja morbimortalidad obtenida en sus estudios.

El grupo francés de Strasburgo (Zacharias et al<sup>81</sup>, 2004) con una muestra más pequeña de 61 pacientes de edad superior a 70 años, obtuvieron una morbimortalidad similar a la del resto de pacientes tanto en la primera hepatectomía como en la rehepatectomía. Tuvieron una recurrencia del 79% en los pacientes con resección R0 y la supervivencia global a 5 años fue del 22% en los pacientes >70 años con resección también R0. Los factores que identificaron como de peor pronóstico en el análisis multivariante fueron la presencia de EHD, un nivel de CEA >200 ng./ml. y

la presencia de  $\geq 3$  MH (en los pacientes mayores sin estos factores de riesgo la supervivencia a 5 años fue del 36% y una supervivencia libre de enfermedad del 33%). Dado que la supervivencia media de los pacientes en los que no se realiza resección quirúrgica ni se administra QT sobre las MHCCR es de 4.5-6-5 meses y en los que se tratan con QT aislada es de 9.2-16.5 meses, estos autores aconsejan una primera resección hepática en los pacientes de edad avanzada independientemente de la presencia de los factores de riesgo estudiados (aunque la EHD se descubra intraoperatoriamente) siempre y cuando la resección R0 sea técnicamente posible. No obstante, en los pacientes en los que se plantea una rehepatectomía sólo se indicaría en los casos en los que no estén presentes estos factores de riesgo, pudiéndose plantear en estas situaciones de alto riesgo la RF como una alternativa terapéutica a la resección.

En otro estudio reciente de 2011, Di Benedetto et al<sup>72</sup> han publicado el que hasta nuestro conocimiento es el único estudio casos-contrroles emparejando a 32 pacientes con edad igual o superior a 70 años con otros 32 pacientes de edad inferior sin diferencias significativas en cuanto a las características preoperatorias de los dos grupos excepto la propia edad. El grupo italiano de Módena presentó una incidencia de complicaciones postoperatorias similar en ambos grupos (28.1% vs 34.4%) y con una mortalidad a 30 y 60 días en el grupo de edad avanzada del 0% y del 35 respectivamente. Tampoco encontraron diferencias significativas ni en cuanto a supervivencia global a 5 años (33.3% vs 28%) ni en cuanto a supervivencia libre de enfermedad a 5 años (16.4% vs 19.5%). Para estos autores, los resultados apoyan la evidencia que la resección hepática debe tenerse siempre en cuenta como primera opción en los pacientes de edad avanzada y la edad no debe de ser una contraindicación en sí misma para la hepatectomía. el grupo italiano de la universidad de “La Sapienza” publicó resultados similares (Mazzoni et al<sup>106</sup>, 2007) en un trabajo retrospectivo estructurado de forma similar al de Di Benedetto et al<sup>72</sup>.

El trabajo publicado por el grupo de Basingstoke (Cook et al<sup>84</sup>, 2012) plantea un estudio retrospectivo con una muestra amplia de pacientes de edad avanzada (151 pacientes con edad igual o superior a 75 años) y la compara con otra cohorte de pacientes de edad inferior (1292 pacientes). Los pacientes de edad avanzada recibieron menos neoadyuvancia y presentaron mayor comorbilidad. Los resultados a largo plazo fueron similares en ambos grupos pero los resultados a corto plazo (90 días del postoperatorio) fueron significativamente peores en el grupo de pacientes con edad avanzada (morbilidad 32.5% vs 21.2% y mortalidad 7.35 vs 1.3%). Para estos autores los buenos resultados a largo plazo justifican la indicación quirúrgica con una aceptable morbimortalidad.

En este sentido pero en ámbito nacional, Figueras et al<sup>116</sup> publicaron en 2007 un estudio retrospectivo sobre 648 pacientes de los cuales 160 (25%) fueron mayores de 70 años. De igual forma que para Cook et al<sup>84</sup>, la morbilidad (41% vs 34%) y la mortalidad postoperatoria (8% vs 3%) fueron significativamente superiores en el grupo de pacientes con edad avanzada. Asimismo, las hepatectomías mayores en el grupo de edad avanzada (59%) incrementaron significativamente su mortalidad al 11.6% del mismo modo el presentar MH con tamaño igual o superior a 10 cm. en el grupo de edad avanzada (5%) también incrementó significativamente la mortalidad al 37.5%. A pesar de todos estos resultados, la supervivencia global a 5 años y la supervivencia libre de enfermedad fueron similares en ambos grupos (36% vs 45% y 30% vs 25%, respectivamente). El grupo de Bellvitge concluye que en base a los resultados del estudio los criterios de selección de pacientes para realizar una hepatectomía no deben diferir en función de la edad de los pacientes.

El grupo de Liverpool (de Liguori et al<sup>70</sup>, 2008) obtuvo en el análisis multivariante de su cohorte con 178 pacientes que el estadio T3 del CCR primario, las hepatectomías mayores, un número de MH >3 y la presencia de complicaciones postoperatorias afectaron a la supervivencia global. La neoadyuvancia sin embargo (57.5% de los pacientes), fue un factor de mal pronóstico sólo en el análisis univariante que no fue confirmado en el multivariante. No obstante estos autores consideran que la administración de neoadyuvancia (FOLFOX) a la hepatectomía es segura. La morbilidad fue del 38.5% y la mortalidad postoperatoria fue del 4.9%. De los factores pronósticos citados anteriormente, ninguno influyó en la supervivencia libre de enfermedad en el análisis estadístico univariante ni multivariante.

En cuanto a los autores asiáticos destacamos los trabajos del grupo de la universidad de Yokohama (Nagano et al<sup>120</sup> 2005 y Nojiri et al<sup>123</sup> 2009). En el primero<sup>120</sup> de ellos, se comparan 62 pacientes de edad avanzada con 150 de edad más joven mientras que en el segundo estudio<sup>123</sup> se comparan 64 pacientes de edad avanzada con 337 de edad más joven. Curiosamente, ambos artículos utilizan un punto de corte diferente (70 años<sup>120</sup> y 75 años<sup>123</sup>, respectivamente). En ambos estudios tanto los resultados a corto como a largo plazo son superponibles en los dos grupos de edades por lo que concluyen nuevamente que la edad no es un criterio para contraindicar la hepatectomía en los pacientes con MHCCR y con edad avanzada.

Un grupo americano de New Hampshire (Robertson et al<sup>119</sup>, 2008) realizó un estudio a partir de una búsqueda de pacientes de la base medica Medicare hasta poseer una muestra de 3957 pacientes con MHCCR y con una edad igual o superior a 65 años. Dividieron la muestra entre intervalos de edad [65-69 años (1073, 27.1%), 70-74 años (1300, 32.8%), 75-79 años (970, 24.5%) y

≥80 años (614, 15.5%)]. El análisis multivariante mostró que en el grupo de pacientes con edad ≥80 años, la comorbilidad asociada y la presentación sincrónica del CCR primario junto con las MH fueron factores de mal pronóstico e influyeron tanto sobre la mortalidad postoperatoria a 90 días como sobre la supervivencia global a 5 años. Los autores recomiendan identificar a estos pacientes de especial mal pronóstico en los que se podrían plantear otras estrategias terapéuticas menos agresivas como por ejemplo la RF. Con un abordaje menos agresivo potencialmente se podría conseguir una mejor calidad de vida para estos pacientes de alto riesgo.

Otro grupo americano de Louisville (Cannon et al<sup>71</sup>, 2011) planteó un estudio retrospectivo muy similar al nuestro en el que compararon las características clínicas preoperatorias y los resultados a corto y largo plazo de dos grupos de pacientes (punto de corte 70 años). En base a los resultados obtenidos a corto plazo a 90 días referentes a la morbilidad (52.5% *vs* 48.2%), a la mortalidad y a largo plazo referente a la supervivencia a 5 años (20.9% *vs* 35.1%) y a la supervivencia libre de recurrencia a 5 años (16.7% *vs* 18.9%), recomiendan no considerar a la edad del paciente como una contraindicación para plantear la hepatectomía. Cabe destacar que los 59 pacientes de edad avanzada de su estudio presentaron una mayor comorbilidad preoperatoria que los 220 pacientes más jóvenes. Sin embargo, el porcentaje de hepatectomías mayores (≥ 3 segmentos) fue similar en ambos grupos (52.5% *vs* 53.2%).

Tradicionalmente, las resecciones hepáticas mayores no se han planteado en los pacientes mayores principalmente por la presencia de comorbilidad asociada, deterioro en la función renal, cardiopulmonar y/o hepática frecuentemente asociado a problemas de deshidratación y malnutrición<sup>125</sup>. Muchos autores<sup>72, 79, 107, 112, 113, 117, 121</sup> han resaltado la idea de que existe un riesgo teórico de mayor insuficiencia hepática postoperatoria en los pacientes con edad avanzada principalmente debida a cambios estructurales y funcionales en el hígado que conllevan una peor tolerancia a la pérdida de volumen hepático tras la hepatectomía reduciéndose la masa hepatocitaria efectiva, peor microcirculación, menor capacidad para eliminar radicales libres, enlentecimiento de la reparación por daño en el ADN mitocondrial hepatocitario y un retraso de la regeneración hepática final por retraso en la respuesta de los factores de crecimiento<sup>126</sup> y de las células Kupffer<sup>127</sup>.

En este sentido, el grupo americano (Reddy et al<sup>117</sup>, 2011) publicó recientemente un artículo con 856 pacientes sometidos hepatectomías mayores por distintas patologías en dos centros de referencia (Durham y Pittsburgh). De ellos, 322 pacientes eran de edad igual o superior a 65 años (107 ≥75 años). Para estos autores, la edad fue un factor pronóstico de mayor

mortalidad postoperatoria y de mayor sepsis postoperatoria pero no se asoció con una mayor morbilidad. La clasificación ASA fue un factor pronóstico independiente en el análisis multivariante asociado a una mayor mortalidad y morbilidad postoperatoria en los pacientes mayores sometidos a una hepatectomía mayor.

Otros autores<sup>117, 118, 121, 124</sup> han planteado estudios en los que han comparado las características clínicas preoperatorias y los resultados a corto y largo plazo en pacientes con edad avanzada y con resecciones hepáticas mayores confirmando la factibilidad y la seguridad de este tipo de hepatectomías en pacientes mayores. Mann et al<sup>121</sup> en 2008 del hospital de Leicester (Inglaterra) plantearon un trabajo donde se plantearon si estaban justificadas las hepatectomías mayores en los pacientes con edad igual o superior a 70 años (49 pacientes) y si un abordaje agresivo similar al de los pacientes más jóvenes (112 pacientes) obtenía resultados satisfactorios en las MHCCR. La morbilidad, mortalidad, índice de transfusión, duración de la intervención, estancia en UCI y estancia hospitalaria global fue solapable en ambos grupos. Del mismo modo, la supervivencia global y la libre de enfermedad tampoco mostraron diferencias estadísticamente significativas.

En 2009 el grupo alemán de la universidad de Hessen (Bockhorn et al<sup>124</sup>) publicó un estudio que llegó a conclusiones similares a Mann et al<sup>121</sup> pero con la diferencia de que se basaron en 49 pacientes de edad igual o superior a 75 años con hepatectomías mayores por MHCCR y no aportaron grupo de control con pacientes jóvenes. El único factor pronóstico que influyó sobre la supervivencia tanto en el análisis univariante como en el multivariante fue la presencia de tumor en los márgenes de resección. Para Menon et al<sup>118</sup> en 2006, al comparar 127 pacientes con edad igual o superior a 70 años sometidos a hepatectomías mayores por distintas patologías frente a 390 pacientes jóvenes publicaron cifras similares de morbimortalidad, supervivencia y recurrencia entre ambos grupos. Dentro del grupo de edad avanzada, el riesgo preanestésico ASA 3 y la transfusión intraoperatoria de más de 3 concentrados de hemáties se asociaron con una menor supervivencia y el presentar más de 3 MH influyó sobre la supervivencia libre de enfermedad.

En el trabajo publicado en 2005 por Turrini et al<sup>128</sup> sobre 33 pacientes de edad  $\geq 70$  años y con más de 3 MH metacrónicas, 15 fueron resecados mediante hepatectomías mayores sin administración de QT perioperatoria (grupo 1) y 18 fueron exclusivamente tratados con QT (grupo 2) por ser ASA-score  $\geq 3$  o por decisión del paciente. Todos los pacientes del grupo 2 murieron durante la realización del estudio sin embargo, en el grupo 1 no hubo mortalidad postoperatoria y la morbilidad fue del 33%. La supervivencia global a 1 y 2 años en ambos grupos

fue del 73 *vs* 50% ( $p=0.040$ ) y 47 *vs* 15% ( $p=0.050$ ), respectivamente. Los autores concluyeron que la hepatectomía mayor debe plantearse en pacientes de edad avanzada pero sin ASA-score alto y sin más de 4 MH, situaciones en las cuales se debe plantear un tratamiento exclusivamente médico.

Respecto a otros tipos de patologías hepatobiliares y su manejo en pacientes de edad avanzada son interesantes entre otros trabajos, la revisión realizada por Petrowsky et al<sup>74</sup> o el artículo original de Aldrighetti et al<sup>129</sup>. Este último autor de la universidad de Milan<sup>129</sup> presentó un estudio en el que valoraba los resultados a corto plazo (morbilidad, mortalidad, transfusión postoperatoria y estancia hospitalaria) con 129 pacientes (32 con edad igual o superior a 70 años *vs* 97 pacientes más jóvenes) en los que se realizó algún tipo de hepatectomía por patología hepatobiliar benigna o maligna. Al comparar ambos grupos se observó que los pacientes mayores tuvieron más resecciones hepáticas por hepatocarcinoma (HCC) y mayor comorbilidad cardiovascular que los pacientes más jóvenes. En ninguna de las 4 variables incluídas en el seguimiento a corto plazo se observaron diferencias estadísticamente significativas si bien en el grupo de pacientes más jóvenes hubo una muerte y tuvieron mayor morbilidad postoperatoria (21.6% *vs* 9%). Por todo ello, el autor concluye que la edad en sí misma no es una contraindicación para plantear la resección hepática en pacientes  $\geq 70$  años con patologías hepatobiliares.

Mención especial requiere el trabajo publicado por el grupo japonés de Hanazaki et al<sup>127</sup> sobre el HCC, ya que fue uno de los pioneros en publicar junto a otros grupos<sup>130-137</sup>, buenos resultados de la resección hepática en pacientes de edad avanzada con HCC<sup>138-139</sup>. El grupo de la universidad japonesa de Matsumoto<sup>127</sup> comparó 2 grupos de pacientes de edad avanzada (103 con edad igual o superior a 70 años *vs* 283 pacientes más jóvenes) en los que se llevó a cabo una resección hepática por la presencia de hepatocarcinoma. No encontraron diferencias significativas ni en cuanto a los resultados a corto plazo (morbimortalidad postoperatorias) ni en cuanto a los resultados a largo plazo (supervivencia y recurrencia) a 1, 3 y 5 años. Aconsejan la resección hepática en las mismas situaciones que en los pacientes jóvenes si bien aquellos con presencia de cirrosis o invasión vascular (factores predictivos de peor pronóstico sobre la supervivencia en el análisis multivariante) presentarán menos supervivencia global.

Algunas revisiones como la del grupo alemán de Bruce et al<sup>140</sup> en 2007 y la del grupo americano de Anaya et al<sup>79</sup> en 2011 desarrollan pormenorizadamente todos los aspectos expuestos en los artículos anteriores y concluyen que la edad no es una contraindicación para la resección hepática y que no debe de servir de guía para indicar un tratamiento meramente paliativo siempre y cuando se realice una correcta selección de pacientes.

La bibliografía es más extensa cuando se comparan pacientes de edad avanzada y con CCR<sup>141-150</sup> tanto en lo referente a los resultados quirúrgicos en términos de morbilidad, de supervivencia y de recurrencia, como en lo referente al uso de la QT perioperatoria en pacientes de edad avanzada con CCR en estadio IV<sup>122, 140, 151-159</sup>.

La esperanza de vida de los pacientes jóvenes o con edad avanzada y con MHCCR que no reciben tratamiento es extremadamente corta y, a pesar de que la única opción curativa se basa en una resección quirúrgica completa, en el momento del diagnóstico un 80% de los pacientes no se consideran candidatos a resección, tanto por el tamaño, como por la localización de las MH y la diseminación de la enfermedad<sup>28, 49, 50, 53, 57, 58, 64, 66, 160, 161</sup>. Para estos pacientes, el tratamiento quimioterápico es la única opción terapéutica disponible y, en este sentido, durante los últimos años ha habido un importante progreso en el establecimiento de nuevos estándares de tratamiento para pacientes con MHCCR inicialmente irresecables y también en cuestiones relacionadas con la QT neoadyuvante en pacientes con MHCCR resecables<sup>58, 160, 161</sup>.

Desde finales de los años 50 hasta hace pocos años, el 5-FU (5-Fluorouracilo o Capecitabina-Xeloda<sup>®</sup>) era el único agente quimioterápico disponible con eficacia demostrada. Sin embargo, la tasa de respuesta y la supervivencia media eran de un 10% y un 15% respectivamente a los 10 meses del inicio del tratamiento, obteniendo los pacientes tratados un mínimo aumento de la supervivencia frente a los cuidados paliativos<sup>58, 59, 61, 160, 161</sup> (destaca el estudio del grupo canadiense de Ho et al<sup>156</sup> en 2005 sobre pacientes de edad avanzada). Esta tasa de respuesta aumentó hasta alcanzar cifras cercanas al 25% con AF/LV (Ácido Folínico/Leucovorín), utilizado para regular el tratamiento con FU. Cuando se incorporaron a los tratamientos quimioterápicos basados en la combinación de FU/LV con otros citotóxicos como el Irinotecan o Camptotecina-11 (CPT-11<sup>®</sup>-Debiri<sup>®</sup>-Camptosar<sup>®</sup>) y el Oxaliplatino o L-OHP (Eloxatin<sup>®</sup>-Coaprovel<sup>®</sup>-Foxantalcon<sup>®</sup>), se observó un aumento en la tasa de respuesta, alcanzando una cifra del 50%<sup>58, 59, 61, 160-175</sup> (destacan los estudios de Benavides et al<sup>154</sup> en 2012 y de Berretta et al en 2011<sup>153</sup> y 2012<sup>152</sup> sobre pacientes con edad avanzada y con CCR en estadio IV). Si se añade a los tratamientos combinados estándar un agente biológico, como los anticuerpos monoclonales anti-VEGF (factor del crecimiento endotelial vascular, Bevacizumab-Avastin<sup>®</sup>) y anti-EGFR (factor del crecimiento epidérmico, Cetuximab-Erbitux<sup>®</sup> y Panitumumab-Vectibix<sup>®</sup>), también se observa un aumento de la tasa de respuesta (cercanas al 70%) y de las cifras de supervivencia<sup>58, 59, 61, 160, 161, 176-187</sup> (ver estudios de Cunningham et al<sup>155</sup> en 2013, Sastre et al<sup>157</sup> en 2011 y Fornaro et al<sup>159</sup> en 2011 incluyendo pacientes con edad avanzada y con CCR en estadio IV).

A pesar de que el gold estándar para conseguir una supervivencia prolongada en los pacientes con MHCCR es la resección quirúrgica, hasta el 70% de los pacientes presentan algún tipo de recurrencia de la enfermedad a lo largo de su evolución. Por esta razón, es importante que el equipo multidisciplinar que valora a los pacientes con MHCCR plantee una terapia multimodal<sup>58, 160, 161</sup> decida sobre cada paciente en particular la instauración o no de QT neo/coadyuvante y, si se aplica, finalmente decidir qué régimen es el más indicado<sup>58, 160, 161</sup>.

La QT neoadyuvante presenta unos beneficios potenciales, entre otros<sup>58, 122, 160, 161, 188-190</sup>:

- Es indicativa de la biología tumoral y permite realizar un test de quimiosensibilidad con una doble finalidad. Por un lado, una buena respuesta a la QT neoadyuvante es un factor de buen pronóstico para seleccionar buenos candidatos para la cirugía (permitiendo evitar la cirugía en aquellos casos de resistencia a la QT y en los que se produce una rápida progresión). Por otro lado, permite además seleccionar los pacientes en los que sería útil administrar QT adyuvante a la resección hepática.

- Permite tratar la enfermedad “oculta”, eliminando los focos de micrometástasis no detectables por pruebas de imagen convencional minimizando la diseminación tumoral intraoperatoria.

- Mejora las tasas de reseccabilidad (aumenta el número de resecciones completas R0) y permite llevar a cabo cirugía menos agresiva, reduciendo la necesidad de realizar una resección amplia de parénquima hepático.

Sin embargo, la QT neoadyuvante no está exenta de posibles inconvenientes<sup>58, 122, 160, 161, 188-190</sup>:

- La toxicidad que puede provocar tanto a nivel hepático como sistémico, que puede afectar a la morbimortalidad postoperatoria.

- Una duración excesiva del tratamiento quimioterápico neoadyuvante para conseguir el “máximo efecto” sobre las MHCCR, puede demorar la toma de decisión quirúrgica, puede haber una progresión de la enfermedad que impida la realización de la cirugía y puede inducir una respuesta radiológica completa que dificulte la localización de las MHCCR y, por lo tanto, la resección quirúrgica.

- El elevado coste económico que tiene la QT neo/coadyuvante.

A pesar de todos estas consideraciones, en la resección del CCR en estadio III Jessup et al<sup>191</sup> apuntan que sólo el 39% de los pacientes con edad superior a 80 años recibieron QT adyuvante. El grupo de Gallego et al<sup>115</sup> encontró que el 20% de los pacientes de edad avanzada con CCR en estadio IV fueron subsidiarios de tratamiento quirúrgico o ablación con RF, el 40% recibió QT y el otro 40% no llegó a recibir tratamiento debido a su precario performance status.

Lewis et al<sup>192</sup> encontraron que la presencia de pacientes con CCR en estadio IV y de edad avanzada en los ensayos clínicos de QT neo/coadyuvante sólo representaba un 25% debido a los estrictos criterios de inclusión y de exclusión. Este autor describía un gran sesgo de selección en estos ensayos dado que ese porcentaje englobaba pacientes con edad avanzada y con buen estado funcional ECOG-PS (Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status) y poca comorbilidad, por lo que no eran representativos de la verdadera población de pacientes con edad avanzada y con CCR.

Para evaluar el estado funcional de los pacientes de edad avanzada, otros autores prefieren utilizar la clasificación ASA<sup>72, 106, 117, 118</sup>, el índice de Charlson<sup>119, 193</sup>, el Pre-operative assessment of cancer in the elderly (PACE)<sup>79, 194</sup> o simplemente se limitan a enumerar y desglosar la comorbilidad del enfermo<sup>70, 71, 81-84, 116, 120, 123, 124, 129</sup>.

Según Bruce et al<sup>140</sup>, la edad cronológica y la fisiológica no necesariamente tienen que coincidir y en este sentido se debe tener en cuenta la salud, la independencia y el estado funcional. D'Andre et al<sup>195</sup> realizaron una revisión de 4 estudios con 1748 pacientes con CCR en estadio IV y encontraron que el performance status y no la edad del paciente fue un factor pronóstico predictivo sobre la supervivencia y la recurrencia.

En 2009 el grupo austriaco de Viena (Tamandl et al<sup>122</sup>) publicó un artículo donde comparó los resultados obtenidos tras la administración de neoadyuvancia (ciclos basados en Oxaliplatino y 5-FU) en 2 cohortes de pacientes (174 pacientes con edad inferior a 70 años y 70 pacientes con edad avanzada  $\geq 70$  años). Las 2 cohortes se compararon en función de sus variables perioperatorias y adicionalmente los autores llevaron a cabo dentro de la cohorte de pacientes con edad avanzada un análisis estadístico uni y multivariante para determinar los factores pronósticos de supervivencia global y de supervivencia libre de enfermedad. Para estos autores la administración de neoadyuvancia en pacientes de edad avanzada es segura con una aceptable morbimortalidad y también es efectiva al mejorar los resultados a largo plazo tanto en supervivencia global como en supervivencia libre de enfermedad.

## **II. OBJETIVOS**

1.- Comprobar si se cumplen los estándares de calidad actuales en el tratamiento quirúrgico de los pacientes con MHCCR y edad avanzada en nuestra unidad de cirugía hepática, en base a los resultados obtenidos a corto plazo (morbilidad y mortalidad del postoperatorio inmediato a 90 días) y a largo plazo (supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad a 5 años).

2.- Evaluar y comparar las características clínicas y patológicas de los pacientes con edad avanzada frente a los pacientes más jóvenes intervenidos por MHCCR de nuestra serie.

3.- Reconocer qué factores pronósticos perioperatorios (dependientes del paciente, del tumor primario-CCR y de las MH, de la propia resección hepática, de la afectación extrahepática y de la recidiva hepática de la enfermedad) han influido en los resultados a corto plazo (morbilidad y mortalidad del postoperatorio inmediato a 90 días) de los pacientes con edad avanzada intervenidos por MHCCR de nuestra serie.

4.- Determinar qué factores pronósticos perioperatorios (dependientes del paciente, del tumor primario-CCR y de las MH, de la propia resección hepática, de la afectación extrahepática y de la recidiva hepática de la enfermedad) han influido en los resultados a largo plazo (supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad a 5 años) de los pacientes con edad avanzada intervenidos por MHCCR de nuestra serie.

# **III. MATERIAL Y MÉTODOS**

### III.1.- MATERIAL

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

Como punto de partida para la recogida de datos, se asumió el momento del diagnóstico de las MHCCR, realizando desde 2004 un muestreo consecutivo para no introducir sesgos de selección muestral y evitar así la selección de los casos más favorables\*\*.

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

Con el objetivo de ampliar los resultados ya publicados por nuestro grupo<sup>45, 196-200</sup> y de evaluar comparativamente el efecto de la edad avanzada (edad igual o superior a 70 años), dentro de la totalidad de los pacientes (n=250), hemos dividido la muestra en **2 cohortes o grupos** de pacientes en función de si la edad fue **igual o superior a 70 años** (pacientes de edad avanzada; n=84, 33.6%) o **inferior a 70 años** (pacientes de edad más joven; n=166, 66.4%). Ambas cohortes se compararon para detectar diferencias en cuanto a sus variables clínicas y patológicas. Esta misma metodología de trabajo es la que siguen otros grupos como el de Zacharias et al<sup>81</sup> en 2004, Nagano et al<sup>120</sup> en 2005, Menon et al<sup>118</sup> en 2006, Figueras et al<sup>116</sup> en 2007, Mazzoni et al<sup>106</sup> en 2007, Nojiri et al<sup>123</sup> en 2009, Adam et al<sup>183</sup> en 2010, Di Benedetto et al<sup>72</sup> en 2011, Cannon et al<sup>71</sup> en 2011, Kulik et al<sup>82</sup> en 2011 y Cook et al<sup>84</sup> en 2012.

---

\*Durante el periodo de realización del estudio, desde Enero de 2004 hasta Julio de 2012, se realizaron en el Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo del Hospital Universitario Miguel Servet, 250 “primeras” hepatectomías sobre un total de 250 pacientes con MHCCR. Durante su seguimiento, se realizaron 34 rehepatectomías sobre 34 pacientes. De éstos, 6 pacientes experimentaron “segundas” rehepatectomías y a 2 pacientes se les realizó una “tercera” rehepatectomía. En total, sobre 250 pacientes, se han realizado, finalmente, 292 resecciones hepáticas todas ellas con intención curativa o intención de tratar (“intention to treat”).

\*\*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/extrahepática de las metástasis. Han quedado excluidos del estudio, 10 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.

Tras realizar esta comparación, analizamos en la cohorte de pacientes edad avanzada los resultados obtenidos a corto plazo (morbilidad y mortalidad postoperatoria a 90 días)<sup>71, 82, 84, 117, 119, 201</sup> y a largo plazo (curvas Kaplan-Meier de supervivencia actuarial y de supervivencia libre de enfermedad a 5 años respectivamente)<sup>70, 72, 81-84, 116, 119, 120, 122, 123, 129</sup>, en relación a cada una de las variables pronósticas definidas posteriormente en nuestro estudio. Se han excluido del análisis estadístico a largo plazo en relación a cifras de supervivencia global y libre de enfermedad, los 3 pacientes que fallecieron en el postoperatorio inmediato (90 días siguientes a la primera hepatectomía<sup>71, 82, 84, 117, 119, 201</sup>), en consonancia con otros autores<sup>37, 56, 116</sup>. Sin embargo, estos 3 pacientes sí se han tenido en cuenta para conformar la estadística descriptiva de la totalidad de la serie y a la hora de valorar la influencia de los factores analizados sobre los resultados a corto plazo tanto de morbilidad como de mortalidad postoperatoria.

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

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

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

Los pacientes fueron informados en todo momento de la utilización de los datos de su historia clínica para la realización del estudio, obteniendo una respuesta masiva y positiva, no encontrándose ninguna abstención ni negativa a su inclusión en el trabajo. 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.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 para 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 posteriormente 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 caso de RH de  $\geq 5$  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<sup>202, 203</sup> y Eisenhauer et al<sup>204</sup> y desde 2012 los criterios definidos por Chun et al<sup>205</sup> 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 laparotomía<sup>206-208</sup>, 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 a 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 MH que realizamos en nuestro hospital se lleva a cabo según 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<sup>®</sup> 2002 Advanced Diagnostic Imaging Type B Class I B-K Medical<sup>®</sup>, 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 el equipo anestésico intenta mantener una PVC <5 cm. H<sub>2</sub>O durante la sección del parénquima hepático; y utilizamos un bisturí ultrasónico Cavitron<sup>®</sup> CUSA Excel<sup>TM</sup> 36 KHz Prim<sup>®</sup> S.A. Valleylab<sup>®</sup> y un sistema de coagulación monopolar Tissuelink Disecting<sup>®</sup> Sealer Simply Medical<sup>®</sup> Inc. Aunque no sistemáticamente, cuando el equipo quirúrgico lo 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 mismo, en nuestro caso a través de la clasificación ASA<sup>209</sup>. 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 cm. H<sub>2</sub>O 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<sup>27, 50, 57</sup>. 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 31 variables. Se realizó una ficha en soporte informático en la que se recogen datos básicos del paciente, datos clínicos y analíticos que posteriormente evaluaremos y que se encuentran reunidas bajo cinco apartados fundamentales:

#### ***A. DATOS DE FILIACIÓN/COMORBILIDAD DEL PACIENTE***

#### ***B. DATOS DEL CÁNCER COLORRECTAL INICIAL***

#### ***C. DATOS DE LAS METÁSTASIS HEPÁTICAS***

#### ***D. DATOS DE LA RESECCIÓN HEPÁTICA***

#### ***E. DATOS DE AFECTACIÓN EXTRAHEPÁTICA Y DEL SEGUIMIENTO POSTOPERATORIO***

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 que se expone a continuación. Esta ficha tabula todas las variables que se van a estudiar, según los parámetros recogidos en los distintos tipos de celdas. Las 31 variables en estudio se distribuyeron de la siguiente manera:

## **A. DATOS DE FILIACIÓN/COMORBILIDAD DEL PACIENTE**

### **1. Edad (años hasta la fecha de la hepatectomía)**

### **2. Sexo**

- Mujer: 0*
- Hombre: 1*

### **3. Riesgo ASA<sup>209</sup>**

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

## **B. DATOS DEL CÁNCER COLORRECTAL INICIAL**

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

### **2. Estadio Tumoral**

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

### **3. Localización tumor colorrectal**

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

### **4. QT adyuvante postcolectomía\*\***

- No: 0*
- Sí: 1*

---

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

\*\* 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.

### ***C. DATOS DEL DIAGNÓSTICO DE LAS METÁSTASIS HEPÁTICAS***

- 1. Sincronicidad de las MH con el CCR**
  - No: 0*
  - Sí: 1*
  
- 2. Localización**
  - Unilateral: 0*
  - Bilateral: 1*
  
- 3. CEA al diagnóstico (ng/ml)**
  
- 4. Resecabilidad inicial de las metástasis hepáticas al diagnóstico (MH)\***
  - No: 0*
  - Sí: 1*
  
- 5. QT neoadyuvante prehepatectomía**
  - No: 0*
  - Sí: 1*
  
- 6. QT adyuvante posthepatectomía**
  - No: 0*
  - Sí: 1*

### ***D. DATOS DE LA RESECCIÓN HEPÁTICA***

- 1. CEA preoperatorio (ng/ml)**
  
- 2. Número de segmentos resecaos\*\***
  
- 3. Tratamiento local adicional (RF)**
  - No: 0*
  - Sí: 1*
  
- 4. Transfusión intra/postoperatoria de concentrados de hemáties**
  - 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<sup>58, 59, 61, 160-187</sup>.

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

**5. Unidades de transfusión de sangre****6. Resección R0/R1\***

- R0: 0
- R1: 1

**7. Complicaciones postoperatorias**

- No: 0
- Menores: 1
- Mayores: 2

**8. Mortalidad postoperatoria**

- No: 0
- Sí: 1

**9. Estancia media (días)****10. Nueva recidiva hepática no operada**

- No: 0
- Sí: 1

**11. Fecha última consulta\*\*****12. Supervivencia**

- No: 0
- Sí: 1

**13. Fecha del “exitus”****14. Supervivencia libre de enfermedad o SLE (Disease Free Survival-DFS)**

- No: 0
- Sí: 1

---

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

\*\* Consideramos fecha de la última consulta en la que 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.

Consideramos complicaciones postoperatorias a aquellas acontecidas durante los 90 días siguientes a la realización de la primera hepatectomía<sup>68, 71, 82, 84, 117, 119, 201, 210-218</sup> y definidas por la *Clasificación de Clavien y Dindo* en 2004<sup>219</sup> y 2009<sup>220</sup>. Hemos denominado 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 seguido los criterios de Rahbari et al<sup>221, 222</sup> para definir la insuficiencia hepática<sup>221</sup> y la hemorragia postoperatoria<sup>222</sup> y los criterios de Koch et al<sup>223</sup> para la fístula biliar postoperatoria. Sin embargo, en años anteriores nos basamos en las clasificaciones de Balzan et al<sup>71, 116, 224</sup> para la insuficiencia hepática, la clasificación de Dindo et al<sup>219</sup> para la hemorragia postoperatoria y la clasificación de Bruce et al<sup>476</sup> para la fístula biliar postoperatoria.

La supervivencia se definió desde la fecha de la cirugía hepática hasta la de la última revisión clínica en consulta o el fallecimiento<sup>2-48, 53-57, 68, 99-104, 206-208, 211-217, 226-284</sup>. Quedaron excluidos del análisis estadístico de supervivencia global y libre de enfermedad, los 3 pacientes que fallecieron en el postoperatorio inmediato (90 días siguientes a la primera hepatectomía<sup>68, 71, 82, 84, 117, 119, 201, 210-214, 216-218</sup>), tal y como realizan otros de los autores<sup>37, 56, 116</sup>.

El índice de supervivencia libre de enfermedad se objetivó desde la fecha de la cirugía hepática, hasta la de la última revisión clínica en consulta en la cual el paciente no presentaba recidiva hepática o/y extrahepática, enfermedad residual o progresión de la enfermedad a ningún nivel, todo ello en base a los resultados de la última prueba de imagen (TC, ECO, etc.) o/y analítica (marcadores tumorales, etc.). Para analizar la supervivencia libre de enfermedad por factores (recurrencia hepática o/y extrahepática), se ha tomado como referencia la primera hepatectomía, y se han considerado como pacientes no libres de enfermedad, a todos aquellos que fueron diagnosticados de recidiva hepática o extrahepática y que permanecieran vivos en el momento de corte final del estudio<sup>2-48, 53-57, 68, 81, 99-104, 206-208, 211-218, 226-318</sup>.

## ***E. DATOS DE AFECTACIÓN EXTRAHEPÁTICA Y DEL SEGUIMIENTO POSTOPERATORIO***<sup>§</sup>

### **1. Recidiva sistémica**

- *No: 0*
- *Sí: 1*

### **2. Resección de las metástasis extrahepáticas/recidiva sistémica**

- *No: 0*
- *Sí: 1*

### **3. Recidiva hepática\***

- *No: 0*
- *Sí: 1*

### **4. Rehepatectomía**

- *No: 0*
- *Sí: 1*

---

<sup>§</sup> Incluye tanto la enfermedad extrahepática detectada preoperatoriamente a través de pruebas de imagen, como la detectada de forma intraoperatoria, que no había sido diagnosticada previamente<sup>319-356</sup>.

\* 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).

### 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 Estadístico

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. Posteriormente se ha llevado a cabo un análisis como variables independientes, para obtener así, el estudio estadístico inferencial, utilizando el correspondiente test de correlación según la naturaleza, cualitativa o cuantitativa, de cada variable<sup>357</sup>.

Se ha asumido un nivel de significación  $\alpha$  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 Biomédicas<sup>357</sup> 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  $p < 0.05$ <sup>357</sup>.

La redacción y confección de la presente tesis se ha realizado siguiendo las recomendaciones del Consejo de Editores de Biología<sup>358</sup>.

---

\*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 mismos<sup>357</sup>

Dentro de la estadística básica hemos procedido en primer lugar a la descripción de las variables, diferenciando las cuantitativas de las cualitativas<sup>357</sup>.

#### 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%<sup>357</sup>. Para emplear una u otra (media [**X**] o mediana [**Me**]) hemos valorado la distribución de dicha variable con respecto a la “normal” mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov<sup>357</sup>. 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 porcentajes<sup>357</sup>.

Una vez obtenidos los datos es preciso mostrarlos de una forma ordenada y comprensible. La forma más sencilla es colocarlos en una tabla, donde se muestran las variables, las categorías de cada variable y el número de eventos de cada categoría<sup>357</sup>.

### III.2.2.4.2.- Estadística Inferencial: Test de Contraste de Hipótesis

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 paramétricas<sup>357</sup>.

Respecto a las variables cualitativas, las comparaciones han sido establecidas mediante la utilización del Test de Chi cuadrado- $\chi^2$ <sup>357</sup>.

#### III.2.2.4.2.1.- Técnicas Univariantes<sup>357</sup>

##### 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 Scheffe*)

##### 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 aproximada<sup>357</sup>.

### III.2.2.4.2.1.2.- Variables cualitativas\*

a) Test Chi cuadrado- $\chi^2$

b) F de Fisher

### III.2.2.4.2.2.- Técnicas Multivariantes<sup>357, 359</sup>

*Regresión de Cox*<sup>16, 28, 29, 44, 47, 50, 56, 57, 70, 81-83, 118, 119, 124, 206, 215, 218, 256, 264, 323</sup>

Todas las variables con  $p < 0.100$ <sup>68, 83, 207, 271, 280</sup> en el análisis univariante, fueron incluidas en el análisis multivariante. Se realizaron 4 análisis multivariantes correspondientes a las variables pronósticas definidas en nuestro estudio a largo plazo (curvas Kaplan-Meier de supervivencia actuarial y de supervivencia libre de enfermedad a 5 años respectivamente) tanto en la población global (n=243) como en la cohorte de pacientes edad avanzada (n=81). Del mismo modo, se realizaron en la cohorte de pacientes edad avanzada (n=84) otros 2 análisis multivariantes correspondientes a los factores pronósticos a corto plazo (morbilidad y mortalidad postoperatoria a 90 días). En todos los casos seleccionamos 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 Kirby<sup>357</sup>, formando intervalos, favoreciendo así la comparación con otras variables mediante el test de Chi cuadrado- $\chi^2$ <sup>357</sup>. 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 datos<sup>357</sup>.

---

\*Con tamaños de muestreo pequeños  $n < 200$ , aplicaremos una corrección de continuidad (*Corrección de Yates*)<sup>357</sup>.

### III.2.2.4.3.- Curvas de Supervivencia o de Kaplan-Meier

El análisis de Kaplan-Meier<sup>360</sup> es uno de los métodos de análisis de supervivencia más utilizados, 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)<sup>2-48, 53-57, 68, 81-83, 99-104, 206-208, 215-217, 226-318</sup>.

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  $y$ <sup>2-48, 53-57, 68, 81-83, 99-104, 206-208, 215-217, 226-318</sup>.

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 periodo<sup>360</sup>. La fórmula para calcularlo es compleja e implica álgebra matricial<sup>361</sup>, 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**

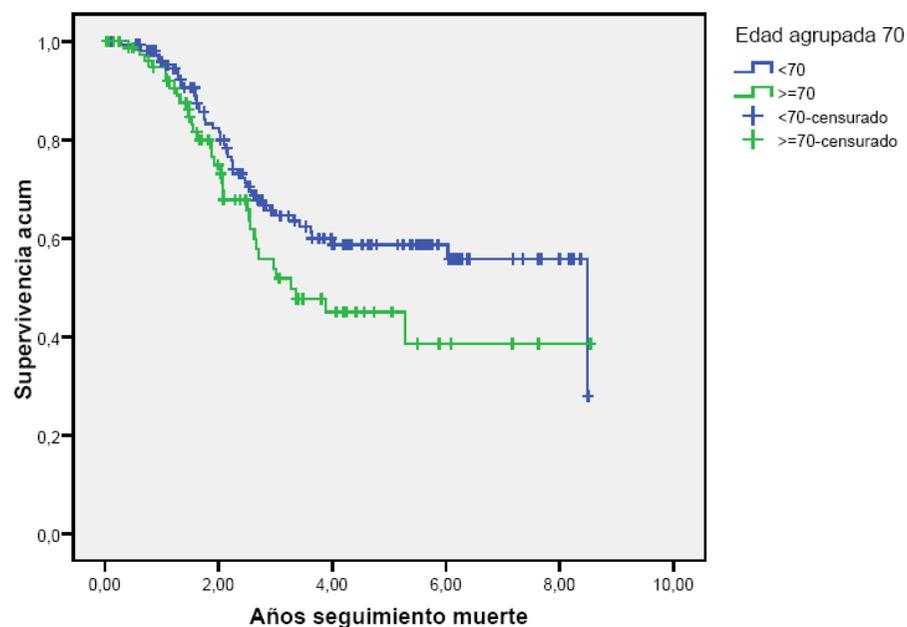
### IV.1.- CURVAS DE SUPERVIVENCIA O DE KAPLAN-MEIER EN LA COHORTE DE PACIENTES CON EDAD AVANZADA

(Supervivencia actuarial y supervivencia libre de enfermedad tras la hepatectomía a 1-3-5 años)

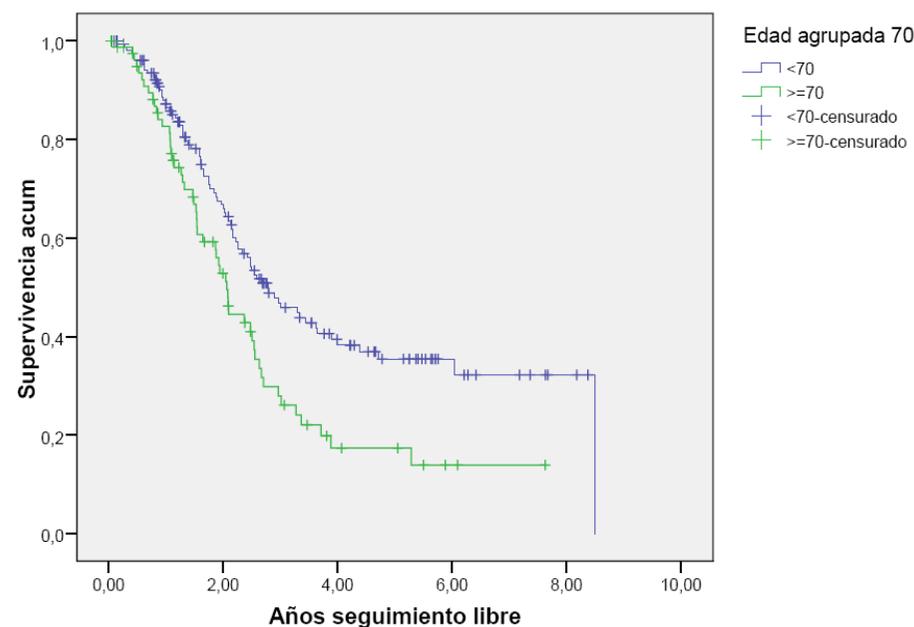
Casos, n (%)	SUPERVIVENCIA ACTUARIAL					SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD					
	Seguimiento Follow up (meses), Me±RI	1 año, %	3 años, %	5 años, %	p	Seguimiento Follow up (meses), Me±RI	1 año, %	3 años, %	5 años, %	p	
<b>Edad (años) (n=243)</b>											
<70 años	162 (66.7%)	29.31±18.09	95.9%	65.6%	58.7%	0.047	24.21±15.19	87.2%	46.9%	35.4%	0.003
≥70 años	81 (33.3%)	30.71±21.41*	94.7%	53.8%	45%		23.59±17.97*	82.7%	28%	17.4%	

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

Funciones de supervivencia



Funciones de supervivencia



## IV.2.- ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA E INFERENCIAL (Variables comparadas según la cohorte de edad)

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

		Muestra global	Grupo edad avanzada (≥70 años)	Grupo edad más joven (<70 años)	<i>p</i>
		Casos, n (%)	Casos, n (%)	Casos, n (%)	
<b>Factores dependientes del paciente</b>					
<b>Edad (años) (n=250)</b>		250 (64.8±10.4)*	84 (76.1±3.8)*	166 (59.1±7.6)*	<0.001
<b>Sexo (n=250)</b>					0.730
	<i>Hombre</i>	154 (61.6%)	53 (63.1%)	101 (60.8%)	
	<i>Mujer</i>	96 (38.4%)	31 (36.9%)	65 (39.2%)	
<b>Riesgo ASA (n=250)</b>					0.001
	<i>ASA 1-2</i>	181 (72.4%)	43 (51.2%)	138 (83.1%)	
	<i>ASA 3-4</i>	69 (27.6%)	41 (48.8%)	28 (16.9%)	
<b>Factores dependientes del tumor primario CCR</b>					
<b>Localización (n=250)</b>					0.040
	<i>Colon</i>	192 (76.8%)	71 (84.5%)	121 (72.9%)	
	<i>Recto</i>	58 (23.2%)	13 (15.5%)	65 (27.1%)	
<b>T CCR (n=250)</b>					0.248
	<i>T1-T2</i>	42 (17.1%)	11 (26.2%)	31 (73.8%)	
	<i>T3-T4</i>	203 (82.9%)	72 (35.5%)	131 (24.5%)	
<b>Afección ganglionar (n=250)</b>					0.215
	<i>N0</i>	64 (26.1%)	27 (32.5%)	37 (22.8%)	
	<i>N1</i>	113 (46.1%)	33 (39.8%)	80 (49.4%)	
	<i>N2</i>	68 (27.8%)	23 (27.7%)	45 (27.8%)	
<b>Estadíaje tumoral (n=250)</b>					0.042
	<i>Estadio I-II</i>	40 (16%)	19 (22.6%)	21 (12.7%)	
	<i>Estadio III-IV</i>	210 (84%)	65 (77.4%)	145 (87.3%)	
<b>QT adyuvante postcolectomía (n=250)</b>					0.203
	<i>No</i>	142 (56.8%)	43 (51.2%)	99 (59.6%)	
	<i>Sí</i>	108 (43.2%)	41 (48.8%)	67 (40.4%)	

\* 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.2.2.- FACTORES DEPENDIENTES DE LAS MH, DE LA AFECTACIÓN EXTRAHEPÁTICA Y DEL SEGUIMIENTO.

		Muestra global	Grupo edad avanzada (≥70 años)	Grupo edad más joven (<70 años)	<i>P</i>
		Casos, n (%)	Casos, n (%)	Casos, n (%)	
<b>Factores dependientes de las MH</b>					
Sincronicidad (n=250)	<i>No</i>	125 (50%)	51 (60.7%)	74 (44.6%)	0.016
	<i>Sí</i>	125 (50%)	33 (39.3%)	92 (55.4%)	
Localización MH (n=250)	<i>Unilateral</i>	143 (57.2%)	52 (61.9%)	91 (54.8%)	0.285
	<i>Bilateral</i>	107 (42.8%)	32 (38.1%)	75 (45.2%)	
CEA al diagnóstico (ng/ml) (n=250)		250 (44.5±66)	84 (22±26.5)	166 (53±33.8)	0.119
Resecabilidad inicial (n=250)	<i>No</i>	95 (38%)	24 (28.6%)	71 (42.8%)	0.029
	<i>Sí</i>	155 (62%)	60 (71.4%)	95 (57.2%)	
QT neoadyuvante prehepatectomía (n=250)	<i>No</i>	132 (52.8%)	54 (64.3%)	77 (46.4%)	0.007
	<i>Sí</i>	118 (47.2%)	30 (35.7%)	89 (53.6%)	
<b>Factores dependientes de la afectación extrahepática y del seguimiento</b>					
Resección enfermedad extrahepática sincrónica/metacrónica (n=89)	<i>No</i>	55 (61.8%)	22 (64.7%)	33 (60.7%)	0.747
	<i>Sí</i>	34 (38.2%)	12 (35.3%)	22 (39.3%)	
Rehepatectomía muestra recidiva hepática (n=71)	<i>No</i>	37 (52.1%)	18 (66.7%)	19 (43.2%)	0.054
	<i>Sí</i>	34 (47.9%)	9 (33.3%)	25 (56.8%)	

## IV.2.3.- FACTORES DEPENDIENTES DE LA RESECCIÓN HEPÁTICA.

Factores dependientes de la RH	Muestra global	Grupo edad avanzada (≥70 años)	Grupo edad más joven (<70 años)	p
	Casos, n (%)	Casos, n (%)	Casos, n (%)	
CEA preoperatorio (ng/ml) (n=250)	250 (28.75±64)	84 (20.7±27.5)	166 (35.3±32.5)	0.622
Nº segmentos resecaados (n=250)				
<i>Hepatectomía menor (&lt;3 segmentos)</i>	139 (55.6%)	48 (57.1%)	63 (38%)	0.004
<i>Hepatectomía mayor (≥3 segmentos)</i>	111 (44.4%)	36 (42.9%)	103 (62%)	
Tratamiento local adicional (n=250)				
No	214 (85.6%)	75 (89.3%)	139 (83.7%)	0.238
Sí	36 (14.4%)	9 (10.7%)	27 (16.3%)	
Transfusión intraoperatoria (n=250)				
No	116 (46.4%)	45 (53.6%)	71 (42.8%)	0.106
Sí	134 (53.6%)	39 (46.4%)	95 (57.2%)	
Mortalidad ingreso postoperatorio ( <i>Grado V de Clavien y Dindo</i> ) (n=250)				
No	243 (97.2%)	81 (96.4%)	162 (97.6%)	0.599
Sí	7 (2.8%)	3 (3.6%)	4 (2.4%)	
Morbilidad ingreso postoperatorio (n=250)				
No	169 (67.6%)	56 (66.7%)	113 (68.1%)	0.823
Sí	42 (16.8%)	28 (33.3%)	53 (31.9%)	
Morbilidad ingreso postoperatorio (n=250)				
No	169 (67.6%)	56 (66.7%)	113 (68.1%)	0.954
<i>Complicaciones Menores (Grados I-II de Clavien y Dindo)</i>	42 (16.8%)	16 (19.1%)	26 (15.7%)	
<i>Complicaciones Mayores (Grados III-IV de Clavien y Dindo)</i>	39 (15.6%)	12 (14.2%)	27 (17.2%)	
Estancia Media (días)	250 (9±7)	84 (9±4)	166 (9±2.5)	0.311
Resección R0/R1 (n=250)				
R0	213 (85.2%)	73 (86.9%)	140 (84.3%)	0.589
R1	37 (14.8%)	11 (13.1%)	26 (15.7%)	
QT adyuvante posthepatectomía (n=240)				
No	32 (13.3%)	13 (16%)	19 (11.9%)	0.377
Sí	208 (86.7%)	68 (84%)	140 (88.1%)	

### IV.3.- ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA E INFERENCIAL (Variables comparadas según la morbilidad y la mortalidad en la cohorte de pacientes con edad avanzada, n=84)

#### IV.3.1.- FACTORES DEPENDIENTES DEL PACIENTE, DE LAS MH Y DE LA RESECCIÓN HEPÁTICA (morbilidad).

	Muestra edad ≥70 años	ANÁLISIS UNIVARIANTE			ANÁLISIS MULTIVARIANTE			
		Casos, n (%)	Grupo SIN morbilidad	Grupo CON morbilidad	P	HR*	IC <sub>95%</sub> *	P
			Casos, n (%)	Casos, n (%)				
<b>Factores dependientes del paciente</b>								
<b>Sexo (n=84)</b>								
	<i>Hombre</i>	53 (63.1%)	33 (58.9%)	20 (71.4%)	0.263			
	<i>Mujer</i>	31 (36.9%)	23 (41.1%)	8 (28.6%)				
<b>Riesgo ASA (n=84)</b>								
	<i>ASA 1-2</i>	43 (51.2%)	34 (60.7%)	9 (32.1%)	0.014	2.210	0.697-7.010	
	<i>ASA 3-4</i>	41 (48.8%)	22 (39.3%)	19 (67.9%)				
<b>Factores dependientes de las MH</b>								
<b>Sincronicidad (n=84)</b>								
	<i>No</i>	51 (60.7%)	34 (60.7%)	17 (60.7%)	0.999			
	<i>Sí</i>	33 (39.3%)	22 (39.3%)	11 (39.3%)				
<b>Localización MH (n=84)</b>								
	<i>Unilateral</i>	52 (61.9%)	34 (60.7%)	18 (64.3%)	0.751			
	<i>Bilateral</i>	32 (38.1%)	22 (39.3%)	10 (35.7%)				
<b>QT neoadyuvante prehepatectomía (n=84)</b>								
	<i>No</i>	54 (64.3%)	38 (67.9%)	16 (57.1%)	0.334			
	<i>Sí</i>	30 (35.7%)	18 (32.1%)	12 (42.9%)				
<b>Factores dependientes de la RH</b>								
<b>Nº segmentos resecados (n=84)</b>								
	<i>Hepatectomía menor (&lt;3 segmentos)</i>	48 (57.1%)	34 (60.7%)	14 (50%)	0.350			
	<i>Hepatectomía mayor (≥3 segmentos)</i>	36 (42.9%)	22 (39.3%)	14 (50%)				
<b>Transfusión intraoperatoria (n=84)</b>								
	<i>No</i>	45 (53.6%)	35 (62.5%)	10 (35.7%)	0.020	2.250	0.682-6.773	
	<i>Sí</i>	39 (46.4%)	21 (37.5%)	18 (64.3%)				
<b>Estancia Media (días) (n=81)</b>								
	<i>&lt;15 días</i>	58 (71.6%)	51 (91.1%)	7 (28%)	<0.001	14.359	4.177-49.361	
	<i>≥15 días</i>	23 (28.4%)	5 (8.9%)	18 (72%)				

\* HR: Hazard ratio; IC<sub>95%</sub>: Intervalo de confianza del 95%.

## IV.3.2.- FACTORES DEPENDIENTES DEL PACIENTE, DE LAS MH Y DE LA RESECCIÓN HEPÁTICA (mortalidad).

	Muestra edad ≥70 años	ANÁLISIS UNIVARIANTE			ANÁLISIS MULTIVARIANTE		
		Grupo SIN mortalidad	Grupo CON mortalidad	p	HR*	IC <sub>95%</sub> *	p
		Casos, n (%)	Casos, n (%)				
<b>Factores dependientes del paciente</b>							
<b>Sexo (n=84)</b>							
	<i>Hombre</i>	53 (63.1%)	52 (64.2%)	1 (33.3%)	0.277		
	<i>Mujer</i>	31 (36.9%)	29 (35.8%)	2 (66.7%)			
<b>Riesgo ASA (n=84)</b>							
	<i>ASA 1-2</i>	43 (51.2%)	43 (53.1%)	0 (0%)	0.071		
	<i>ASA 3-4</i>	41 (48.8%)	38 (46.9%)	3 (100%)			
<b>Factores dependientes de las MH</b>							
<b>Sincronicidad (n=84)</b>							
	<i>No</i>	51 (60.7%)	49 (60.5%)	2 (66.7%)	0.830		
	<i>Sí</i>	33 (39.3%)	32 (39.5%)	1 (33.3%)			
<b>Localización MH (n=84)</b>							
	<i>Unilateral</i>	52 (61.9%)	49 (60.5%)	3 (100%)	0.166		
	<i>Bilateral</i>	32 (38.1%)	32 (39.5%)	0 (0%)			
<b>QT neoadyuvante prehepatectomía (n=84)</b>							
	<i>No</i>	54 (64.3%)	53 (65.4%)	1 (33.3%)	0.255		
	<i>Sí</i>	30 (35.7%)	28 (34.6%)	2 (66.7%)			
<b>Factores dependientes de la RH</b>							
<b>Nº segmentos resecados (n=84)</b>							
	<i>Hepatectomía menor (&lt;3 segmentos)</i>	48 (57.1%)	45 (55.6%)	3 (100%)	0.127		
	<i>Hepatectomía mayor (≥3 segmentos)</i>	36 (42.9%)	36 (44.4%)	0 (0%)			
<b>Transfusión intraoperatoria (n=84)</b>							
	<i>No</i>	45 (53.6%)	44 (54.3%)	1 (33.3%)	0.474		
	<i>Sí</i>	39 (46.4%)	37 (45.7%)	2 (66.7%)			
<b>Morbilidad ingreso postoperatorio (n=84)<sup>§</sup></b>							
	<i>No</i>	56 (66.7%)	56 (100%)	0 (0%)	0.013		
	<i>Sí</i>	28 (33.3%)	25 (89.3%)	3 (100%)			
<b>Morbilidad ingreso postoperatorio (n=28)<sup>¶</sup></b>							
	<i>Complicaciones Menores (Grados I-II de Clavien y Dindo)</i>	16 (19.1%)	16 (64%)	0 (0%)	0.034		
	<i>Complicaciones Mayores (Grados III-IV de Clavien y Dindo)</i>	12 (14.2%)	9 (36%)	3 (100%)			

\* HR: Hazard ratio; IC<sub>95%</sub>: Intervalo de confianza del 95%.

§¶ La morbilidad fue una variable constante asociada a la mortalidad por lo que el análisis estadístico multivariante la excluyó de la regresión logística binaria y de Cox<sup>359</sup>.

#### IV.4.- ANÁLISIS UNIVARIANTE Y MULTIVARIANTE (Modelo de regresión de Cox) POR FACTORES EN LA COHORTE DE PACIENTES CON EDAD AVANZADA (n=81)

##### IV.4.1.- FACTORES DEPENDIENTES DEL PACIENTE Y DEL CCR.

		Casos, n (%)	ANÁLISIS UNIVARIANTE		ANÁLISIS MULTIVARIANTE			ANÁLISIS UNIVARIANTE		ANÁLISIS MULTIVARIANTE		
			SG 5 años, %	P	HR*	IC <sub>95%</sub> *	P	SLE 5 años, %	P	HR*	IC <sub>95%</sub> *	P
<b>Factores dependientes del paciente</b>												
<b>Sexo (n=81)</b>												
	<i>Hombre</i>	52 (64.2%)	43%	0.930				13.4%	0.635			
	<i>Mujer</i>	29 (35.8%)	46.6%					22.6%				
<b>Riesgo ASA (n=81)</b>												
	<i>ASA 1-2</i>	43 (53.1%)	47.1%	0.814				17.1%	0.686			
	<i>ASA 3-4</i>	38 (46.9%)	43%					18.7%				
<b>Factores dependientes del tumor primario CCR</b>												
<b>Localización (n=81)</b>												
	<i>Colon</i>	68 (84%)	48.1%	0.855				19.6%	0.753			
	<i>Recto</i>	13 (16%)	29.2%					10.9%				
<b>T CCR (n=80)</b>												
	<i>T1-T2</i>	10 (12.5%)	18.2%	0.548				17.4%	0.655			
	<i>T3-T4</i>	70 (87.5%)	48.1%					18.9%				
<b>Afección ganglionar (n=80)</b>												
	<i>N0</i>	25 (31.2%)	36.7%	0.732				12.3%	0.611			
	<i>N1</i>	32 (40%)	49.5%					17.3%				
	<i>N2</i>	23 (28.8%)	44.2%					18.9%				
<b>Estadaje tumoral (n=81)</b>												
	<i>Estadio I-II</i>	17 (21%)	27.3%	0.088	0.363	0.081-1.622	0.185	6.3%	0.026	0.511	0.178-1.465	
	<i>Estadio III-IV</i>	64 (79%)	50.2%									
<b>QT adyuvante postcolectomía (n=81)</b>												
	<i>No</i>	40 (49.4%)	59.3%	0.004	1.943	0.235-16.044	0.537	23.8%	0.001	1.944	0.556-6.797	
	<i>Sí</i>	41 (50.6%)	37.7%									

\* HR: Hazard ratio; IC<sub>95%</sub>: Intervalo de confianza del 95%.

**IV.4.2.- FACTORES DEPENDIENTES DE LAS MH.**

		ANÁLISIS UNIVARIANTE			ANÁLISIS MULTIVARIANTE			ANÁLISIS UNIVARIANTE			ANÁLISIS MULTIVARIANTE		
		Casos, n (%)	SG 5 años, %	<i>P</i>	HR*	IC <sub>95%</sub> *	<i>P</i>	SLE 5 años, %	<i>P</i>	HR*	IC <sub>95%</sub> *	<i>P</i>	
<b>Factores dependientes de las MH</b>													
<b>Sincronicidad (n=81)</b>													
	<i>No</i>	49 (60.5%)	40.3%	0.020	2.559	0.213-30.715	0.459	13.8%	0.001	4.177	0.780-22.362	0.095	
	<i>Sí</i>	32 (39.5%)	57.6%										
<b>Localización MH (n=81)</b>													
	<i>Unilateral</i>	49 (60.5%)	56.4%	0.067	1.049	0.160-6.874	0.960	22.5%	0.324				
	<i>Bilateral</i>	32 (39.5%)	29.9%							12.9%			
<b>CEA al diagnóstico (ng/ml) (n=81)</b>													
	<200 ng/ml	79 (97.5%)	45.5%	0.787				17.9%	0.298				
	≥200 ng/ml	2 (2.5%)	50%		50%								
<b>Resecabilidad inicial (n=81)</b>													
	<i>No</i>	22 (27.2%)	34.9%	0.985				15%	0.464				
	<i>Sí</i>	59 (72.8%)	47.7%		17.7%								
<b>QT neoadyuvante prehepatectomía (n=81)</b>													
	<i>No</i>	53 (65.4%)	47%	0.778				15.3%	0.516				
	<i>Sí</i>	28 (34.6%)	39.6%		20.5%								
<b>QT adyuvante posthepatectomía (n=78)</b>													
	<i>No</i>	10 (12.8%)	45%	0.598				40%	0.564				
	<i>Sí</i>	68 (87.2%)	45.4%		14%								

\*HR: Hazard ratio; IC<sub>95%</sub>: Intervalo de confianza del 95%.

## IV.4.3.- FACTORES DEPENDIENTES DE LA RESECCIÓN HEPÁTICA.

	Casos, n (%)	ANÁLISIS UNIVARIANTE		ANÁLISIS MULTIVARIANTE			ANÁLISIS UNIVARIANTE		ANÁLISIS MULTIVARIANTE		
		SG 5 años, %	<i>P</i>	HR*	IC <sub>95%</sub> *	<i>P</i>	SLE 5 años, %	<i>P</i>	HR*	IC <sub>95%</sub> *	<i>P</i>
<b>Factores dependientes de la RH</b>											
<b>CEA preoperatorio (ng/ml) (n=81)</b>											
<200 ng/ml	79 (97.5%)	45.5%	0.787				17.9%	0.298			
≥200 ng/ml	2 (2.5%)	50%					50%				
<b>Nº segmentos resecaados (n=81)</b>											
<i>Hepatectomía menor (&lt;3 segmentos)</i>	45 (55.6%)	51.2%	0.129				19.8%	0.105			
<i>Hepatectomía mayor (≥3 segmentos)</i>	36 (44.4%)	38.4%					14.7%				
<b>Tratamiento local con RF (n=81)</b>											
<i>No</i>	72 (88.9%)	44%	0.810				17.9%	0.117			
<i>Sí</i>	9 (11.1%)	53.3%					11%				
<b>Transfusión intraoperatoria (n=81)</b>											
<i>No</i>	44 (54.3%)	32.1%	0.973				8.3%	0.711			
<i>Sí</i>	37 (45.7%)	55.8%					26.2%				
<b>Resección R0/R1 (n=81)</b>											
<i>R0</i>	70 (86.4%)	47.5%	0.732				17.6%	0.893			
<i>R1</i>	11 (13.6%)	22.1%					15.2%				
<b>Morbilidad ingreso postoperatorio (n=81)</b>											
<i>No</i>	56 (69.1%)	47.9%	0.779				18.2%	0.671			
<i>Complicaciones Menores (Grados I-II de Clavien y Dindo)</i>	16 (19.8%)	21.4%					7.1%				
<i>Complicaciones Mayores (Grados III-IV de Clavien y Dindo)</i>	9 (11.1%)	85.7%					42.9%				

\* HR: Hazard ratio; IC<sub>95%</sub>: Intervalo de confianza del 95%.

**IV.4.4.- FACTORES DEPENDIENTES DE LA AFECTACIÓN EXTRAHEPÁTICA Y DEL SEGUIMIENTO.**

Factores dependientes de la afectación extrahepática y del seguimiento	Casos, n (%)	ANÁLISIS UNIVARIANTE			ANÁLISIS MULTIVARIANTE			ANÁLISIS UNIVARIANTE		ANÁLISIS MULTIVARIANTE		
		SG 5 años, %	P	HR*	IC <sub>95%</sub> *	P	SLE 5 años, %	P	HR*	IC <sub>95%</sub> *	P	
<b>EHD sincrónica/metacrónica (recidiva extrahepática operada o no) muestra global (n=81)</b>												
No	49 (60.5%)	61.6%	0.001				37.9%	<0.001				
Sí	32 (39.5%)	26.5%										0%
<b>Resección EHD sincrónica/metacrónica muestra global sin EHD (n=61)</b>												
No	49 (80.3%)	61.6%	0.638				37.9%	0.001	0.459	0.013-16.183	0.668	
Sí	12 (19.7%)	59.4%										0%
<b>Resección EHD sincrónica/metacrónica muestra EHD (n=32)</b>												
No	20 (62.5%)	7.3%	0.011	0.156	0.018-1.376	0.094						
Sí	12 (37.5%)	59.4%										
<b>Recidiva hepática muestra global (n=81)</b>												
No	54 (66.7%)	48.4%	0.016	1.477	0.079-27.484	0.794	27.2%	<0.001	1.112	0.131-9.445	0.923	
Sí	27 (33.3%)	38.5%										3.7%
<b>Rehepatectomía muestra global sin recidiva hepática (n=63)</b>												
No	54 (85.7%)	48.4%	0.575				27.2%	0.004				
Sí	9 (14.3%)	75%										0%
<b>Rehepatectomía muestra recidiva hepática (n=27)</b>												
No	18 (66.7%)	16.7%	0.006									
Sí	9 (33.3%)	75%										

\*HR: Hazard ratio; IC<sub>95%</sub>: Intervalo de confianza del 95%.

## **V. DISCUSIÓN**

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

La resección quirúrgica es el único tratamiento capaz de conseguir aumentar la supervivencia a largo plazo<sup>2-67</sup> y, con la mejora en los diferentes campos de la cirugía hepática, el riesgo asociado a las intervenciones hepáticas ha disminuido<sup>43, 51, 54, 55, 58-61, 63, 65, 66, 68</sup>, lo que ha llevado de forma paralela a una disminución de las contraindicaciones quirúrgicas también en pacientes de edad avanzada<sup>70-72, 81-84, 116-124</sup>. Son varios los factores que han contribuido a mejorar la seguridad de las resecciones hepáticas y, al igual que otros autores<sup>43, 44, 51, 54, 55, 58-61, 63, 65, 66, 68</sup>, pensamos que estas cifras de supervivencia y morbimortalidad están íntimamente relacionadas con varios hechos, algunos de ellos difíciles de contrastar a través del diseño de nuestro estudio: mejor selección de los pacientes; mejora de las técnicas radiológicas, quirúrgicas y anestésicas; mejores cuidados perioperatorios de los pacientes y centralización de los pacientes.

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<sup>28, 50, 51, 55, 58, 79, 109, 362</sup> 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 (Molinos-Arruebo I, 2013<sup>199</sup>) cumpliendo y mejorando los estándares establecidos<sup>28, 50, 51, 55, 58</sup>. En nuestro centro se realiza una reunión multidisciplinar semanal del comité de tumores del área HBP con integrantes de diferentes servicios del hospital dado que según la mayoría de los autores<sup>16, 28, 50, 51, 53, 54, 57, 60, 69, 79</sup>, sólo un equipo multidisciplinar descartará la reseabilidad de las MHCCR. En este sentido, con el fin de aumentar el número de pacientes que se beneficiarían del tratamiento quirúrgico, nuestro grupo multidisciplinar, en consonancia con otros centros<sup>28, 50, 51, 57-60, 68, 69, 96</sup>, 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 reseables algunos pacientes que inicialmente no lo eran (incluyendo los pacientes de edad avanzada).

En este contexto y con el objetivo de ampliar los resultados ya publicados por nuestro grupo (Molinos-Arruebo I, 2013<sup>199</sup>), hemos intentado aportar nuestra experiencia de 8 años en el tratamiento quirúrgico de las MHCCR evaluando la influencia de distintos factores pronósticos perioperatorios sobre la supervivencia global y libre de enfermedad en los pacientes con MHCCR y con edad avanzada intervenidos bajo criterios “clásicos” o “ampliados”<sup>27, 68</sup>. De igual modo,

hemos querido comprobar si el abordaje quirúrgico agresivo de los pacientes ancianos 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, partimos de un estudio retrospectivo a partir de una base de datos completada de forma prospectiva con los datos clínicos de 250 pacientes cuyos resultados han sido publicados recientemente (Molinos-Arruebo I, 2013<sup>199</sup>). En consonancia con otras series<sup>5, 10, 12, 35, 38, 40, 43, 50</sup>, el análisis univariante de este estudio<sup>199</sup> evidenció que los factores pronósticos más relacionados con los resultados a largo plazo fueron aquellos en relación con la anatomía y las características estructurales del CCR primario (localización en el colon, invasión ganglionar N2), de las MH (irresecabilidad inicial) y los factores de la propia biología tumoral (nivel de CEA preoperatorio >200 ng/ml, tiempo en desarrollar una recidiva, posibilidad de reseca o no la recidiva hepática y/o extrahepática). Además, en dicha serie<sup>199</sup> hubo factores pronósticos inherentes al propio paciente como la edad  $\geq 70$  años. Sin embargo, al realizar el análisis multivariante, fue llamativo el hecho de que un solo factor pronóstico como fue la edad avanzada del paciente, influyese tanto sobre la supervivencia global como sobre la supervivencia libre de enfermedad de la serie.

En consonancia con el envejecimiento progresivo de la población, el número de pacientes con edad avanzada que presentan algún tipo de cáncer (incluyendo el CCR y las MHCCR) está aumentando hasta el punto de que más de la mitad de los cánceres que se diagnostican se presentan en pacientes de edad avanzada<sup>70, 72, 79, 80</sup>. Nuestra experiencia actual es solapable a la de otros grupos como el de Liguori et al<sup>70</sup> o el de Figueras et al<sup>116</sup> en cuanto a que el aumento de la esperanza de vida ha incrementado el número de pacientes con CCR por encima de los 70 años de edad<sup>54, 72, 74</sup>. Por consiguiente, el número de pacientes ancianos que requieren tratamiento para las MHCCR está aumentando en nuestro medio<sup>199</sup> y en el de otros grupos<sup>70, 72, 74, 80, 81, 83, 106, 116</sup>. Los estudios que analizan la historia natural de las MHCCR revelan que un 33-50% de los pacientes con MH son mayores de 70 años<sup>70, 74, 81, 83, 116, 121</sup>.

Según diferentes estudios<sup>70-72, 81, 84, 106, 116, 119, 122</sup>, la supervivencia a 5 años tras la hepatectomía en pacientes mayores con MHCCR no difiere excesivamente de la del resto de pacientes más jóvenes pero a pesar de ello, en la literatura actual, los estudios sobre la resección de las MHCCR sólo contemplan la opción quirúrgica en un 8-20% de los pacientes con edad avanzada<sup>10, 70, 72, 81-84, 227</sup>. Esta diferencia con respecto a los pacientes más jóvenes refleja un proceso de selección y canalización que de forma “tradicional” se realiza en estos enfermos de edad avanzada hacia tratamientos médicos paliativos<sup>70, 72, 74, 81-84, 116, 363</sup> posiblemente debido a las dudas de los oncólogos

respecto al beneficio potencial de supervivencia en estos pacientes a costa de una mayor morbimortalidad postoperatoria y una menor esperanza de vida<sup>109, 116</sup>. En este contexto, la ampliación de los criterios de reseccabilidad para las MHCCR ha permitido aumentar el número de pacientes candidatos a cirugía, pero sus resultados en cuanto a supervivencia a corto y largo plazo en pacientes de edad avanzada<sup>71</sup>, aún están por determinar. Dados los resultados de nuestro estudio anterior sobre la edad  $\geq 70$  años como factor pronóstico independiente en el análisis multivariante<sup>199</sup>, dada la escasa<sup>364</sup> bibliografía publicada al respecto<sup>70-72, 74, 79, 81-84, 106, 108-110, 116-124, 129, 140</sup> con trabajos publicados en la década de los noventa<sup>130, 365-373</sup> y dado que el manejo que plantean este tipo de pacientes con edad avanzada es controvertido, nos planteamos indagar más dentro de este factor pronóstico por lo que el presente trabajo de Tesis Doctoral representa la continuación de los resultados obtenidos previamente en nuestro centro de trabajo y ya publicados<sup>45, 196-200</sup>.

Con el objetivo de evaluar el efecto como factor pronóstico de la edad avanzada (igual o superior a 70 años), dentro de la totalidad de los pacientes (n=250), hemos dividido la muestra en 2 cohortes o grupos de pacientes en función de si la edad fue igual o superior a 70 años (pacientes de edad avanzada; n=84, 33.6%) o inferior a 70 años (pacientes de edad más joven; n=166, 66.4%). Esta misma metodología de trabajo la han llevado a cabo otros grupos como el de Zacharias et al<sup>81</sup> en 2004, Nagano et al<sup>120</sup> en 2005, Menon et al<sup>118</sup> en 2006, Figueras et al<sup>116</sup> en 2007, Mazzoni et al<sup>106</sup> en 2007, Nojiri et al<sup>123</sup> en 2009, Adam et al<sup>83</sup> en 2010, Di Benedetto et al<sup>72</sup> en 2011, Cannon et al<sup>71</sup> en 2011, Kulik et al<sup>82</sup> en 2011 y Cook et al<sup>84</sup> en 2012. Ambas cohortes se compararon para detectar diferencias en cuanto a sus variables clínicas y patológicas. Tras realizar esta comparación, analizamos en la cohorte de pacientes edad avanzada los resultados obtenidos a corto plazo (morbilidad y mortalidad postoperatoria a 90 días)<sup>71, 82, 84, 117, 119, 201</sup> y a largo plazo (curvas Kaplan-Meier de supervivencia actuarial y de supervivencia libre de enfermedad a 5 años respectivamente)<sup>30, 70, 72, 81-84, 116, 119, 120, 122, 123, 129, 366, 367, 373</sup>, en relación a cada una de las variables pronósticas definidas en nuestro estudio.

Excepto el estudio reciente de 2011 de Di Benedetto et al<sup>72</sup> que, según la bibliografía revisada, es el único estudio casos-contróles emparejando a 32 pacientes con edad igual o superior a 70 años con otros 32 pacientes de edad inferior, nuestra metodología de trabajo de recopilación de datos prospectiva y su posterior análisis estadístico retrospectivo es el que siguen la mayoría de los autores<sup>70, 74, 81-83, 116-121, 123, 124, 129, 366, 367</sup>, aunque con algunas diferencias entre ellos, sobre todo en cuanto al tamaño muestral. Aunque el objetivo para un futuro próximo es proseguir con la recogida de datos de más casos, el tamaño muestral de este estudio es pequeño en relación con

algunas series<sup>70, 82, 84, 116-118, 129</sup>, sobre todo si lo comparamos con estudios multicéntricos<sup>30, 83, 119</sup>. No obstante, nuestra serie posee un tamaño similar a las de otros autores<sup>122</sup> y es superior al de los estudios de otros centros<sup>71, 72, 81, 106, 120, 121, 123, 128, 366, 367, 373</sup>. La realización de estudios multicéntricos como el de Cummings et al<sup>30</sup> (2006), Robertson et al<sup>119</sup> (2009) y el de LiverMetSurvey<sup>®</sup>\*<sup>48, 83</sup> (2011), es útil para minimizar estos sesgos. En este sentido y desde que comenzamos en 2004, nos hemos convertido en el segundo centro hospitalario español en aportar todos los resultados obtenidos de nuestro estudio al registro internacional LiverMetSurvey<sup>®</sup> (estadística semestral correspondiente a Junio de 2013, resultados no publicados).

La esperanza de vida se ha incrementado en los últimos años y ahora se sitúa aproximadamente 76 años para los hombres y 80 años para las mujeres en los países desarrollados<sup>70-73, 109</sup>. Este aumento de la longevidad de la sociedad inducirá a un incremento de los costes en la salud pública<sup>72, 74-78, 118, 124</sup> en un contexto de restricciones económicas. En consonancia con estas cifras, los pacientes de nuestra serie (n=250; Molinos-Arruebo I<sup>199</sup>), al igual que los de la mayoría de centros, presentaron una media de edad en torno a los 65 años (64.8±10.4 años) y, al mismo tiempo, la cohorte de pacientes de edad avanzada (≥70 años) presentó una edad media en torno a los 76 años (76.1±3.8 años). La proporción de pacientes mayores de 70 años (n=84) no fue nada despreciable (33.6%). Este porcentaje es similar al de algunos autores<sup>29, 81, 130, 365-369</sup> y superior al de otras series internacionales como el grupo japonés de Nagano et al<sup>120</sup> (29.2%), Mann et al<sup>121</sup> (25.6%), Menon et al<sup>118</sup> (24.6%), Mazzoni et al<sup>106</sup> (26.9%), la del grupo alemán de Hannover 20.3% (Kulik et al<sup>82</sup>, 2011), la del registro internacional de LiverMetSurvey<sup>®</sup> del Paul Brousse 26.5% (Adam et al<sup>83</sup>, 2010), Cook et al<sup>84</sup> (10.5%), Cho et al<sup>108</sup> (24%) y mayor también que las de otros grupos nacionales como el de Figueras et al<sup>116</sup> (25%), López-Andújar et al<sup>53</sup> (20%) o el de Artigas et al<sup>54</sup> (26.1%). Actualmente la estadística semestral de LiverMetSurvey<sup>®</sup>\*<sup>48</sup> (correspondiente a Junio de 2013 y consultada en Noviembre de 2013) aporta un porcentaje de pacientes con edad igual o superior a 70 años del 25% (4833/19394 pacientes). Sin embargo, las diferencias en cuanto a la selección de pacientes, los distintos tipos de patología por la que se indica la resección hepática y la definición arbitraria de pacientes ancianos en otros estudios, hacen que los resultados sean difíciles de interpretar y comparar con los de otros grupos de trabajo<sup>74, 79, 83, 140</sup>.

---

\*LiverMetsurvey<sup>®</sup> international registry of liver metastases of colorectal cancer, es un registro internacional con más de 20500 pacientes intervenidos de MHCCR en más de 446 centros [Consultado en Noviembre, 2013]. Disponible en: <http://www.livermetsurvey.org>

Actualmente, son escasos los estudios con una muestra importante de pacientes con MHCCR de edad avanzada<sup>70, 82-84, 116-118</sup> y los puntos de corte que toman los diferentes autores son diferentes ( $\geq 65$  años<sup>117, 119</sup>,  $\geq 70$  años<sup>71, 72, 81-83, 106, 108, 109, 116, 118-122, 128</sup>,  $\geq 75$  años<sup>84, 117, 123, 124, 364</sup> y  $\geq 80$  años<sup>110, 119, 141</sup>) lo que dificulta la comparación entre ellos<sup>81-83</sup>. El 76% de los pacientes diagnosticados de CCR presentan una edad situada entre 65 y 85 años<sup>70, 72, 79, 80</sup> y para Gallego et al<sup>115</sup> el 50% de los nuevos CCR diagnosticados están presentes en pacientes con edad superior a los 75 años. Para este grupo<sup>115</sup> esta situación en los próximos 20 años irá en aumento y el 75% de los nuevos CCR diagnosticados junto con el 85% de las muertes por este cáncer se producirán en la población mayor de 65 años. En este contexto, es lógico que las MHCCR se presenten hasta en el 33%-50% de los pacientes mayores de 70 años. Según diferentes estudios demográficos<sup>79, 106</sup>, en los países occidentales el número de habitantes con edad superior a 70 años se ha incrementado hasta constituirse como el 15% del total de la población y la proyección sugiere que posiblemente ese porcentaje se eleve hasta el 50% en un futuro próximo. Para llevar a cabo comparaciones con pacientes más jóvenes, la mayoría de los autores establecen el punto de corte en 70 años<sup>70, 81-83, 116, 118, 120, 121, 129, 365, 366</sup> y ésta es la razón por la que hemos tomado esta cifra como referencia.

A pesar de que estos pacientes de edad avanzada tienen a priori peor pronóstico, hemos obtenido en nuestra serie de 84 pacientes de edad avanzada sometidos a resección, una supervivencia actuarial a 1, 3 y 5 años del 94.7, el 65.6 y el 45% y una supervivencia libre de enfermedad para los mismos períodos del 82.7, el 28 y el 17.4% respectivamente, lo que puede compararse de forma positiva con las series de pacientes de otros centros de referencia de cirugía hepática<sup>30, 70-72, 81, 82, 84, 106, 116, 119, 120, 123, 365, 366, 373</sup>. Estas cifras favorables de supervivencia junto con una mortalidad del 3.6%, cifra inferior al 5% considerada como aceptable en la mayoría de las series<sup>3-20, 28, 29, 30, 43, 50, 53, 57, 68, 70-72, 81-84, 106, 116, 119, 120, 122, 123, 129, 227, 303, 366, 367, 373-375</sup>, encaja con los estándares actuales de calidad y justifican en la actualidad nuestra política de indicación de resección siguiendo criterios “ampliados”<sup>43</sup> en nuestros pacientes de edad avanzada y con MHCCR<sup>44</sup>.

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<sup>10, 18, 53, 54</sup>. No obstante, cabe destacar que autores como Zacharias et al<sup>81</sup>, Nagano et al<sup>120</sup>, Nojiri et al<sup>123</sup>, Aldriguetti et al<sup>129</sup> y Turrini et al<sup>128</sup>, han publicado series de pacientes sin mortalidad postoperatoria y con cifras bajas de morbilidad postoperatoria.

Al evaluar y comparar las características clínicas y patológicas de los pacientes con edad avanzada frente a los pacientes más jóvenes intervenidos por MHCCR de nuestra serie, hemos podido comprobar que ambos grupos fueron homogéneos en cuanto al sexo ( $p=0.730$ ), administración de QT adyuvante al CCR primario ( $p=0.203$ ), cifras de CEA diagnóstico/preoperatorio ( $p=0.119$  y  $p=0.622$ , respectivamente), transfusión intra/postoperatoria ( $p=0.106$ ), distribución MH uni/bilobar ( $p=0.285$ ), resecciones R0/R1 ( $p=0.589$ ), uso de RF ( $p=0.238$ ), QT adyuvante posthepatectomía ( $p=0.377$ ), resección enfermedad extrahepática-EHD ( $p=0.747$ ) y realización de rehepatectomías ( $p=0.054$ ). Del mismo modo, la mortalidad y morbilidad en los primeros 90 días postoperatorios<sup>71, 82, 84, 117, 119, 201</sup> fue respectivamente 3.6% *vs* 2.4% ( $p=0.599$ ) y 33.3% *vs* 31.9% ( $p=0.823$ ) por lo que la edad avanzada no jugó un papel predictor en el desarrollo de morbilidad postoperatoria. La estancia media estuvo en torno a 9 días y también fue similar en ambos grupos ( $p=0.311$ ).

La estrategia de tratamiento que actualmente sigue nuestro equipo multidisciplinar con los pacientes mayores no es diferente a la utilizada en pacientes más jóvenes, al igual que en otros grupos<sup>82, 83, 109, 110, 116, 120</sup> y que reciben protocolos de QT similares<sup>72, 82, 83, 376</sup> considerándose cada vez más en nuestro hospital la realización de una hepatectomía<sup>72, 82, 83, 376</sup>. No obstante, al ser una serie histórica de 8 años en la que progresivamente se han ido ampliando los criterios de resección con un abordaje cada vez más agresivo, hemos podido comprobar que los pacientes de edad avanzada respecto de los pacientes más jóvenes fueron con mayor frecuencia ASA-score 3-4 ( $p=0.001$ ), presentaron menor localización del CCR primario en recto ( $p=0.040$ ), estadio del CCR menos avanzado ( $p=0.042$ ), menor índice de sincronidad del CCR primario con las MH ( $p=0.016$ ), mayor reseabilidad inicial con menos QT neoadyuvante ( $p=0.029$  y  $p=0.007$ , respectivamente) y sufrieron menor número de hepatectomías mayores ( $p=0.004$ ). Algunas de estas diferencias entre ambos grupos, se confirmaron también en otras series publicadas<sup>81-84, 106, 116, 118, 120, 121, 129</sup>, sin embargo autores como Di Benedetto et al<sup>72</sup> tuvieron en su estudio casos-controles grupos completamente homogéneos respecto a sus características clínicas preoperatorias.

Estudios retrospectivos han demostrado una clara diferencia en la supervivencia a largo plazo de los pacientes con edad avanzada respecto de otros tratamientos como la QT paliativa explicada en parte por un sesgo de selección en el grupo de cirugía al contar con pacientes de mejor estado funcional-status performance y una menor extensión hepática de la enfermedad<sup>72, 377-379</sup>. Como hemos podido comprobar anteriormente, en nuestro estudio se comprobado que los pacientes ancianos se clasificaron con más frecuencia como ASA 3-4 que los pacientes más

jóvenes sin embargo no tuvieron menor localización bilateral de las lesiones hepáticas ( $p=0.285$ ) ni menor presencia de enfermedad extrahepática sincrónica ( $p=0.077$ ). Excepto el artículo de Liguori-Carino et al<sup>70</sup> y el de Mullen et al<sup>201</sup>, en el que consideran la edad como una variable cuantitativa continua, los demás artículos comparan 2 grupos de edad que no necesariamente se basan en las características principales de los pacientes ni de las características oncológicas de su enfermedad. Prueba de ello es que el principal estudio multicéntrico publicado hasta el momento (Adam et al<sup>83</sup>, 2010) con 7764 pacientes de 102 centros (incluido el nuestro) comparó 6140 pacientes jóvenes con 1624 de edad avanzada y ambos grupos fueron significativamente diferentes en cuanto al sexo, presentación sincrónica del CCR con las MH, localización del tumor primario, número y localización uni o bilobar de las MH, tipo de resección menor o mayor, tratamiento concomitante asociado a la resección, sincronicidad de la EHD y uso de la QT preoperatoria. Estamos de acuerdo con Di Benedetto et al<sup>72</sup> en que las características principales de los pacientes y las características oncológicas de su enfermedad son frecuentemente diferentes entre ambos grupos reflejando el diferente abordaje terapéutico de los equipos multidisciplinares.

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

Primero, 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 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 trabajos<sup>44, 199, 200</sup>, 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, nuestro grupo (Molinos-Arruebo I<sup>199</sup>, 2013) ha planteado instaurar en próximos años en nuestra Comunidad Autónoma una historia clínica digital<sup>380</sup> accesible a los distintos especialistas del equipo multidisciplinar.

Segundo, se han excluido del análisis estadístico a largo plazo en relación a cifras de supervivencia global y libre de enfermedad, los 3 pacientes que fallecieron en el postoperatorio inmediato (90 días siguientes a la primera hepatectomía<sup>68, 71, 82, 84, 117, 119, 201, 210-218</sup>), tal y como realizan Figueras et al<sup>116</sup>, Mann et al<sup>121</sup>, Bockhorn et al<sup>124</sup>, Tomilson et al<sup>37</sup> y Marín et al<sup>56</sup>. Sin embargo, estos 3 pacientes sí se han tenido en cuenta para conformar la estadística descriptiva de la totalidad de la serie y a la hora de valorar la influencia de los factores analizados sobre los resultados a corto plazo tanto de morbilidad como de mortalidad postoperatoria.

Tercero, aunque hemos realizado un análisis univariante como la mayoría de los autores<sup>71, 72, 84, 106-110, 116, 120, 122, 123, 128, 129</sup>, en el análisis multivariante<sup>70, 81-83, 118, 119, 122, 124</sup> de la mortalidad, la supervivencia y la supervivencia libre de enfermedad no hemos podido confirmar la significación de los resultados del análisis univariante. Pensamos que con un tamaño muestral mayor algunos factores podrían haberse demostrado como significativos, ya que aunque la muestra es de 84 pacientes, no todos han presentado recidiva hepática o enfermedad extrahepática. Este hecho ha condicionado que en la regresión logística binaria y de Cox<sup>16, 28, 29, 44, 47, 50, 56, 57, 68, 70, 81-83, 118, 119, 124, 206, 207, 215, 218, 256, 264, 271, 280, 323, 357, 359</sup> se hayan tenido en cuenta sólo los casos válidos, reduciendo el número total de casos incluidos en el análisis a 28 pacientes (mortalidad), 23 pacientes (supervivencia) y 24 pacientes (supervivencia libre de enfermedad), respectivamente.

## V.2.- SOBRE LOS RESULTADOS

### V.2.1.- Resultados a corto plazo (morbilidad y mortalidad postoperatorias)

Nuestra cifra de **morbilidad postoperatoria** del 33.3% en el grupo de pacientes de edad avanzada está en consonancia con la de otros grupos<sup>83, 84, 18, 121, 128</sup>. Algunos autores como Figueras et al<sup>116</sup> (41%), Zacharias et al<sup>81</sup> (41% para primeras hepatectomías y 38% para las rehepatectomías), Brand et al<sup>367</sup> (39%) y di Liguori-Carino et al<sup>70</sup> (38.5%), Reddy et al<sup>117</sup> (49.1%) han publicado cifras de morbilidad postoperatoria en pacientes de edad avanzada superiores a las obtenidas en nuestra serie. Este estudio, junto con el de Figueras et al<sup>116</sup> aporta más evidencia de que la resección de MHCCR en pacientes de edad avanzada puede llevarse a cabo con cifras aceptables de morbilidad postoperatoria y de acuerdo con otros grupos<sup>81, 108, 116, 365, 366, 368, 369</sup> la edad avanzada en nuestra serie no se relacionó con la aparición de complicaciones postoperatorias ( $p=0.823$ ). Nuestros resultados y los de otros grupos unicéntricos<sup>81, 116, 365, 366, 368, 369</sup> contrastan con los del estudio multicéntrico del Paul Brousse (Adam et al<sup>83</sup>, 2012) que sí evidenció influencia de la edad tanto en morbilidad como en la mortalidad postoperatoria a 60 días. Recientemente, el grupo inglés de Basingstoke (Cook et al<sup>84</sup>, 2012) observaron una influencia de la edad avanzada sobre la morbimortalidad a 90 días de su serie.

Por otro lado, la morbilidad postoperatoria de nuestra serie ha sido superior a la obtenida por otros autores<sup>82, 84, 106, 120, 122-124, 129, 366</sup>. Este hecho puede tener varias explicaciones. Primero, puede deberse a que nuestro hospital es un centro de referencia al que se derivan los pacientes de edad avanzada más complejos<sup>68</sup> (recordemos que de los pacientes con edad  $\geq 70$  años un 48.8% fueron ASA 3-4) y a que el abordaje multidisciplinar que llevamos a cabo es cada vez es más agresivo<sup>29, 68</sup>.

Segundo, el descenso de la morbimortalidad en las resecciones hepáticas ha sido un factor importante para el gran desarrollo acaecido en el tratamiento quirúrgico de las MHCCR<sup>29, 43, 49-55, 58-61, 63, 65, 66, 68</sup>. 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<sup>3-20, 53, 72</sup>. En este sentido, las cifras de morbilidad postoperatoria de entre el 21% y el 42% tras la resección hepática se han descrito en varias series con gran número de pacientes de edad avanzada<sup>70-72, 79, 81-83, 106, 116, 118-124, 128, 129, 140, 366, 367, 373</sup>. Sin embargo, la mayoría de estos trabajos con pacientes de edad avanzada se basan en una muestra muy heterogénea,

incluyendo patología benigna y maligna como indicación para la resección hepática y perfiles de pacientes muy diferentes<sup>94, 107-109, 117, 118, 127, 129</sup>. 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%<sup>4, 10, 18, 29, 40, 68, 116, 118, 120, 121, 123, 235</sup>.

Otro factor importante es el periodo de tiempo que se ha determinado para definir la morbilidad y mortalidad postoperatoria en los pacientes de edad avanzada. En nuestro estudio, hemos considerado un periodo de 90 días tras la resección hepática<sup>71, 82, 84, 108, 117, 119, 201</sup>, sin embargo, en la literatura revisada se considera con frecuencia un periodo de 30 días<sup>116, 118, 120, 121, 123, 364</sup> o 60 días<sup>72, 83</sup> tras la cirugía, lo que podría explicar que nuestros datos de morbilidad postoperatoria sean algo superiores a los obtenidos por otros autores.

Además, las complicaciones postoperatorias se han definido según la clasificación de Clavien y Dindo en 2004<sup>219</sup> y 2009<sup>220</sup>. Una limitación de nuestro estudio podría ser la propia estratificación de las complicaciones postoperatorias en función de la clasificación de Clavien y Dindo 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 junto con el de Cannon et al<sup>71</sup> en 2011 en aportar resultados a corto (Cho et al<sup>108</sup>, 2011) y largo plazo tras la hepatectomía por MHCCR en pacientes de edad avanzada basándose en la clasificación de Clavien y Dindo considerando los cambios en los criterios de reseabilidad. No obstante, autores como Strasberg et al<sup>381</sup> han propuesto otras clasificaciones alternativas para las complicaciones postoperatorias (Accordian Severity Grading System).

En el futuro tendremos que comprobar si otras medidas profilácticas postoperatorias descritas por el grupo de Mann et al<sup>121</sup> sobre este grupo de pacientes con edad avanzada como la hidratación, fisioterapia respiratoria incentivada, limitación del uso de sondas nasogástricas y/o urinarias y la movilización precoz del paciente, pueden lograr una disminución adicional de la morbilidad postoperatoria.

La contraindicación de una intervención quirúrgica mayor sí que constituye un claro criterio de exclusión para el tratamiento quirúrgico de las MHCCR en nuestro grupo multidisciplinar<sup>199</sup> y, aunque no fue el caso de ningún paciente plantearíamos opciones menos agresivas, como la aplicación de RF percutánea en pacientes de alto riesgo quirúrgico tal y como

realizan otros grupos<sup>54, 106, 116</sup>. Debemos puntualizar que no hubo pacientes de edad avanzada ASA 4 con mal estado funcional en la serie si bien ni para nuestro grupo multidisciplinar<sup>45, 72, 196, 198-200</sup> ni otros autores<sup>72, 82, 84, 108, 117</sup> el grado ASA IV por sí mismo no es criterio excluyente para plantear la cirugía si el estado funcional del paciente lo permite. Para otros autores<sup>106, 107, 109, 110, 118, 129, 364</sup>, el grado ASA IV sí se considera una contraindicación para la hepatectomía. Sin embargo, la comorbilidad de los pacientes no siempre está reflejada en las publicaciones, pero estamos de acuerdo con Figueras et al<sup>116</sup>, Nagano et al<sup>120</sup> y Cannon et al<sup>71</sup> en que a mayor edad el riesgo de presentar patología asociada es mayor (sobre todo enfermedades cardiovasculares y pulmonares<sup>7, 53, 72, 82-84, 108-110, 120, 370</sup>) y lógicamente esto supone un riesgo añadido al que ya conlleva la cirugía por sí misma<sup>53, 82, 84</sup>. Este hecho se materializó en el estudio de Cook et al<sup>84</sup>, en el de Cho et al<sup>108</sup> y en nuestra serie, ya que los pacientes con edad avanzada en comparación con los pacientes más jóvenes se relacionaron significativamente con un mayor riesgo ASA 3-4 (48.8% *vs* 16.9%,  $p=0.001$ ). Además, en el grupo de pacientes ancianos, el ASA 3-4 se relacionó significativamente con el desarrollo de complicaciones postoperatorias ( $p=0.014$ ) y dos de cada tres pacientes con morbilidad postoperatoria fueron ASA 3-4. El grupo de Fong et al<sup>369</sup> publicó en la década de los noventa un trabajo donde se comprobó la influencia negativa del grado ASA sobre las complicaciones postoperatorias cardiopulmonares. En este contexto, al igual que otros grupos<sup>83, 118, 371</sup>, otorgamos gran importancia a la valoración preoperatoria basada en la clasificación ASA de los pacientes de edad avanzada para minimizar los riesgos perioperatorios<sup>199</sup>. Esto precisa de una estrecha colaboración entre cirujanos y anestesiólogos, con el objetivo de minimizar la morbimortalidad perioperatoria<sup>83</sup>.

En nuestra serie, todos los pacientes con edad avanzada presentaron algún tipo de comorbilidad asociada en base a la clasificación ASA (ASA 1-2 en 43 pacientes, 51.2% y ASA 3-4 en 41 pacientes, 48.8%) definido por Keats<sup>209</sup> y utilizado por otros grupos<sup>72, 106, 117, 118, 129</sup> como el de Capussotti et al<sup>117, 206, 208, 382-389</sup> aunque sobre una población algo más heterogénea que la nuestra. En este caso, al igual que en nuestra serie general ya publicada<sup>199</sup>, no hubo ningún paciente considerado ASA 1 porque la definición del mismo como “paciente sano”<sup>209</sup>, desde nuestro punto de vista, no debe aplicarse a un paciente con una neoplasia diseminada. Independientemente de que exista alguna patología sistémica asociada o no con mayor o menor limitación funcional, la propia patología tumoral con afectación a distancia, en nuestra opinión, ya es criterio suficiente como para considerar al paciente ASA 2<sup>199</sup>.

Al igual que en el estudio del grupo del Paul Brousse<sup>83</sup> sobre la base de datos de LiverMetSurvey® y tal y como sucede en otras series<sup>82</sup>, la falta de información de comorbilidad individual es una limitación de nuestro estudio. Además, Cescon et al<sup>107</sup> en 2008 y Molinos-Arruebo I<sup>199</sup> en 2013 ya apuntaron que la clasificación ASA<sup>209</sup> conlleva cierto grado de subjetividad y es observador dependiente<sup>382-385</sup> en la interpretación del riesgo de cada paciente. Al igual que en el estudio de Reddy et al<sup>117</sup>, nosotros al valorar en el presente estudio la comorbilidad de los pacientes en base a esta clasificación ASA<sup>209</sup>, la influencia de la comorbilidad sobre la morbimortalidad postoperatoria y la supervivencia a largo plazo de nuestra serie podría ser más relevante de lo que puede reflejar esta clasificación<sup>209</sup>.

Para el grupo americano de Reddy et al<sup>117</sup>, es necesario una cuantificación de la comorbilidad de los pacientes de una forma más precisa que la que indica la clasificación ASA y la impresión subjetiva del cirujano o el oncólogo en la consulta planteando la posibilidad de tener en cuenta el estado funcional del paciente con edad avanzada. Lewis et al<sup>192</sup> encontraron que la presencia de pacientes con CCR en estadio IV y de edad avanzada en los ensayos clínicos de QT neo/coadyuvante sólo representaba un 25% debido a los estrictos criterios de inclusión y de exclusión. Este autor<sup>192</sup> describía un gran sesgo de selección en estos ensayos dado que ese porcentaje englobaba pacientes con edad avanzada y con buen estado funcional ECOG-PS (Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status) y poca comorbilidad, por lo que no eran representativos de la verdadera población de pacientes con edad avanzada que padecen CCR. Según Bruce et al<sup>140</sup>, la edad cronológica y la fisiológica no necesariamente coinciden y en este sentido se debe tener en cuenta además de la edad, la salud, la independencia para actividades básicas de la vida diaria y el estado funcional. D'Andre et al<sup>195</sup> realizaron una revisión de 4 estudios con 1748 pacientes con CCR en estadio IV y encontraron que el performance status y no la edad del paciente fue un factor pronóstico predictivo sobre la supervivencia y la recurrencia.

Para evaluar el estado funcional de los pacientes de edad avanzada, algunos autores prefieren utilizar el índice de Charlson<sup>71, 119, 193</sup>, el Pre-operative assessment of cancer in the elderly (PACE)<sup>79, 194</sup>, el comprehensive geriatric assessment (CGA)<sup>79</sup> o simplemente se limitan a enumerar y desglosar factores de comorbilidad aislados en cada paciente (HTA, diabetes, EPOC, etc.)<sup>70, 71, 81-84, 116, 120, 121, 123, 124, 129</sup>. Otros grupos<sup>116</sup> utilizan otras escalas de riesgo quirúrgico como el Physiologic and Operative Severity Score for the enUmeration of Mortality and Morbidity (POSSUM)<sup>390</sup> o Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE)<sup>391</sup>.

El comprehensive geriatric assessment (CGA)<sup>79</sup> parece bastante completo y según Reddy et al<sup>117</sup>, permite evaluar conjuntamente la comorbilidad del paciente, el estado mental, el estado cognitivo, el estado nutricional, la funcionalidad física, el entorno familiar y social, y la polimedicación del enfermo. Algunos autores<sup>125, 392, 393</sup> han demostrado la utilidad de este tipo de valoración geriátrica para poder predecir los resultados postoperatorios en los pacientes de edad avanzada. En un estudio prospectivo con 120 pacientes de 60 años o más en los que se realizó cirugía torácica, Fukuse et al<sup>394</sup> demostraron que la independencia funcional y la realización de un examen sobre el estado mental de los pacientes actuaron como factores protectores independientes sobre las complicaciones postoperatorias de los enfermos. En otro estudio prospectivo noruego (Kristjansson et al<sup>392</sup>, 2010) sobre 178 pacientes con 70 años o más en los que se practicó resección de CCR, la realización de una correcta evaluación geriátrica estuvo asociada independientemente a un menor número de complicaciones postoperatorias. En este estudio<sup>392</sup>, ni el riesgo ASA ni la edad se asociaron a la aparición de morbilidad postoperatoria. En un estudio multicéntrico<sup>395</sup> con 460 pacientes de 70 años o más, sobre los que se realizaron diferentes cirugías oncológicas, una puntuación escasa en el Pre-operative assessment of cancer in the elderly (PACE)<sup>79, 194</sup>, actuó como factor de mal pronóstico en la aparición de complicaciones postoperatorias. En este último estudio<sup>395</sup>, el riesgo ASA no predijo la aparición de morbilidad postoperatoria.

En todo este contexto, estamos de acuerdo con grupos como el de Figueras et al<sup>116</sup> y en el futuro sería deseable la creación de una escala individualizada para la cirugía hepática y que valore en mayor cuantía el estado funcional del paciente y en menor medida la edad avanzada. Estamos de acuerdo con el grupo de Pittsburgh<sup>117</sup> en que sería interesante en un futuro próximo aportar ideas nuevas a nuestro equipo multidisciplinar e implicar a nuevos especialistas como cardiólogos, neumólogos, geriatras y médicos de atención primaria para que realicen una correcta valoración geriátrica y formen parte del proceso diagnóstico-terapéutico de los pacientes de edad avanzada y con MHCCR.

Otro aspecto que en el futuro tendrán que tener en cuenta estas escalas, es el de la calidad de vida del paciente de edad avanzada tras la cirugía de las MHCCR. Según Anaya et al<sup>79</sup> este concepto tendrá que desarrollarse en protocolos por los que los equipos multidisciplinarios tendrán que guiarse. En este sentido, nuestro grupo tiene publicado recientemente (Borrego-Estella et al<sup>196</sup>, 2012) un estudio prospectivo con 30 casos (pacientes) y 30 controles (acompañantes) utilizando el cuestionario de salud SF-36<sup>396</sup> donde se valora el impacto en calidad de vida del CCR con MH y el

de su tratamiento quirúrgico. El estudio concluye que el diagnóstico de las MHCCR y su tratamiento quirúrgico produce en los pacientes un detrimento en nivel de calidad de vida sobre todo en las dimensiones del cuestionario SF-36 referentes al dolor, estado mental y estado social. Los pacientes no llegaron a las cotas de bienestar de los acompañantes ni antes ni después del tratamiento quirúrgico. No obstante, hay que tener en cuenta que este estudio no fue diseñado sobre una población específica de edad avanzada.

Para Molinos-Arruebo<sup>199</sup> y otros grupos<sup>53, 57, 397</sup>, la transfusión sanguínea (entendiendo como tal en el presente trabajo a la transfusión de concentrados de hemáties), se ha relacionado con el desarrollo de complicaciones postoperatorias, probablemente debido a la complejidad y la magnitud del procedimiento quirúrgico, por la neoadyuvancia<sup>68, 108, 110, 398-400</sup> o a ambas (conceptos indirectamente relacionados con la ampliación de criterios de reseccabilidad), tal y como ya han demostrado otros grupos como el del Paul Brousse (de Haas et al<sup>68</sup>, 2011). En lo que respecta a la influencia de la transfusión intra o postoperatoria sobre la morbilidad de los pacientes de edad avanzada, pudimos comprobar que aproximadamente dos tercios de los pacientes que presentaron alguna complicación postoperatoria habían sido transfundidos previamente ( $p=0.020$ ). Esta relación no fue sorprendente dado que según la clasificación de Clavien y Dindo<sup>220</sup> usada en la presente serie, la necesidad de transfusión de hemoderivados es etiquetada como una complicación grado II en dicha clasificación. Aunque la necesidad de transfusión se asocia a mayor mortalidad en las resecciones hepáticas<sup>53, 57, 397</sup>, en nuestra serie la transfusión intra o postoperatoria no se relacionó con la mortalidad a 90 días ( $p=0.474$ ).

El grupo americano de Cannon et al<sup>71</sup> posee una tasa de transfusión del 54.2%, el de Caratozzolo et al<sup>109</sup> del 41% y en nuestro grupo hemos tenido una tasa de transfusión en los pacientes ancianos del 46.4% a diferencia de otros autores como Figueras et al<sup>116</sup>, Di Benedetto et al<sup>72</sup>, Cho et al<sup>108</sup>, Shirabe et al<sup>110</sup>, Aldriguetti et al<sup>364</sup> y Mann et al<sup>121</sup> que poseen un índice de transfusión inferior. Este hecho probablemente se explique por el alto índice de resecciones mayores (42.9%) y ampliadas (8.3%, datos no mostrados) de nuestra serie y por el precedente de administración de QT neoadyuvante en un 35.7% de nuestros pacientes ancianos. No obstante, el grupo de Aldriguetti et al<sup>129</sup> publicó un 43.7% de transfusión en 2003 sobre una población más heterogénea que la nuestra con diferente patología hepática y Tamandl et al<sup>122</sup> un 41.4% pero sobre una muestra de 70 pacientes de edad avanzada sometidos a neoadyuvancia.

Las diferencias encontradas en el presente estudio en cuanto a la transfusión de los pacientes ancianos respecto de los más jóvenes no resultaron estadísticamente significativas (46.4 vs 57.2,  $p=0.106$ ). No obstante, el hecho de que la cifra de transfusión en los pacientes de edad avanzada sea algo inferior a la de los pacientes más jóvenes puede estar justificada en nuestro trabajo por un menor índice de sincronidad del CCR primario con las MH ( $p=0.016$ ), una mayor resecabilidad inicial con menor administración de QT neoadyuvante ( $p=0.029$  y  $p=0.007$ , respectivamente) y un menor número de hepatectomías mayores ( $p=0.004$ ) en la población anciana.

Como señaló recientemente Molinos-Arruebo<sup>199</sup>, otra posible explicación sea el programa de autotransfusión que se siguió en nuestra unidad durante los primeros 5 años de este estudio cuyo protocolo ya publicó nuestro grupo<sup>401</sup>. Este programa dejó de aplicarse al no mostrar un claro beneficio para el paciente, ya que en algunos casos se producía la anemización del mismo ante la extracción de sangre los días previos a la cirugía, dando lugar después a una mayor tasa de transfusión durante la intervención quirúrgica.

Para minimizar las pérdidas sanguíneas, las transfusiones intraoperatorias, el tiempo de isquemia durante la intervención<sup>79</sup> y realizar hepatectomías limitadas o resecciones “conservadoras” de parénquima<sup>29, 55, 402, 403</sup> cuando éstas son factibles, nuestro equipo utiliza por rutina para realizar la resección hepática un elemento de disección (bisturí ultrasónico-Cavitron® CUSA Excel™, bisturí armónico-Ultracision®, etc.) y 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<sup>29</sup>.

Algunos grupos han comparado la transfusión con la duración de la intervención<sup>82, 120, 123, 364</sup> porque plantean que puede ser un indicador indirecto de la magnitud de la cirugía hepática realizada. Al igual que en el trabajo de Cescon et al<sup>107</sup> sobre 23 hepatectomías derechas en pacientes de edad avanzada, este último aspecto y la posible relación con la presión venosa central (PVC) intraoperatoria por debajo de 4-5 cm. H<sub>2</sub>O<sup>51, 55, 56, 116, 404-408</sup>, con una hipotensión controlada mantenida<sup>409</sup> durante la sección del parénquima hepático o con la exclusión vascular hepática (maniobra de Pringle<sup>410</sup> o exclusión vascular total sin clampaje de la cava) han quedado pendientes de valorar en nuestro estudio. En este sentido, es interesante el trabajo de Moller et al<sup>411</sup> que muestra evidencia de que la duración de la anestesia influye en la disfunción cognitiva postoperatoria de los pacientes con edad avanzada.

La mediana de estancia postoperatoria tanto en nuestra serie global (n=243) como en la cohorte de pacientes de edad avanzada (n=84) ha sido de 9 días ( $9\pm 7$  y  $9\pm 7$ , respectivamente), cifra en consonancia con los grupos italianos de Aldriguetti et al<sup>129</sup>, Catarozzolo et al<sup>109</sup> y el inglés de Cook et al<sup>84</sup>. Sin embargo, fue superior a la serie del Hospital la Fe<sup>53</sup>, a la del Memorial Sloan-Kettering Cancer Center<sup>10</sup>, con más de 1000 resecciones por MH, pues consiguen una mediana en los últimos años de 8 días y superior a los 7 días de la serie de Aldriguetti et al<sup>364</sup>. También fue superior a la publicada por Cannon et al<sup>71</sup> y Cho et al<sup>108</sup> pero estos autores contaban con un protocolo interno de rehabilitación por parte de enfermería que aconsejaba a los pacientes de forma preoperatoria sobre diferentes estrategias para fomentar el alta precoz (correcta nutrición, fisioterapia respiratoria, etc). No obstante, estas cifras contrastan con las medianas de 19 días para primeras resecciones y de 22 días para segundas resecciones en series orientales<sup>44</sup> incluidas las de Nojiri et al<sup>120</sup> y Nagano et al<sup>123</sup>. El grupo de Mazzone et al<sup>106</sup> presentó una estancia media de 13.8 días, de Liguori-Carino et al<sup>70</sup> 13 días, Di Benedetto et al<sup>72</sup> 10.6 días, Figueras et al<sup>116</sup> 13.2 días y Shirabe et al<sup>110</sup> 13 días sobre pacientes octogenarios. Tamandl et al<sup>122</sup> presentó 11 días de estancia pero sobre una muestra de pacientes ancianos con neoadyuvancia. En cuanto a los autores con resecciones hepáticas mayores por MHCCR en pacientes ancianos, Bockhorn et al<sup>124</sup> han publicado una estancia media de 19 días y Mann et al<sup>121</sup> de 11 días. Con patología miscelánea pero también llevando a cabo resecciones hepáticas mayores en pacientes de edad avanzada, destacan la serie italiana de Cescon et al<sup>107</sup> con 16 días de estancia y la inglesa de Menon et al<sup>118</sup> con 15.2 días.

La estancia hospitalaria estuvo relacionada directamente con la morbilidad postoperatoria en el análisis univariante ( $p<0.001$ ) y fue un factor pronóstico independiente confirmado en el análisis multivariante ( $HR=14.359$ ,  $p<0.001$ ). 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, la sedestación y la deambulacion, lo que influye de forma favorable en el alta precoz<sup>53</sup>. Al igual que para Tamandl et al<sup>29</sup> y al igual que los resultados publicados recientemente por Molinos-Arruebo<sup>199</sup>, la estancia hospitalaria superior a 15 días en los pacientes de edad avanzada se relacionó de forma significativa con la morbilidad postoperatoria ( $p<0.001$ ), posiblemente debido al número de complicaciones menores que ha habido en nuestra serie (19.1%) y que del mismo modo, también han influido sobre la estancia de nuestros pacientes (datos no mostrados). En este sentido, debemos tener en cuenta que pueden existir otras razones médicas para una estancia postoperatoria prolongada además de la propia hepatectomía<sup>29</sup> como el reinicio de tratamiento anticoagulante, retraso en la aparición de reflejo vesical con imposibilidad de retirada del sondaje urinario, retraso en la retirada

de la sonda nasogástrica en casos de cirugía sincrónica CCR por íleo paralítico, la polineuropatía postquimioterapia, etc.

A la espera de estudios aleatorizados, consideramos que las lesiones metacrónicas resecables son indicación de resección. Al igual que para muchos autores<sup>53, 58, 59, 61, 160, 161, 162-187</sup>, 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)<sup>28, 43, 49, 50-55, 57-59, 64, 66, 160</sup>. Además, según una revisión reciente (Lehmann et al<sup>161</sup>, 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. Al igual que en el trabajo de Adam et al<sup>83</sup> y Cook et al<sup>84</sup> en nuestra serie, aproximadamente un tercio de los pacientes ancianos recibieron QT neoadyuvante a la resección hepática pero su indicación fue significativamente menor que en los pacientes más jóvenes ( $p=0.007$ ). Uno de los resultados más importantes del presente estudio ha sido que la neoadyuvancia no se relacionó con la morbilidad postoperatoria ( $p=0.334$ ). A diferencia de otros autores como Adam et al<sup>83</sup> y Cho et al<sup>108</sup>, tanto nuestros resultados como los de otros grupos como el de Tamandl et al<sup>29, 122</sup> y el de Liguori-Carino et al<sup>70</sup>, sugieren que los pacientes de edad avanzada pueden tratarse con un abordaje multidisciplinar agresivo que combine la cirugía y la QT perioperatoria con cifras bajas de morbimortalidad tras la neoadyuvancia.

Estamos de acuerdo con la revisión de Bruce et al<sup>140</sup> en 2007 y más recientemente en 2011 con la de Anaya et al<sup>79</sup>, en que 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<sup>4, 5, 10, 29, 70, 82-84, 116, 118, 119, 122</sup> aunque algunos autores no reflejan las mejoras quirúrgicas y perioperatorias que se han conseguido en estos años<sup>30, 130, 365-369, 370, 371, 373</sup>. A diferencia del estudio multicéntrico de Robertson et al<sup>119</sup>, una ventaja de nuestro estudio es que los datos que presentamos son recientes, ya que hemos comprobado que en la literatura hay pocos estudios recientes que se basen exclusivamente en pacientes tratados a partir del año 2000 con el uso de nuevas líneas de QT<sup>10, 15, 29, 122, 143, 151-159, 296, 376</sup>.

El hecho de si las anomalías en el parénquima hepático no tumoral provocadas por la QT neoadyuvante influyen de forma negativa sobre morbilidad y mortalidad tras la resección, para algunos grupos como el del Paul Brousse<sup>68</sup> o el de la MD Anderson Cancer Center<sup>210</sup> continúa siendo controvertido<sup>68, 188</sup>. En un futuro tendremos que estudiar con una muestra más amplia de pacientes si la QT basada en oxaliplatino relacionada para algunos autores con alteraciones sinusoidales<sup>68, 198, 412</sup>, la QT basada en irinotecan relacionada con esteatohepatitis<sup>29, 68, 198, 210</sup>, así como el uso creciente de terapias diana con fármacos antiangiogénicos<sup>413, 414</sup> pueden estar relacionadas con la morbilidad y mortalidad postoperatoria en pacientes resecados y con edad avanzada<sup>70</sup>. No obstante, estamos de acuerdo con Cho et al<sup>108</sup> en que dentro del abordaje agresivo de estos pacientes, se debe considerar dentro del equipo multidisciplinar el mejor momento para parar la neoadyuvancia y realizar la cirugía y así minimizar al máximo la morbilidad y mortalidad postoperatoria de los pacientes con edad avanzada.

Tradicionalmente, las resecciones hepáticas mayores no se han planteado en los pacientes mayores principalmente por la presencia de comorbilidad asociada, deterioro en la función renal, cardiopulmonar y/o hepática frecuentemente asociado a problemas de deshidratación y malnutrición<sup>125</sup>. Muchos autores<sup>71, 72, 79, 107, 108, 112, 113, 116, 117, 120, 121, 128</sup> han resaltado la idea de que existe un riesgo teórico de mayor insuficiencia hepática postoperatoria en los pacientes con edad avanzada principalmente debida a cambios estructurales y funcionales en el hígado que conllevan una peor tolerancia a la pérdida de volumen hepático tras la hepatectomía y a un mayor daño isquémico durante el clampaje vascular intraoperatorio<sup>106, 402, 406, 407, 410, 415-418</sup>. Estos hechos han llevado a que los cirujanos hayan sido menos agresivos con los pacientes ancianos publicándose series de hepatectomías mayores en estos pacientes entre el 32 y 41%<sup>72, 81, 120</sup> si bien el grupo inglés de Mann et al<sup>121</sup> llegó a cifras del 61%. Nuestra cifra del 42.9% de hepatectomías mayores en pacientes de edad avanzada, esta por encima de la de la mayoría de las series<sup>72, 81, 120</sup> aunque seguimos mostrando diferencias significativas en este aspecto respecto de las hepatectomías mayores indicadas en los pacientes jóvenes ( $p=0.004$ ). Aldriguetti et al<sup>364</sup> muestran una cifra parecida a la nuestra (40.6%) si bien este grupo publicó anteriormente<sup>129</sup> cifras inferiores (34.4%). Debemos puntualizar que nosotros no excluimos a pacientes de edad avanzada con riesgo ASA 3 para la realización de una hepatectomía mayor a diferencia del grupo italiano de Mazzoni et al<sup>106</sup> que plantea el uso de RF<sup>54, 116</sup> o radioembolización (TARE-SIRT)<sup>419-421</sup> como tratamiento alternativo a la cirugía en este tipo de pacientes.

Sin embargo, nuestros resultados indican que la realización de hepatectomías mayores en los pacientes de edad avanzada fueron seguras y no influyeron en la morbilidad de los pacientes ( $p=0.350$ ). Otros autores<sup>71, 107, 117, 118, 121, 124, 128</sup> han planteado estudios en pacientes con edad avanzada y con resecciones hepáticas mayores confirmando la factibilidad y la seguridad de este tipo de hepatectomías en pacientes de edad avanzada incluso tras la administración de neoadyuvancia<sup>422</sup>. Mann et al<sup>121</sup> en 2008 del hospital inglés de Leicester publicaron un trabajo donde se plantearon si estaba justificada la realización de hepatectomías mayores en los pacientes con edad  $\geq 70$  años. La morbilidad, mortalidad, índice de transfusión, duración de la intervención, estancia en UCI y estancia hospitalaria global fueron similares en ambos grupos. En 2009 el grupo alemán de la universidad de Essen (Bockhorn et al<sup>124</sup>) publicó un estudio que llegó a conclusiones similares a Mann et al<sup>121</sup>. Para Menon et al<sup>118</sup> en 2006 al comparar 127 pacientes con edad igual o superior a 70 años y sometidos a hepatectomías mayores por distintas patologías contra 390 pacientes jóvenes publicaron cifras similares de morbimortalidad, supervivencia y recurrencia en ambos grupos. Cescon et al<sup>107</sup> no encontraron tampoco diferencias en la aparición de insuficiencia hepática postoperatoria tras realizar 23 hepatectomías derechas en pacientes de edad avanzada. Etorre et al<sup>113</sup> llegó a la misma conclusión tras realizar 24 hepatectomías derechas en pacientes de edad avanzada.

Tras la hepatectomía por MHCCR en pacientes de edad avanzada, las cifras de **mortalidad postoperatoria**, según la literatura publicada, son del 0 al 8%<sup>70, 72, 79, 81-83, 116, 118-124, 128, 129, 140, 366, 367, 373</sup>. El presente estudio demuestra que la resección hepática por MHCCR ofrece a los pacientes con edad  $\geq 70$  años una tasa de supervivencia a los 5 años tras la resección de un 45% (superior al 31.2% de Kulik et al<sup>82</sup> e inferior al 57.1% de Adam et al<sup>83</sup>) con una tasa de mortalidad postoperatoria aceptable, en torno al 3.6% (solapable a la de Aldrighetti et al<sup>364</sup>). Esta cifra de mortalidad es inferior al 8% de Figueras et al<sup>116</sup>, al 8.2 de Robertson et al<sup>119</sup>, al 8.3% de Reddy et al<sup>117</sup>, al 7.9% de Aldrighetti et al<sup>129</sup>, 7.3% de Cook et al<sup>84</sup> y 5.7% de Mazzoni et al<sup>106</sup>. También cumple con el estándar de calidad inferior al 5% reflejado en el resto de la literatura revisada (4.9% de Liguori et al<sup>70</sup>, 3.8% de Adam et al<sup>83</sup>, 4.1 de Cannon et al<sup>71</sup> y 4% de Mann et al<sup>121</sup>). No obstante, es superior a la de otras series como la de Kulik et al<sup>82</sup> (1.08%), la de Di Benedetto et al<sup>72</sup> (3% a 60 días) y a la de Bockhorn et al<sup>124</sup> (3%). A pesar del número limitado de pacientes en los estudios publicados en la literatura, cabe destacar nuevamente que autores como Zacharias et al<sup>81</sup> (0% para primeras hepatectomías pero 7% para las rehepatectomías), Nagano et al<sup>120</sup>, Nojiri et al<sup>123</sup>, Aldrighetti et al<sup>364</sup>, Di Benedetto et al<sup>72</sup> y Mann et al<sup>121</sup> (0% a 30 días), Turrini et al<sup>128</sup>, Cho et al<sup>108</sup>, Caratozzolo et al<sup>109</sup> y Shirabe et al<sup>110</sup> han publicado series con mortalidad nula tras la resección hepática en pacientes de edad avanzada con MHCCR. Además, existen grupos con mortalidad nula tras resecciones hepáticas mayores en pacientes de edad avanzada como Cescon et al<sup>107</sup>, si bien también este grupo considera la mortalidad postoperatoria a 30 días, a diferencia de nosotros que la consideramos a 90 días.

De acuerdo con Figueras et al<sup>116</sup> y Adam et al<sup>83</sup>, la mortalidad postoperatoria a los 60 días de la hepatectomía era algo superior en los pacientes de edad avanzada con respecto a los pacientes más jóvenes, si bien hay que tener en cuenta que este grupo analiza la mortalidad a 60 días y no a 90 días como nosotros y otros autores<sup>71, 82, 84, 117, 119, 201</sup>. En este sentido, Mullen et al<sup>201</sup> han observado recientemente un aumento de un 47% en las cifras de mortalidad al comparar los datos obtenidos a los 30 días (3.2%) y a los 90 días del postoperatorio (4.7%) y además han concluido que considerando un periodo de 30 días se puede subestimar el verdadero riesgo de la cirugía hepática mayor<sup>68</sup>. En el estudio multicéntrico de Robertson et al<sup>119</sup> de 2009 también se hace hincapié en este hecho y la subestimación de la mortalidad postoperatoria en pacientes de edad avanzada al tomar como referencia 30 días en vez de 90. Para este autor, se pasó de un 4% de mortalidad a los 30 días al 8.2% a los 90 días. En una serie más antigua, Wade et al<sup>423</sup> también pasaron del 4% de mortalidad postoperatoria a los 30 días al 8% a los 90 días y sobre resecciones hepáticas mayores en pacientes ancianos Mann et al<sup>121</sup> pasaron del 0% a 30 días al 4% a los 60 días.

Tal y como apuntan diferentes autores<sup>68, 116</sup>, en nuestra serie la morbilidad ( $p=0.013$ ) y más concretamente las complicaciones mayores ( $p=0.034$ ) han estado íntimamente relacionadas con la mortalidad. Del mismo modo, la morbilidad fue una variable constante asociada a la mortalidad por lo que el análisis estadístico multivariante la excluyó de la regresión logística binaria y de Cox<sup>359</sup>. Para nosotros y para otros grupos<sup>68</sup> de igual modo que las complicaciones mayores están íntimamente relacionadas con la mortalidad, las complicaciones menores lo están con la estancia media hospitalaria (datos no mostrados). La mejoría en los cuidados y detección de las complicaciones menores y mayores han aumentado en los últimos años, lo que consecuentemente ha resultado en un mejor tratamiento de las mismas<sup>43, 109</sup> y para corroborar este hecho, hemos observado que las complicaciones menores no han influido sobre la mortalidad de nuestros pacientes ( $p=0.999$ , datos no mostrados).

Tal y como sucede en otras series, como la del grupo de Liverpool (de Liguori et al<sup>487</sup>, 2008), la del grupo español de Figueras et al<sup>116</sup> (2007) y la del Paul Brousse (de Haas et al<sup>68</sup>, 2011), los pacientes tratados en los últimos años, son con más frecuencia mayores de 70 años, con mayor prevalencia de comorbilidad, y con enfermedad hepática más avanzada, por lo que son subsidiarios de un tratamiento más agresivo (mayor frecuencia de QT perioperatoria, de embolización portal y de hepatectomías en dos tiempos). A pesar de esto, las cifras de mortalidad perioperatoria no difieren en exceso de las de los pacientes más jóvenes durante el periodo del estudio ( $p=0.599$ ). Por contra, en una serie americana de la MD Anderson Cancer Center<sup>201</sup> de 1059 pacientes sometidos a hepatectomías mayores con hígados no cirróticos, en el que el 50% de las resecciones se realizaron por MHCCR, la edad (tomada en este estudio como una variable cuantitativa continua) fue un factor pronóstico independiente sobre la mortalidad postoperatoria a 90 días al igual que la realización concomitante de una cirugía abdominal mayor junto con la hepatectomía.

La clasificación ASA 3-4 no se ha relacionado con una mayor mortalidad postoperatoria en nuestra serie aunque si ha mostrado una tendencia significativa ( $p=0.071$ ). Nuestros resultados están en consonancia con los del grupo italiano de Mazzoni et al<sup>106</sup> y a pesar de que la presencia de comorbilidad (basada en la clasificación ASA) fue significativamente superior en los pacientes de edad avanzada respecto de los más jóvenes ( $p=0.001$ ), ésta no influyó en la mortalidad. El grupo de Leeds<sup>118</sup> en una serie miscelánea de resecciones hepáticas mayores sobre 127 pacientes de edad avanzada comprobó que un mayor riesgo ASA y la transfusión de más de 3 concentrados de hematíes fueron factores pronósticos independientes de peor supervivencia a largo plazo. Para el grupo de Fong et al<sup>369</sup> un mayor grado ASA influyó tanto sobre las complicaciones postoperatorias

cardiopulmonares como sobre la mortalidad postoperatoria. Sin embargo, autores como Mentha et al<sup>372</sup> no evidenciaron un mayor riesgo de mortalidad postoperatoria basado en el ASA. Para el grupo de Pittsburgh (Reddy et al<sup>117</sup>, 2011) un mayor grado ASA se asoció significativamente a una mayor mortalidad postoperatoria en su serie de resecciones hepáticas mayores con pacientes ancianos. Algunos autores han considerado que el presentar un score ASA mayor de 2 es una contraindicación formal para realizar una hepatectomía mayor<sup>113</sup> o para indicar la resección de un HCC<sup>424</sup>. Ni en nuestro estudio ni el de Cescon et al<sup>107</sup>, hemos podido determinar en el análisis multivariante el verdadero peso estadístico del ASA, a pesar de que en ambos trabajos se ha evidenciado un mayor grado ASA en los pacientes de edad avanzada. Al igual que otros autores<sup>43, 44, 51, 54, 55, 58-61, 63, 65, 66, 68, 109</sup>, pensamos que las mejoras en los cuidados perioperatorios incluyendo los avances en anestesia, unidades de reanimación, cuidados intensivos y radiología intervencionista, han contribuido a mejorar la seguridad de las resecciones hepáticas y la morbimortalidad postoperatoria de los pacientes con edad avanzada.

El grupo austriaco de Viena (Tamandl et al<sup>122</sup>, 2009) publicó un artículo donde planteaban que la administración de neoadyuvancia en pacientes de edad avanzada es segura con una aceptable morbimortalidad postoperatoria. Nuestros resultados corroboran este hecho y la presencia de QT neoadyuvante a la resección hepática en los pacientes de edad avanzada, no se relacionó con un mayor índice de mortalidad en nuestra serie ( $p=0.255$ ). En el presente estudio, tanto el dato de ausencia de mayor morbilidad como el de ausencia de mayor mortalidad en los pacientes de edad avanzada tratados con neoadyuvancia a la resección hepática respaldan el abordaje agresivo de estos pacientes dentro de nuestro equipo multidisciplinar.

A diferencia de la serie de Figueras et al<sup>116</sup>, en nuestro trabajo a realización de hepatectomías mayores en los pacientes de edad avanzada no influyó en la mortalidad de los pacientes ( $p=0.127$ ). En este sentido, el grupo americano (Reddy et al<sup>117</sup>, 2011) publicó recientemente un artículo con 856 pacientes con hepatectomías mayores donde la edad fue un factor pronóstico de mayor mortalidad postoperatoria (la mortalidad aumentaba un OR de 1.426 por cada 10 años de incremento en la edad de los pacientes) y de mayor incidencia de sepsis postoperatoria pero no se asoció con una mayor morbilidad. No obstante, este grupo tuvo un 13% de pacientes intervenidos de HCC con comorbilidad más alta que nuestros pacientes. Nuestro estudio al igual que el de Cescon et al<sup>107</sup>, demuestra que en los pacientes de edad avanzada pueden realizarse de forma segura resecciones hepáticas mayores con cifras de morbimortalidad similares a las de la población más joven.

## V.2.2.- Resultados a largo plazo (supervivencia y recurrencia de la enfermedad)

Las cifras de **supervivencia actuarial y libre de enfermedad** a 5 años en la bibliografía oscilan entre el 16-47%<sup>70-72, 81, 82, 84, 106, 116, 119, 120, 122-124, 365-367</sup> y el 17-32%<sup>70-72, 81, 116, 122, 124</sup>, respectivamente. Estas cifras entran en consonancia con nuestros resultados pero nuestro estudio muestra un detrimento de la supervivencia a largo plazo con un aumento de la edad media de los pacientes al igual que en otras series<sup>30, 82, 83, 116, 120, 123</sup>. La supervivencia global a 5 años tras la resección en los pacientes de edad avanzada fue menor que en los pacientes más jóvenes (45% *vs* 58.7%,  $p=0.047$ ). Estas diferencias también se confirmaron al analizar las cifras de supervivencia libre de enfermedad a 5 años (17.4 *vs* 35.4%,  $p=0.003$ ). Del mismo modo, la edad  $\geq 70$  años ha sido un factor de mal pronóstico independiente en el análisis multivariante tanto sobre la supervivencia actuarial (HR=1.469,  $p=0.047$ ), como sobre la supervivencia libre de enfermedad (HR=1.913,  $p=0.001$ ). El hecho de que la edad avanzada influya de forma significativa y negativa sobre la supervivencia de los pacientes<sup>119</sup> ya se ha analizado por autores como Adam et al<sup>83</sup> (SG a 3 años 57.1 *vs* 60.2%), Kulik et al<sup>81</sup> (SG a 5 años 31.8 *vs* 37.5%), Nagano et al<sup>120</sup> (SG a 5 años 34.1 *vs* 53.1%), Nojiri et al<sup>123</sup> (SG a 5 años 33.2 *vs* 47.9%) así lo han evidenciado en sus publicaciones. Actualmente la estadística semestral de LiverMetSurvey<sup>®48</sup> (correspondiente a Junio de 2013 y aún no publicadas) aporta unas conclusiones similares (SG a 5 años 38 *vs* 44%). Otros estudios, sin embargo, no han mostrado influencia de la edad avanzada sobre la supervivencia global<sup>70-72, 81, 84, 106, 116, 118, 119, 121, 124</sup> ni sobre la recurrencia de la enfermedad<sup>70-72, 81, 83, 116, 118, 122, 124</sup>.

En este contexto, debemos decir que ni para nosotros ni para otros autores<sup>5, 10, 54, 56, 425</sup> la edad avanzada supone por sí misma una contraindicación formal para plantear la resección de las MHCCR, dado que no se debe perder la perspectiva de que las cifras de supervivencia, aunque están por debajo de las de pacientes más jóvenes, son indudablemente mejores que las de los pacientes ancianos que reciben tratamiento con QT paliativa (supervivencia media de 9-21 meses tras el diagnóstico)<sup>72, 81, 82, 116, 372, 426-428</sup> o sólo cuidados paliativos (supervivencia media de 4.5-6.5 meses tras el diagnóstico)<sup>81-83, 116, 426</sup>. No obstante, la contraindicación por deterioro del estado general para una cirugía mayor, sí que constituye un claro criterio de exclusión para el tratamiento quirúrgico de las MHCCR en nuestro grupo multidisciplinar<sup>199</sup> y, aunque no fue el caso de ningún paciente, en estos casos plantearíamos opciones menos agresivas, como la aplicación de RF percutánea en pacientes de alto riesgo quirúrgico tal y como realizan otros grupos<sup>54, 106, 116</sup>.

La diferencia en cuanto a supervivencia entre pacientes de edad avanzada con respecto a pacientes más jóvenes podría en parte explicarse por la esperanza de vida más limitada en la población anciana<sup>83, 116</sup>, lo que también se refleja en la mayor prevalencia de comorbilidad<sup>83</sup>. Tradicionalmente, los oncólogos han canalizado a estos enfermos de edad avanzada hacia tratamientos médicos paliativos<sup>70, 72, 81-84, 116, 363</sup> posiblemente debido a las dudas respecto al beneficio potencial de supervivencia en estos pacientes por una menor esperanza de vida y un fallecimiento por otras causas no relacionadas con el propio cáncer y sí con su comorbilidad<sup>83, 116</sup>. Di Benedetto et al<sup>72</sup> obtuvieron al final del seguimiento mayor mortalidad en los pacientes de edad avanzada. La mayor mortalidad en este grupo de pacientes se relacionó con la propia recurrencia tumoral y con otras causas, como por ejemplo la comorbilidad cardiovascular pero ni este autor<sup>72</sup>, ni la mayoría de los autores<sup>70, 71, 81-83, 106, 119, 120, 122, 123, 365-367</sup> ni nosotros hemos analizado la mortalidad a largo plazo debida exclusivamente a la recurrencia de la enfermedad. En el trabajo de Figueras et al<sup>116</sup> todos los pacientes fallecieron por causa relacionada con el cáncer (recurrencia hepática o extrahepática de la enfermedad) y en nuestro caso sólo 4 pacientes fallecieron por otras causas ajenas al cáncer (datos no mostrados). En este sentido, Turrini et al<sup>128</sup> realizaron un estudio en 2005 en el que se comparó la supervivencia de 2 grupos de pacientes de edad avanzada (entre 70 y 80 años) y con menos de 4 MH metacrónicas. Los pacientes se dividieron en dos grupos en función de si fueron sometidos a intervención quirúrgica, además o no de QT neoadyuvante (15 pacientes) o sólo se sometieron a tratamiento con QT paliativa por su elevado riesgo quirúrgico (18 pacientes). La supervivencia tras una media de seguimiento de 40 meses se comprobó que ningún paciente de los 2 grupos falleció por otra causa no relacionada con el cáncer por lo que se concluyó que no se debe negar la posibilidad de resección hepática siempre y cuando no exista contraindicación para la cirugía. Estos hechos orientan a nuestro grupo y a otros como el de Nojiri et al<sup>123</sup> a que en el futuro tendremos que comprobar si esa minoría de pacientes puede haber afectado negativamente y en demasía a las cifras de supervivencia de nuestra serie.

Los pacientes ancianos en estadios III-IV del CCR presentaron una tendencia significativa hacia una mayor supervivencia ( $p=0.088$ ) y una relación significativa con una menor recurrencia de enfermedad a 5 años ( $p=0.026$ ). De Liguori-Carino et al<sup>70</sup> también observaron en su serie de 173 pacientes con edad avanzada una menor supervivencia y una mayor recurrencia en tumores T3 respecto a tumores T4, incluso en ausencia de afectación ganglionar (estadio II del CCR). Nuestros resultados entran en consonancia con los suyos y parecen avalar la teoría de que el CCR en estadios iniciales de la enfermedad sin afectación ganglionar que finalmente desarrollan MH, pueden tener una biología tumoral más desfavorable con mayor agresividad y mayor tendencia a

dar MH que los propios CCR más localmente avanzados y con afectación ganglionar (estadio III del CCR). Para nuestro grupo sería útil investigar en el futuro si a mayor agresividad local en cuanto a la T y la N de la clasificación TNM, mayor respuesta a la QT mediada por marcadores histológicos<sup>45, 197, 198</sup> (grado de diferenciación y de anaplasia celular, índice de actividad celular tumoral basado en el nº mitosis/mm<sup>2</sup>, etc.) o inmunohistoquímicos (ver Borrego-Estella V<sup>45</sup> y Saudí-Moro S<sup>200</sup>). De este modo, podremos comprobar si algún marcador histológico o inmunohistoquímico puede determinar con más exactitud que la clasificación TNM el verdadero pronóstico de los pacientes con MHCCR (ver Molinos-Arruebo I<sup>199</sup> y Saudí-Moro S<sup>200</sup>).

En muchas series, las MH sincrónicas (estadio IV del CCR)<sup>22, 49, 51, 58-66, 161, 174, 429-434</sup> conllevan peor pronóstico. Los pacientes de edad avanzada presentaron menor índice de sincronidad del CCR primario con las MH respecto de los pacientes más jóvenes (p=0.016) lo que podría sugerir según Figueras et al<sup>116</sup> una presentación inicial más favorable que la de los jóvenes. Sin embargo, a pesar de que nuestra serie presenta una cifra de sincronidad elevada en pacientes ancianos (32/81 pacientes, 39.5%) respecto a la de algunas series de la literatura revisada<sup>207, 435</sup>, la supervivencia a 5 años de los pacientes con lesiones sincrónicas ha sido del 57.6%, cifra que difiere significativamente del 40.3% de los pacientes con lesiones metacrónicas (p=0.020). Esta diferencia también se evidenció en la supervivencia libre de enfermedad a 5 años (32% vs 13.8%, p=0.001). Los pacientes ancianos que recibieron QT adyuvante a la resección del CCR no vieron mejorada su supervivencia global y libre de enfermedad a 5 años (p=0.004 y p=0.001, respectivamente). Una posible explicación podría ser la presencia de una biología tumoral más desfavorable en los pacientes con metástasis metacrónicas en estadios inicialmente más favorables de la enfermedad (estadios I-II del CCR primario) mediada previsiblemente por procesos de resistencia<sup>436</sup> a la QT adyuvante a la resección del CCR. O'Connor et al<sup>437</sup> definieron a los pacientes de edad superior a 65 años con estadio II de CC en los que la QT adyuvante no mejoró la supervivencia como pacientes de “alto riesgo clínico-patológico” (CC T4, un grado histológico poco diferenciado y menos de 12 ganglios resecaos).

Las publicaciones recientes de nuestro grupo<sup>198, 200</sup> están de acuerdo con otros autores<sup>37, 47</sup> 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 al<sup>140</sup>, 2010). Desde nuestro punto de vista<sup>198, 200</sup>, existen factores biológicos inherentes al propio tumor no conocidos que determinan estas diferencias en la evolución<sup>16, 37, 43</sup> y en este aspecto, los biomarcadores tumorales moleculares,

todavía en fase de investigación, han demostrado su utilidad y se han descrito dos grupos<sup>198, 200</sup>: los indicadores de agresividad y proliferación tumoral (p53<sup>196, 197, 438</sup>, Ki-67<sup>196, 439</sup>, GLUT1<sup>47</sup>, p27<sup>47</sup>, hTERT<sup>96</sup>, marcadores de superficie de stem cells<sup>196, 440-447</sup> e inestabilidad de satélites<sup>196, 448</sup>) y los que indican respuesta a la terapia sistémica (mutaciones en el gen K-ras, N-RAS, B-RAF, PIK3CA y PTEN<sup>160, 161, 413, 440, 449, 450</sup>, timidilato sintetasa<sup>47, 105, 189</sup> y EGFR<sup>413, 450</sup>). 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<sup>35, 47</sup>. Otros autores<sup>230, 451, 452</sup> utilizan la determinación del CEA en el postoperatorio inmediato para valorar la eficacia del tratamiento quirúrgico, en relación con la recidiva y la supervivencia<sup>56</sup>. Asimismo, algunos grupos ya han publicado resistencias a tratamientos (como la QT y la RT) asociadas a una mayor agresividad biológica tumoral y mediadas por stem cells<sup>453</sup>, la hipoxia y la angiogénesis en las MH<sup>454-456</sup>.

No obstante, estos datos hay que interpretarlos con cierta cautela por varias razones. Primero, la mayor parte de los estudios como el nuestro son retrospectivos y con un seguimiento inferior a otras series publicadas<sup>10, 12, 35, 37, 38, 41, 43, 44, 46, 56, 230, 232, 236, 238, 240, 241</sup>. Segundo, como otros grupos de la literatura, poseemos un número limitado de pacientes y los datos están recogidos en diferentes intervalos de tiempo con los cambios de indicación quirúrgica que estos intervalos de tiempo implican. En el futuro, también deberíamos comprobar si estamos cometiendo un sesgo al seleccionar para la cirugía pacientes ancianos con lesiones sincrónicas y con un ECOG mejor que aquellos con metacronicidad. De esta forma, estos pacientes ancianos con MHCCR sincrónicas podrían estar recibiendo un tratamiento quimioterápico más completo que aquellos ancianos con metacronicidad y peor ECOG que recibirían líneas de tratamiento menos eficaces como 5-FU o Capecitabina (Xeloda<sup>®</sup>) en monoterapia como QT postcolectomía. Tercero, la definición de sincronicidad no está unificada en la literatura, lo que dificulta su comparación<sup>279</sup>. Nosotros y otros grupos<sup>206-208</sup> hemos considerado como sincrónicas las MH diagnosticadas preoperatoriamente o en el momento de realización de la laparotomía, si bien otros autores consideran aquellas MH que aparecen respecto al diagnóstico del CCR en un tiempo  $\leq 12$  meses<sup>214, 215</sup>. Cuarto, en el presente estudio no hemos diferenciado dentro de los pacientes de edad avanzada y con MHCCR sincrónicas entre modalidades de cirugía según el tiempo de resección de las MH y el CCR, pudiéndose realizar cirugía simultánea<sup>58, 214, 271, 429-434</sup> o cirugía diferida<sup>271, 429-434</sup>. El desglose de esta variable en el futuro quizás ayude a entender el porqué de la mayor supervivencia de los pacientes ancianos con MHCCR sincrónicas respecto de las metacrónicas.

En los casos con MHCCR sincrónicas irresecables, la QT es el tratamiento ideal<sup>28, 49, 50, 53, 57, 58, 64, 66, 160, 161</sup>, ya que mejora la calidad de vida, aumenta la supervivencia y puede disminuir el tamaño tumoral, convirtiendo la enfermedad en resecable<sup>74, 429-434</sup>. El manejo óptimo de los pacientes con MHCCR sincrónicas resecables es más controvertido<sup>58-66, 74, 206, 266-270, 277, 280, 429-434</sup>. Aunque no hay ninguna guía clínica basada en la evidencia ni los expertos han llegado a una estrategia de consenso respecto al enfoque diagnóstico-terapéutico de los pacientes con MHCCR sincrónicas, el abordaje multidisciplinar<sup>16, 28, 50, 51, 53, 54, 57, 60, 69</sup> que realizamos en este tipo de pacientes con edad avanzada no difiere excesivamente del realizado en los pacientes más jóvenes y prueba de ello es que uno de cada tres pacientes recibió QT neoadyuvante (35.7%) y cuatro de cada cinco recibieron QT adyuvante a la resección hepática (84%).

El grupo austriaco de Viena (Tamandl et al<sup>122</sup>, 2009) publicó un artículo donde planteaban que la administración de neoadyuvancia en pacientes de edad avanzada es una opción segura con una aceptable morbilidad y también es efectiva al mejorar los resultados a largo plazo tanto en supervivencia global como en supervivencia libre de enfermedad. Del mismo modo, en nuestro estudio la QT neoadyuvante favoreció que estos pacientes a priori de peor pronóstico<sup>28, 43, 49, 50-55, 57-59, 64, 66, 160, 161</sup>, presentasen cifras de supervivencia a 5 años ( $p=0.778$ ) y de supervivencia libre de enfermedad a 5 años ( $p=0.516$ ) solapables a las de los pacientes no sometidos a neoadyuvancia. Estos datos son muy prometedores y son el reflejo del efecto beneficioso de la QT neoadyuvante a largo plazo asociado a la cirugía y respetando cifras de morbilidad postoperatorias aceptables a pesar de la naturaleza citotóxica de los regímenes quimioterápicos<sup>29, 122</sup>.

Diferentes autores han publicado diferentes parámetros clinicopatológicos<sup>454, 457-464</sup> y radiológicos<sup>202-205</sup> de respuesta a la neoadyuvancia y los han correlacionado con los resultados obtenidos a largo plazo. A pesar de que este no ha sido uno de los objetivos del presente estudio, nuestro grupo (Saudi-Moro S<sup>200</sup>, 2013) ha publicado recientemente los resultados de un estudio donde se valoró tras la neoadyuvancia la influencia de diferentes factores pronósticos histológicos e inmunohistoquímicos sobre la supervivencia y la recurrencia a 5 años de 150 pacientes. En este estudio se pudo comprobar que al determinar la respuesta histológica tumoral en los 74 pacientes que recibieron QT neoadyuvante y compararla con la de los 76 pacientes que no la recibieron, una fibrosis tumoral  $<40\%$  y una celularidad residual tumoral viable  $>10\%$ , fueron marcadores histológicos predictivos de una peor respuesta a la neoadyuvancia. En los pacientes que recibieron QT neoadyuvante, una necrosis tumoral  $<50\%$ , una celularidad residual tumoral viable  $>10\%$ , la presencia de un casquete tumoral  $\geq 5$  mm y la expresión en la membrana celular del marcador de

células madre-stem cells CD44 <15%, fueron factores de mal pronóstico significativos sobre la supervivencia actuarial y sobre la supervivencia libre de enfermedad. No obstante, en este estudio los resultados del análisis univariante no se pudieron confirmar en el multivariante. En el futuro sería interesante corroborar estos hallazgos en la población de pacientes de edad avanzada.

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<sup>53, 56</sup>, el número de resecciones R0 como un índice adicional de calidad, ya que la presencia de un margen de resección afecto es un factor que empeora la supervivencia de los pacientes sometidos a resección<sup>3, 8, 10, 12, 50, 53, 57, 106, 303</sup> a pesar de que éste no puede utilizarse preoperatoriamente. En consonancia con la mayoría de los autores<sup>25, 43, 100, 101, 465</sup>, nuestro grupo considera como margen de resección negativo mínimo a la cifra de 1 mm (Molinos-Arruebo I<sup>199</sup>, 2013 y Saudí-Moro S<sup>200</sup>, 2013). En nuestra serie de pacientes de edad avanzada, la resección R1 ocurrió en el 13.1% de los casos (11/84 pacientes) y esta cifra es superponible a la descrita por otros autores<sup>43, 56, 102</sup>, inferior a otras series (16.9% de Mazzoni et al<sup>106</sup>, 18.6% de Cannon et al<sup>71</sup>, 25% de Di Benedetto et al<sup>72</sup>, 24% de de Haas et al<sup>466</sup>, 25.6% de Vandeweyer et al<sup>100</sup>, 24.4% de Bodingbauer et al<sup>465</sup>) y superior a la aportada por otros centros (8.1% de Pawlik et al<sup>25</sup>, 8.7% de Konopke et al<sup>467</sup>, 8.8% de Welsh et al<sup>101</sup>). Los pacientes de edad avanzada con resección R1 han presentado cifras de supervivencia a 5 años similares a las de los pacientes con resección R0 ( $p=0.806$ ). Llama la atención que en los resultados publicados por nuestro grupo sobre 250 pacientes<sup>199</sup> las resecciones R1 influyesen en la recurrencia a los 5 años tanto en análisis uni como en el multivariante sin embargo, en el análisis univariante del grupo de edad avanzada del presente estudio, las resecciones R1 no se comportaron como un factor pronóstico negativo sobre la supervivencia libre de enfermedad a 5 años ( $p=0.893$ ). En el futuro con una muestra más amplia de pacientes podremos realizar un análisis multivariante y podremos determinar la verdadera influencia de la QT neoadyuvante y adyuvante sobre los buenos resultados obtenidos tras resecciones con margen microscópicamente invadido.

En el trabajo del grupo francés (de Haas et al<sup>466</sup>) el porcentaje de pacientes libres de enfermedad a los 5 años (11%) es inferior al nuestro (15.2%) si bien nuestros resultados son peores que los del grupo australiano de Vandeweyer et al<sup>100</sup> (22.4%). En el análisis multivariante para el grupo italiano de Mazzoni et al<sup>106</sup> el margen fue un factor pronóstico independiente que influyó negativamente sobre la supervivencia de su serie y del mismo modo, para el grupo alemán

de Bockhorn et al<sup>124</sup> sobre resecciones hepáticas mayores en pacientes ancianos, las resecciones R1 influyeron negativamente sobre la supervivencia tanto en análisis uni como en el multivariante.

La cifra de resecciones R1 en los pacientes jóvenes de nuestra serie no difirió significativamente de la de los de edad más avanzada ( $p=0.589$ ) por lo que es lógico pensar en función de lo publicado por otros autores<sup>25, 43, 100-102, 465, 466</sup> que un abordaje agresivo que combine la cirugía con QT periopertoria es beneficioso también para los resultados a largo plazo de estos pacientes (Di Bendetto et al<sup>72</sup>, 2011). Salvo excepciones, nuestro centro tiene la misma política que el grupo francés del Paul Brousse (de Haas et al<sup>466</sup>, 2008) y se administra QT adyuvante a los pacientes con resección R1. En este sentido, la instauración de la QT adyuvante recordamos que no fue significativamente diferente entre ambos grupos de edad ( $p=0.377$ ). No obstante, incluso con la existencia de tratamiento quimioterápico efectivo<sup>46, 218</sup>, la obtención de un margen de resección R0 sigue siendo el objetivo primordial de todos los grupos, incluido el nuestro.

Es interesante puntualizar que los pacientes de edad avanzada sometidos a una hepatectomía menor tuvieron mayor supervivencia y menor recurrencia que los pacientes sometidos a hepatectomías mayores si bien estas diferencias no alcanzaron la significación estadística ( $p=0.129$  y  $p=0.105$ , respectivamente). Esta tendencia también fue documentada por de Liguori-Carino et al<sup>70</sup> y parece orientar hacia una biología tumoral más favorable y con menos agresividad en los pacientes con menor extensión hepática de la enfermedad en el momento del diagnóstico más que del tipo de técnica empleada. Según estos resultados, desde un punto de vista oncológico, es lícito considerar la resección menor cuando ésta sea técnicamente factible<sup>70</sup>.

Otros autores como Menon et al<sup>118</sup> han demostrado que la transfusión de más de 3 concentrados de hematíes fue un factor de peor pronóstico a largo plazo tras la resección hepática mayor en pacientes de edad avanzada. Este hecho no se confirmó en nuestra serie.

Grupos como el de Tamandl et al<sup>29</sup>, no encuentran diferencias en cuanto a la influencia de la morbilidad postoperatoria sobre la supervivencia o la recurrencia de la enfermedad. En consonancia con este grupo austriaco<sup>29</sup>, en nuestra serie de pacientes ancianos tampoco se relacionó la morbilidad postoperatoria con la supervivencia a 5 años ( $p=0.779$ ) ni con la supervivencia libre de enfermedad a 5 años ( $p=0.671$ ). Otros grupos<sup>68, 468, 469</sup> han publicado resultados distintos. No obstante, tanto Tamandl et al<sup>29</sup> como de Haas et al<sup>68</sup>, parecen estar de acuerdo con nosotros en que para mejorar los resultados a largo plazo se debe disminuir la incidencia de complicaciones postoperatorias significativas.

Para el grupo del Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (Tomlinson et al<sup>37</sup>, 2007) un tercio de los pacientes libres de enfermedad a los 5 años fallecerá como consecuencia de alguna causa relacionada con el tumor y potencialmente uno de cada seis pacientes se curará de la enfermedad tras la resección de las MHCCR<sup>37, 46</sup>. No obstante, el 50-70% de los pacientes intervenidos presentarán recidiva de la enfermedad en el remanente hepático o en otras localizaciones<sup>5, 10, 16, 50, 57, 369</sup>. Los datos de diferentes estudios sobre pacientes con MHCCR y enfermedad extrahepática (EHD) establecían clásicamente que este grupo de pacientes tenía mal pronóstico y tradicionalmente se ha considerado una contraindicación para la resección hepática<sup>10, 43, 57, 76, 95, 231, 323, 324, 470</sup>. Estudios más recientes, como resultado de los avances en la técnica quirúrgica, mejores pruebas de imagen y mayor efectividad de los tratamientos con QT, han demostrado que la resección de la EHD se relaciona con mayor supervivencia a largo plazo y puede ser potencialmente curativa<sup>323, 324, 331, 337, 338, 341, 343, 352</sup>. La EHD resecable detectada preoperatoriamente, que en la serie de Fong et al<sup>10</sup> era una contraindicación para la resección hepática, para nosotros y otros autores<sup>56, 323, 341, 471</sup> no contraindica la cirugía siempre que, tanto la enfermedad hepática como la extrahepática, sean subsidiarias de resección R0. En los pacientes ancianos con EHD la experiencia es más limitada y en nuestro centro<sup>199</sup> se sigue una política multidisciplinar agresiva muy similar a la desarrollada en otros hospitales de referencia como el Paul Brousse<sup>323</sup>. Esta política incluye el planteamiento de la cirugía en pacientes con recurrencia hepática y/o extrahepática asociada a QT perioperatoria (Molinos-Arruebo I<sup>199</sup>, 2013).

En la presente serie, 12 de 81 pacientes (14.8%) presentaban enfermedad extrahepática considerada resecable, datos superponibles a otras series<sup>43, 57, 323, 342, 343</sup> (Ramia et al<sup>470</sup> y Chua et al<sup>322</sup>, 2012), aunque algunas publicaciones alcanzan el 25%<sup>323, 342, 343</sup>. En 12 de los 32 pacientes con EHD (37.5%) se practicó la resección de la EHD y su presencia no influyó negativamente en la supervivencia a 5 años al compararla con la de los 49 pacientes que no presentaron enfermedad extrahepática en su seguimiento ( $p=0.638$ ). Estos datos sin embargo, no son solapables a los de otras series<sup>57</sup>. Al comparar los 12 pacientes con EHD resecada con los 20 que han presentado EHD no resecada, la diferencia en cuanto a supervivencia a 5 años fue evidente (59.4 vs 7.3%,  $p=0.011$ ), por lo que estamos en consonancia con Elías et al<sup>338, 341</sup> y Carpizo et al<sup>328</sup> en que la EHD limitada y resecable ya no debe considerarse una contraindicación para la resección<sup>342, 472</sup>. En la serie de Zacharias et al<sup>81</sup> de los 61 pacientes iniciales con edad avanzada, 53 presentaron resecciones R0. En estos 53 pacientes con un seguimiento medio de 33 meses, el análisis multivariante definió como factores pronósticos independientes de supervivencia un CEA $\geq$ 200 ng/ml y 3 ó más MHCCR, y como factores pronósticos independientes de recurrencia los dos

factores anteriores y la presencia de EHD. Para Adam et al<sup>83</sup> fueron factores de mal pronóstico sobre la supervivencia a 3 y 5 años la presencia de 3 ó más MHCCR, la presencia concomitante de EHD y la localización bilobar de las lesiones. Nuestros resultados sólo concuerdan con los de estos autores en cuanto a la presencia de EHD y sólo en el análisis univariante.

Estamos de acuerdo con diferentes grupos<sup>57, 81, 218, 226, 286-314, 323, 473</sup> en que las rehepatectomías son procedimientos quirúrgicos técnicamente más exigentes por diferentes razones: la propia regeneración hepática induce modificaciones en el tamaño, la forma y la disposición de las estructuras vasculares y biliares dentro del remanente hepático, la reexposición del pedículo hepático es más compleja por la presencia de adherencias, el remanente presenta nuevas adherencias al diafragma y otros órganos, el parénquima hepático es más frágil y friable como consecuencia de la QT neoadyuvante y la propia regeneración (Molinos-Arruebo I<sup>199</sup>, 2013). Por ello, insistimos en que se deben derivar estos pacientes a centros especializados de referencia<sup>28, 50, 51, 55, 58, 67, 109</sup> en los que un equipo multidisciplinar<sup>16, 28, 50, 51, 53, 54, 57, 60, 69</sup> seleccionará aquellos que se pueden beneficiar de una nueva resección hepática<sup>58, 286-314, 323</sup>.

Como en el trabajo de Di Benedetto et al<sup>72</sup>, en la presente serie, el abordaje oncoquirúrgico de los pacientes con recurrencia hepática no fue diferente en ambos grupos y se planteó la rehepatectomía siempre que ésta fue técnicamente factible. No obstante, sí que hubo una tendencia significativa a indicar en más casos la rehepatectomía en pacientes jóvenes (56.8% vs 33.3%, p=0.054), posiblemente debida a nuestra serie histórica de pacientes (8 años). Zacharias et al<sup>81</sup> justificaba la rehepatectomía en los pacientes ancianos al encontrar tras un seguimiento medio de 17 meses una supervivencia del 25% y publicaron que un abordaje más conservador de estos pacientes conllevaba un detrimento en su supervivencia. No obstante, en la serie de Zacharias et al<sup>81</sup> el 79% de los pacientes con resecciones hepáticas R0 tuvieron recurrencia hepática y todos los pacientes con edad avanzada y rehepatectomía recurrieron nuevamente antes de los 3 años y fallecieron antes de los 5 años. Este autor<sup>81</sup> considera que las rehepatectomías en pacientes de edad avanzada se pueden realizar con baja morbilidad pero que su beneficio a largo plazo es cuestionable y plantea el uso de RF. En el trabajo de Nagano et al<sup>120</sup> la supervivencia global de los pacientes ancianos fue significativamente inferior a la de los pacientes jóvenes (34.1% vs 53.1%, p<0.001) justificada por el número de pacientes de edad avanzada a los que se negaba la posibilidad de realizar la rehepatectomía (29.2% vs 10.6%, p=0.040).

La supervivencia actuarial a 5 años de los 9 pacientes con edad avanzada a los que se realizó alguna rehepatectomía en nuestro trabajo no fue distinta de la de los 54 pacientes que no tuvieron recidiva hepática en ningún momento de su evolución ( $p=0.575$ ). Nuestros resultados entran en consonancia con los del grupo de Mazzoni et al<sup>106</sup> y Adam et al<sup>83</sup>. Para este último autor<sup>83</sup>, el beneficio a largo plazo es claro dado que la supervivencia a 3 años tras la rehepatectomía fue del 76.1 vs 78.3% y a corto plazo la mortalidad postoperatoria tras la rehepatectomía fue nula. Amparándonos en los resultados de diferentes grupos<sup>82, 83, 106</sup> y en los nuestros propios, parece razonable plantear la rehepatectomía en los pacientes de edad avanzada y optar por tratamientos menos invasivos en casos de especial mal pronóstico. No obstante, a diferencia del grupo de Zacharias et al<sup>81</sup>, Kulik et al<sup>82</sup> y Adam et al<sup>83</sup>, nuestro estudio no permite identificar un perfil concreto de paciente al que contraindicar la rehepatectomía y nos basamos en el estado funcional del paciente anciano además, por supuesto, de intentar una reresección globalmente R0 y que deje suficiente remanente hepático funcional.

Sin embargo, nuestro estudio y el de Molinos-Arruebo<sup>199</sup> poseen varias limitaciones en comparación con otros grupos<sup>27, 53, 54, 68, 218</sup>. Primero, no hemos analizado la morbimortalidad en relación a la rehepatectomía y los resultados de supervivencia actuarial toman como referencia únicamente la primera hepatectomía. Segundo, el análisis retrospectivo de una base de datos prospectiva también tiene limitaciones cuando estos pacientes constituyen un subgrupo poco representativo de la muestra de pacientes con edad avanzada (9/81 pacientes, 11%), por lo que el aumento progresivo del número de pacientes intervenidos por recidiva hepática en el futuro, ayudará a aclarar esta asociación. Tercero, nos encontramos ante un subgrupo de pacientes con claros sesgos de selección, posiblemente por las características propias de la enfermedad que hacen que presente una biología tumoral más favorable<sup>218</sup>. Tendremos que estudiar en el futuro si estos resultados están en consonancia con lo revisado en la literatura acerca de si las cifras de supervivencia tras la resección de la recidiva hepática son similares a las del primer tratamiento quirúrgico de las MH<sup>27, 54, 57, 68, 218, 279, 293, 294, 301</sup>. No obstante, al comparar las cifras de supervivencia actuarial en nuestra serie, de los 27 pacientes con recidiva hepática, los que se sometieron a rehepatectomía (9 pacientes) en relación a los que no se reintervinieron (18 pacientes), encontramos diferencias significativas en cuanto a supervivencia a 5 años ( $p=0.006$ ).

Estos resultados, en consonancia con los de otros grupos<sup>57, 58, 323, 286-314</sup>, refuerzan la idea de que, dada la ausencia de otras alternativas terapéuticas potencialmente curativas, la rehepatectomía es el único tratamiento que aumenta la supervivencia a largo plazo de los pacientes con recurrencia

hepática tras la primera hepatectomía aunque tengan edad avanzada. Nuestro grupo multidisciplinar<sup>199</sup> plantea la posibilidad de realizar una rehepatectomía en pacientes ancianos seleccionados en los que se pueda conseguir una resección globalmente curativa R0 (incluyendo enfermedad extrahepática) y quede suficiente parénquima hepático remanente.

El uso de técnicas de embolización y ligadura portal<sup>53, 58-66, 68, 242-244, 474-485</sup> en el contexto de las resecciones en dos tiempos<sup>211-213, 254-264</sup>, la cirugía sincrónica del CCR y de las MH<sup>58, 207, 208, 214, 216, 271-280, 429-434</sup>, el abordaje inverso priorizando la resección de las MH sobre el CCR<sup>216, 217, 281-284</sup>, las ablativas percutáneas como la RF en combinación<sup>58, 211-213, 256-265</sup> o no con la cirugía<sup>58-66, 486-491</sup>, y el tratamiento adyuvante limitado al hígado, incluyendo la infusión intraarterial (QIH-HAI)<sup>375, 472, 492-494</sup> y radioembolización (TARE-SIRT)<sup>419-421</sup>, han aumentado el número de pacientes de edad avanzada que pueden beneficiarse de una nueva resección curativa al actuar sobre la enfermedad oculta. Sin embargo, este aspecto también ha quedado pendiente de analizar en nuestro estudio.

## **VI. CONCLUSIONES**

1.- En nuestra serie de pacientes intervenidos de MHCCR, la edad avanzada (igual o superior a 70 años) ha sido un factor de mal pronóstico independiente sobre la supervivencia global y sobre la supervivencia libre de enfermedad a 5 años. Sin embargo, en base a los datos de morbilidad postoperatoria inmediata (90 días) y a las cifras de supervivencia global y 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 y edad avanzada.

2.- Los pacientes de edad avanzada respecto de los pacientes más jóvenes fueron con mayor frecuencia ASA-score 3-4, presentaron con menor localización del CCR primario en recto, con un estadio del CCR menos avanzado, menor índice de sincronización del CCR primario con las MH, recibieron menos QT neoadyuvante y sufrieron menor número de hepatectomías mayores. Ambos grupos fueron homogéneos en cuanto al resto de variables comparadas.

3.- En cuanto a los resultados a corto plazo de nuestra serie de pacientes con edad avanzada intervenidos de MHCCR, los factores de mal pronóstico sobre la morbilidad postoperatoria de estos pacientes fueron el ASA-score 3-4 y la transfusión intra/postoperatoria. La estancia media (igual o superior a 15 días) estuvo relacionada significativamente con la morbilidad postoperatoria. Los factores pronósticos que influyeron de forma negativa sobre la mortalidad postoperatoria (grado V de la clasificación de Clavien y Dindo) fueron la morbilidad postoperatoria y más concretamente las complicaciones mayores (grados III-IV de la clasificación de Clavien y Dindo). El análisis multivariante no confirmó los resultados obtenidos en el análisis univariante de morbilidad.

4.- En cuanto a los resultados a largo plazo de nuestra serie de pacientes con edad avanzada intervenidos de MHCCR, los factores de mal pronóstico sobre la supervivencia global a 5 años fueron la administración de QT adyuvante al CCR, la metacronicidad de las MH con el CCR, la imposibilidad de resear la enfermedad extrahepática y la imposibilidad para llevar a cabo una rehepatectomía en la recidiva hepática. Los factores de mal pronóstico sobre la supervivencia libre de enfermedad a 5 años fueron el estadio I-II del CCR inicial, la administración de QT adyuvante al CCR, la metacronicidad de las MH con el CCR, la imposibilidad de resear la enfermedad extrahepática y la imposibilidad para llevar a cabo una rehepatectomía en la recidiva hepática. El análisis multivariante no confirmó los resultados obtenidos en el análisis univariante de supervivencia global y libre de enfermedad.

## **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.* World 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. *Study of liver metastases of colorectal cancer with surgical rescue in a third level hospital. Identification of biological prognostic markers.* VITOR Colección. Borrego-Estella VM, editor. University of Salamanca Editions; 2010. ISBN: 978-84-7800-205-4.
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 colorectal. Análisis de dos scores.* Acta Gastroenterol Latinoam. 2011; 41: 96-103.
48. Livermetsurvey. *International registry of liver metastases of colorectal cancer.* [Consultado en Noviembre, 2013]. 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. 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.
71. Cannon RM, Martin RC, Callender GG, McMasters KM, Scoggins CR. *Safety and efficacy of hepatectomy for colorectal metastases in the elderly*. J Surg Oncol. 2011; 104: 804-8.
72. Di Benedetto F, Berretta M, D'Amico G, Montalti R, De Ruvo N, Cautero N, Guerrini GP, Ballarin R, Spaggiari M, Tarantino G, Di Sandro S, Pecchi A, Luppi G, Gerunda GE. *Liver resection for colorectal metastases in older adults: a paired matched analysis*. J Am Geriatr Soc. 2011; 59: 2282-90.
73. World Health Organisation. Anonymous. *World Health Statistics*. WHO Library Cataloguing in Publication Data. 2009. [Consultado en Noviembre, 2013]. Disponible en: [http://www.who.int/topics/life\\_expectancy/en/](http://www.who.int/topics/life_expectancy/en/)
74. Petrowsky H, Clavien PA. *Should we deny surgery for malignant hepato-pancreatico-biliary tumors to elderly patients?* World J Surg. 2005; 29: 1093-100.
75. Casado Marín D. *El impacto de la demografía sobre el gasto sanitario futuro de las comunidades autónomas*. 2009. p 1-120. Casado Marín D, editor. Barcelona: Ediciones Master Line & Prodigio, S.L. ISBN 978-84-935901-4-7.

76. Fernández Pérez JL, Herce San Miguel JA, Martín Barragán E, Chuliá Rodrigo E, MacManus P, Alonso Talon P, Azpeitia Rodríguez F, Fernández J, Fernández Fernández D, López Herrera C, Bravo Chew L. *Retos del envejecimiento. El impacto del envejecimiento en el sistema sanitario*. En: *Los retos socio-económicos del envejecimiento en España*. Analistas Financieros Internacionales Afi (Consultores de las Administraciones Públicas), editores. Madrid: Ediciones Afi. 2009. p. 135-152.
77. Seshamani M, Gray AM. *A longitudinal study of the effects of age and time to death on hospital costs*. J Health Econ. 2004; 23: 217-35.
78. Koziol JA, Zuraw BL, Christiansen SC. *Health care consumption among elderly patients in California: a comprehensive 10-year evaluation of trends in hospitalization rates and charges*. Gerontologist. 2002; 42: 207-16.
79. Anaya DA, Becker NS, Abraham NS. *Global graying, colorectal cancer and liver metastasis: new implications for surgical management*. Crit Rev Oncol Hematol. 2011; 77: 100-8.
80. Quaglia A, Capocaccia R, Micheli A et al. *A wide difference in cancer survival between middle aged and elderly patients in Europe*. Int J Cancer. 2007; 120: 2196-2201.
81. 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.
82. 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.
83. Adam R, Frillin A, Elias D, Lauren C, Ramos E, Capussotti L et al. *Liver resection of colorectal metastases in elderly patients*. Br J Surg. 2010; 97: 366-76.
84. Cook EJ, Welsh FK, Chandrakumaran K, John TG, Rees M. *Resection of colorectal liver metastases in the elderly: does age matter?* Colorectal Dis. 2012; 14: 1210-6.
85. Fernández Pérez JL, Herce San Miguel JA, Martín Barragán E, Chuliá Rodrigo E, MacManus P, Alonso Talon P, Azpeitia Rodríguez F, Fernández J, Fernández Fernández D, López Herrera C, Bravo Chew L. *Resumen y conclusiones*. En: *Los retos socio-económicos del envejecimiento en España*. Analistas Financieros Internacionales Afi (Consultores de las Administraciones Públicas), editores. Madrid: Ediciones Afi. 2009. p. 2-7.
86. Guijarro M, Peláez O. *La longevidad globalizada: un análisis de esperanza de vida en España (1900-2050)*. Revista electrónica de geografía y ciencias sociales. 2008; 12: 256-280. ISSN: 1138-9788.
87. Fernández Pérez JL, Herce San Miguel JA, Martín Barragán E, Chuliá Rodrigo E, MacManus P, Alonso Talon P, Azpeitia Rodríguez F, Fernández J, Fernández Fernández D, López Herrera C, Bravo Chew L. *¿Qué es el envejecimiento?*. En: *Los retos socio-económicos del envejecimiento en España*. Analistas Financieros Internacionales Afi (Consultores de las Administraciones Públicas), editores. Madrid: Ediciones Afi. 2009. p. 10-41.

88. Boletín sobre el envejecimiento. Observatorio de las personas Mayores. Ministerio de Trabajo y Asuntos Sociales. Instituto de Mayores y Servicios Sociales (IMSERSO). *La atención a las personas mayores en situación de dependencia en su último período de vida. Retos y apuntes para una reflexión del Estado*. 2007; 28: 1-38. Instituto de Mayores y Servicios Sociales (IMSERSO), editor. Madrid: Ediciones Ministerio de Trabajo y Asuntos Sociales. ISSN: 661-09-011.
89. Ahn N, Alonso Meseguer J, Herce San Miguel JA. *Gasto sanitario y envejecimiento de la población en España*. Analistas Financieros Internacionales Afi (Consultores de las Administraciones Públicas), editores. Bilbao: Ediciones Fundación BBVA. 2003. p. 9-70.
90. International Agency for research on cancer: GLOBOCAN 2008 data. World Health Organization (WHO). *Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2008*. [Consultado en Noviembre, 2013]. Disponible en: <http://www-dep.iarc.fr>
91. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ. *Cancer statistics, 2009*. CA Cancer J Clin. 2009; 59: 225-49.
92. American Cancer Society. *Global cancer facts and figures*. Atlanta GA: American Cancer Society; 2011 [Consultado en Noviembre, 2013]. Disponible en: <http://www.cancer.org>
93. Borrego-Estella V, Serrablo A, Artigas JM. *Tratamiento quirúrgico del cáncer colorectal primario*. Rev Cancer. 2011; 25: 91-99.
94. Wilson SM, Adson MA. *Surgical treatment of hepatic metastases from colorectal cancer*. Arch Surg. 1976; 111: 330-4.
95. 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.
96. 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.
97. 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.
98. 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.
99. 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.
100. 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.
101. 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.

102. Muratore A, Ribero D, Zimmitti G, Mellano A et al. *Resection margin and recurrence-free survival after liver resection of colorectal metastases*. Ann Surg Oncol. 2010; 17: 1324-29.
103. 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.
104. 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.
105. 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.
106. Mazzoni G, Tocchi A, Miccini M, Bettelli E, Cassini D, De Santis M, Colace L, Brozzetti S. *Surgical treatment of liver metastases from colorectal cancer in elderly patients*. Int J Colorectal Dis. 2007; 22: 77-83.
107. Cescon M, Grazi GL, Del Gaudio M, Ercolani G, Ravaioli M, Nardo B et al. *Outcome of right hepatectomies in patients older than 70 years*. Arch Surg. 2003; 138: 547-52.
108. Cho SW, Steel J, Tsung A, Marsh JW, Geller DA, Gamblin TC. *Safety of liver resection in the elderly: how important is age?* Ann Surg Oncol 2011; 18: 1088-95.
109. Caratozzolo E, Massani M, Recordare A, Bonariol L, Baldessin M, Bassi N. *Liver resection in elderly: comparative study between younger and older than 70 years patients Outcomes and implications for therapy*. G Chir. 2007; 28: 419-24.
110. Shirabe K, Kajiyama K, Harimoto N et al. *Early outcome following hepatic resection in patients older than 80 years of age*. World J Surg. 2009; 33: 1927-32.
111. Temple LK, Hsieh L, Wong WD et al. *Use of surgery among elderly patients with stage IV colorectal cancer*. J Clin Oncol 2004; 22: 3475-84.
112. Lang H, Radtke A, Hindennach M, Schroeder T, Frühauf NR, Malagó M, Bourquain H, Peitgen HO, Oldhafer KJ, Broelsch CE. *Impact of Virtual tumor resection and computer-assisted-risk analysis on operation planning and intraoperative strategy in major hepatic resection*. Arch Surg. 2005; 140: 629-38.
113. Ettorre GM, Sommacale D, Farges O et al. *Postoperative liver function after elective right hepatectomy in elderly patients*. Br J Surg. 2001; 88: 73-6.
114. Smith BD, Smith GL, Hurria A et al. *Future of cancer incidence in the United States: burdens upon an aging, changing nation*. J Clin Oncol. 2009; 27: 2758-65.
115. Gallego R, Sanchez N, Maurel J. *Chemotherapy for elderly patients with advanced colorectal carcinoma*. Expert Rev Anticancer Ther. 2006; 6:795-800.

116. Figueras J, Ramos E, López-Ben S, Torras J, Albiol M, Llado L, González HD, Rafecas A. *Surgical treatment of liver metastases from colorectal carcinoma in elderly patients. When is it worthwhile?* Clin Transl Oncol. 2007; 9: 392-400.
117. Reddy K, Barbas AS, Turley RS, Gamblin TC, MS, Geller DA, Marsh JW, Tsung A, Clary BM, Lagoo-Deenadayalan S. *Major Liver Resection in Elderly Patients: A Multi-Institutional Analysis.* J Am Coll Surg. 2011; 212: 787-95.
118. Menon KV, Al-Mukhtar A, Aldouri A, Prasad RK, Lodge PA, Toogood GJ. *Outcomes after major hepatectomy in elderly patients.* J Am Coll Surg. 2006; 203: 677-83.
119. Robertson DJ, Stukel TA, Gottlieb DJ, Sutherland JM, Fisher ES. *Survival after hepatic resection of colorectal cancer metastases: a national experience.* Cancer. 2009; 115: 752-9.
120. Nagano Y, Nojiri K, Matsuo K, Tanaka K, Togo S, Ike H, Shimada H. *The impact of advanced age on hepatic resection of colorectal liver metastases.* J Am Coll Surg. 2005; 201: 511-6.
121. Mann CD, Neal CP, Pattenden CJ, Metcalfe MS, Garcea G, Dennison AR, Berry DP. *Major resection of hepatic colorectal liver metastases in elderly patients. An aggressive approach is justified.* Eur J Surg Oncol. 2008; 34: 428-32.
122. Tamandl D, Gruenberger B, Herberger B, Kaczirek K, Gruenberger T. *Surgery after neoadjuvant chemotherapy for colorectal liver metastases is safe and feasible in elderly patients.* J Surg Oncol. 2009; 100: 364-71.
123. Nojiri K, Nagano Y, Tanaka K, Matsuo K, Yamagishi S, Ota M, Fujii S, Kunisaki C, Togo S, Shimada H. *Validity of hepatic resection of colorectal liver metastases in the elderly (75 years and older).* Anticancer Res. 2009; 29: 583-8.
124. Bockhorn M, Sotiropoulos GC, Sgourakis G, Neuhaus JP, Molmenti EP, Lang H, Frilling A, Broelsch CE. *Major liver resections in the elderly. Is an aggressive approach justified?* Int J Colorectal Dis. 2009; 24: 83-6.
125. Pasetto LM, Lise M, Monfardini S. *Preoperative assessment of elderly cancer patients.* Crit Rev Oncol Hematol. 2007; 64: 10-8.
126. Schmucker DL. *Age-related changes in liver structure and function: implications for disease?* Exp Gerontol. 2005; 40: 650-9.
127. Hanazaki K, Kajikawa S, Shimosawa N, Shimada K, Hiraguri M, Koide N, Adachi W, Amano J. *Hepatic resection for hepatocellular carcinoma in the elderly.* J Am Coll Surg. 2001; 192: 38-46.
128. Turrini O, Guiramand J, Moutardier V et al. *Major hepatectomy for metastasis of colorectal cancer improves survival in the elderly.* Ann Chir. 2005; 130: 562-5.
129. Aldrighetti L, Arru M, Caterini R, Finazzi R, Comotti L, Torri G, Ferla G. *Impact of advanced age on the outcome of liver resection.* World J Surg. 2003; 27: 1149-54.
130. Fortner JG, Lincer RM. *Hepatic resection in the elderly.* Ann Surg. 1990; 211: 141-5.

131. Nagasue N, Chang YC, Takemoto Y et al. *Liver resection in the aged (seventy years or older) with hepatocellular carcinoma*. Surgery. 1993; 113:148-54.
132. Lui WY, Chau GY, Wu CW et al. *Surgical resection of hepatocellular carcinoma in elderly cirrhotic patients*. Hepatogastroenterology. 1999; 46: 640-5.
133. Takenaka K, Shimada M, Higashi H et al. *Liver resection for hepatocellular carcinoma in the elderly*. Arch Surg. 1994; 129: 846-50.
134. Yanaga K, Kanematsu T, Takenaka K et al. *Hepatic resection for hepatocellular carcinoma in elderly patients*. Am J Surg. 1988; 155: 238-41.
135. Ezaki T, Yukaya H, Ogawa Y. *Evaluation of hepatic resection for hepatocellular carcinoma in the elderly*. Br J Surg. 1987; 74: 471-3.
136. Koperna T, Kissler M, Schulz F. *Hepatic resection in the elderly*. World J Surg. 1998; 22: 406-12.
137. Poon RTP, Fan ST, Lo CM et al. *Hepatocellular carcinoma in the elderly: Results of surgical and nonsurgical management*. Am J Gastroenterol. 1999; 94: 2460-6.
138. Ferrero A, Viganó L, Polastri R et al. *Hepatectomy as treatment of choice for hepatocellular carcinoma in elderly cirrhotic patients*. World J Surg. 2005; 29: 1101-5.
139. Huang J, Li BK, Chen GH et al. *Long-term outcomes and prognostic factors of elderly patients with hepatocellular carcinoma undergoing hepatectomy*. J Gastrointest Surg. 2009; 13: 1627-35.
140. Bruce C, Köhne CH, Audisio RA. *Treatment of advanced colorectal cancer in the elderly*. Eur J Surg Oncol. 2007; Suppl 2: S84-7.
141. Mäkelä JT, Kiviniemi H. *Surgical treatment of colorectal cancer in patients aged over 80 years*. Int J Colorectal Dis. 2012; 27: 1055-60.
142. Nan KJ, Qin HX, Yang G. *Prognostic factors in 165 elderly colorectal cancer patients*. World J Gastroenterol. 2003; 9: 2207-10.
143. Serra-Rexach JA, Jimenez AB, García-Alhambra MA, Pla R, Vidán M, Rodríguez P, Ortiz J, García-Alfonso P, Martín M. *Differences in the therapeutic approach to colorectal cancer in young and elderly patients*. Oncologist. 2012; 17: 1277-85.
144. Merlin F, Prochilo T, Tondulli L, Kildani B, Beretta GD. *Colorectal cancer treatment in elderly patients: an update on recent clinical studies*. Clin Colorectal Cancer. 2008; 7: 357-63.
145. Mäkelä JT, Kiviniemi H. *Clinicopathological features of colorectal cancer in patients over 70 years of age*. Scand J Gastroenterol. 2011; 46: 1243-50.
146. Smith JJ, Lee J, Burke C, Contractor KB, Dawson PM. *Major colorectal cancer resection should not be denied to the elderly*. Eur J Surg Oncol. 2002; 28: 661-6.

147. Aparicio T, Navazesh A, Boutron I, Bouarioua N, Chosidow D, Mion M, Choudat L, Sobhani I, Mentré F, Soulé JC. *Half of elderly patients routinely treated for colorectal cancer receive a sub-standard treatment*. Crit Rev Oncol Hematol. 2009; 71: 249-57.
148. Sanoff HK, Goldberg RM, Pignone MP. *A systematic review of the use of quality of life measures in colorectal cancer research with attention to outcomes in elderly patients*. Clin Colorectal Cancer. 2007; 6: 700-9.
149. Stillwell AP, Buettner PG, Siu SK, Stitz RW, Stevenson AR, Ho YH. *Predictors of postoperative mortality, morbidity, and long-term survival after palliative resection in patients with colorectal cancer*. Dis Colon Rectum. 2011; 54: 535-44.
150. Arai T, Takubo K. *Clinicopathological and molecular characteristics of gastric and colorectal carcinomas in the elderly*. Pathol Int. 2007; 57: 303-14.
151. Pentheroudakis G, Fountzilas G, Kalofonos HP, Golfopoulos V, Aravantinos G, Bafaloukos D, Papakostas P, Pectasides D, Christodoulou C, Syrigos K, Economopoulos T, Pavlidis N and Hellenic Cooperative Oncology Group. *Palliative chemotherapy in elderly patients with common metastatic malignancies: A Hellenic Cooperative Oncology Group registry analysis of management, outcome and clinical benefit predictors*. Crit Rev Oncol Hematol. 2008; 66: 237-47.
152. Berretta M, Zanet E, Nasti G, Lleshi A, Frustaci S, Fiorica F, Bearz A, Talamini R, Lestuzzi C, Lazzarini R, Fisichella R, Cannizzaro R, Iaffaioli RV, Berretta S, Tirelli U. *Oxaliplatin-based chemotherapy in the treatment of elderly patients with metastatic colorectal cancer (CRC)*. Arch Gerontol Geriatr. 2012; 55: 271-5.
153. Berretta M, Cappellani A, Fiorica F, Nasti G, Frustaci S, Fisichella R, Bearz A, Talamini R, Lleshi A, Tambaro R, Cocciolo A, Ristagno M, Bolognese A, Basile F, Meneguzzo N, Berretta S, Tirelli U. *FOLFOX4 in the treatment of metastatic colorectal cancer in elderly patients: a prospective study*. Arch Gerontol Geriatr. 2011; 52: 89-93.
154. Benavides M, Pericay C, Valladares-Ayerbes M, Gil-Calle S, Massutí B, Aparicio J, Dueñas R, González-Flores E, Carrato A, Marcuello E, Gómez A, Cabrera E, Queralt B, Gómez MJ, Guasch I, Etxeberria A, Alfaro J, Campos JM, Reina JJ, Aranda E. *Oxaliplatin in combination with infusional 5-fluorouracil as first-line chemotherapy for elderly patients with metastatic colorectal cancer: a phase II study of the Spanish Cooperative Group for the Treatment of Digestive Tumors*. Clin Colorectal Cancer. 2012; 11: 200-6.
155. Cunningham D, Lang I, Marcuello E, Lorusso V, Ocvirk J, Shin DB, Jonker D, Osborne S, Andre N, Waterkamp D, Saunders MP; for the AVEX study investigators. *Bevacizumab plus capecitabine versus capecitabine alone in elderly patients with previously untreated metastatic colorectal cancer (AVEX): an open-label, randomised phase 3 trial*. Lancet Oncol. 2013; 14: 1077-1085.
156. Ho C, Ng K, O'Reilly S, Gill S. *Outcomes in elderly patients with advanced colorectal cancer treated with capecitabine: a population-based analysis*. Clin Colorectal Cancer. 2005; 5: 279-82.
157. Sastre J, Aranda E, Grávalos C, Massutí B, Varella-Garcia M, Rivera F, Soler G, Carrato A, Manzano JL, Díaz-Rubio E, Hidalgo M. *First-line single-agent cetuximab in elderly patients with metastatic colorectal cancer. A phase II clinical and molecular study of the Spanish group for digestive tumor therapy (TTD)*. Crit Rev Oncol Hematol. 2011; 77: 78-84.

158. Price TJ, Zannino D, Wilson K, Simes RJ, Cassidy J, Van Hazel GA, Robinson BA, Broad A, Ganju V, Ackland SP, Tebbutt NC. *Bevacizumab is equally effective and no more toxic in elderly patients with advanced colorectal cancer: a subgroup analysis from the AGITG MAX trial: an international randomised controlled trial of Capecitabine, Bevacizumab and Mitomycin C*. *Ann Oncol*. 2012; 23: 1531-6.
159. Fornaro L, Baldi GG, Masi G, Allegrini G, Loupakis F, Vasile E, Cupini S, Stasi I, Salvatore L, Cremolini C, Vincenzi B, Santini D, Tonini G, Graziano F, Ruzzo A, Canestrari E, Magnani M, Falcone A. *Cetuximab plus irinotecan after irinotecan failure in elderly metastatic colorectal cancer patients: clinical outcome according to KRAS and BRAF mutational status*. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2011; 78: 243-51.
160. Capussotti L et al. *Preoperative chemotherapy*. En: *Surgical treatment of colorectal liver metastases*. Capussotti L, editor; Italia: Springer-Verlag. 2011. p. 75-100.
161. 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.
162. 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.
163. 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.
164. Köhne CH, van Cutsem E, Wils J, Bokemeyer C, El-Serafi M, Lutz MP, Lorenz M, Reichardt P, Rückle-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.
165. 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.
166. 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.
167. 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.

168. 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.
169. 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.
170. 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.
171. Barone C, Nuzzo G, Cassano A, Basso M, Schinzari G, Giuliante 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.
172. 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.
173. 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.
174. 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.
175. 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.
176. 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.
177. 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.
178. Folprecht G, Gruenberger T, Bechstein WO, Raab HR, Lordick F, Hartmann JT, Lang H, Frilling A, Stoecklacher J, Weitz J, Konopke R, Stroszczyński C, Liersch T, Ockert D, Herrmann T, Goekkurt E, Parisi F, Köhne CH. *Tumour response and secondary resectability of colorectal liver metastases following neoadjuvant chemotherapy with cetuximab: the CELIM randomised phase 2 trial*. Lancet Oncol. 2010; 11: 38-47.

179. 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.
180. Douillard JY, Siena S, Cassidy J, Taberero 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.
181. 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.
182. Tol J, Koopman M, Cats A, Rodenburg CJ, Creemers GJ, Schrama JG, Erdkamp FL, Vos AH, van Groeningen CJ, Sinnige HA, Richel DJ, Voest EE, Dijkstra JR, Vink-Börger ME, Antonini NF, Mol L, van Krieken JH, Dalesio O, Punt CJ. *Chemotherapy, bevacizumab, and cetuximab in metastatic colorectal cancer.* N Engl J Med. 2009; 360: 563-72.
183. 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.
184. 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.
185. 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.
186. 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.
187. 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.
188. Benoist S, Nordlinger B. *The role of preoperative chemotherapy in patients with resectable colorectal liver metastases.* Ann Surg Oncol. 2009; 16: 2385-90.
189. Chua TC, Liauw W, Saxena A, Chu F, Glenn D, Chai A, Morris DL. *Systematic review of neoadjuvant transarterial chemoembolization for resectable hepatocellular carcinoma.* Liver Int. 2010; 30: 166-74.

190. Bower M, Metzger T, Robbins K, Tomalty D, Válek V, Boudný J, Andrasina T, Tatum C, Martin RC. *Surgical downstaging and neo-adjuvant therapy in metastatic colorectal carcinoma with irinotecan drug-eluting beads: a multi-institutional study*. HPB. 2010; 12: 31-6.
191. Jessup JM, Stewart A, Greene FL, Minsky BD. *Adjuvant chemotherapy for stage III colon cancer: implications of race/ethnicity, age, and differentiation*. JAMA. 2005; 294: 2703-11.
192. Lewis JH, Kilgore ML, Goldman DP et al. *Participation of patients 65 years of age or older in cancer clinical trials*. J Clin Oncol. 2003; 21: 1383-9.
193. Charlson ME, Pompei P, Ales KL et al. *A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation*. J Chronic Dis. 1987; 40: 373-83.
194. Pope D, Ramesh H, Gennari R et al. *Pre-operative assessment of cancer in the elderly (PACE): a comprehensive assessment of underlying characteristics of elderly cancer patients prior to elective surgery*. Surg Oncol. 2006; 15: 189-97.
195. D'Andre S, Sargent DJ, Cha SS et al. *5-fluorouracil-based chemotherapy for advanced colorectal cancer in elderly patients: a North Central Cancer Treatment Group study*. Clin Colorectal Cancer. 2005; 4: 325-31.
196. Borrego-Estella VM, Montero J, Molinos-Arruebo I, Saudí-Moro S, Ramia-Ángel JM, Esarte-Muníaín JM, Serrablo A. *Impact on quality of life of patients with surgical treatment for liver metastases of colorectal cancer*. J Gastroenterol Hepatol Res. 2012; 1: 248-255.
197. 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. ISBN 979-953-307-069-7.
198. Borrego-Estella VM, Hörndler-Argarate C, Molinos-Arruebo I, Ramia-Ángel JM, Esarte-Muníaín JM, Serrablo A. *Histology and immunohistochemical analysis in patients with liver metastases for colorectal cancer based on tissue microarrays*. J Gastroenterol Hepatol Res. 2012; 1: 294-301.
199. Molinos Arruebo I. *Surgical treatment of patients with colorectal liver metastases in a third level hospital. Study of the survival prognostic factors*. University of Zaragoza Editions. 2013, 31. ISSN: 2254-7606.
200. Saudí-Moro S. *New clinical and histological prognostic factors in the study of colorectal liver metastases*. University of Zaragoza Editions. 2013, 92. ISSN: 2254-7606.
201. Mullen JT, Ribero D, Reddy SK, Donadon M, Zorzi D, Gautam S, Abdalla EK, Curley SA, Capussotti L, Clary BM, Vauthey JN. *Hepatic insufficiency and mortality in 1059 noncirrhotic patients undergoing major hepatectomy*. J Am Coll Surg. 2007; 204: 854-62.
202. 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.
203. Therasse P, Eisenhauer EA, Verweij J. *RECIST revisited: a review of validation studies on tumour assessment*. Eur J Cancer. 2006; 42: 1031-9.

204. 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.
205. 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.
206. 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.
207. 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.
208. Capussotti L, Ferrero A, Viganò L et al. *Major liver resections synchronous with colorectal surgery*. Ann Surg Oncol. 2007; 14: 195-201.
209. Keats AS. *The ASA classification of physical status, a recapitulation*. Anesthesiology. 1978; 49: 233-6.
210. 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.
211. 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.
212. 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.
213. 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.
214. Martin RC 2<sup>nd</sup>, Augenstein V, Reuter NP et al. *Simultaneous versus staged resection for synchronous colorectal cancer liver metastases*. J Am Coll Surg. 2009; 208: 842-50.
215. 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.
216. 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.
217. 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.

218. 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.
219. 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.
220. 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.
221. 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.
222. 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.
223. 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.
224. 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.
225. Bruce J, Krukowski ZH, Al-Khairi 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.
226. 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.
227. 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.
228. Ohlsson B, Stenram U, Tranberg KG et al. *Resection of colorectal liver metastases: 25 year experience*. World J Surg. 1998; 22: 268-76.
229. 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.
230. Ueno H, Mochizuki H, Hatsuse K, Hase K, Yamamoto T. *Indicators for treatment strategies of colorectal liver metastases*. Ann Surg. 2000; 231: 59-66.
231. 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.
232. 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.
233. 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.

234. Schindl M, Wigmore SJ, Currie U et al. *Prognostic scoring in colorectal cancer liver metastases. Development and validation.* Arch Surg. 2005; 140: 183-89.
235. 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.
236. 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.
237. 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.
238. 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.
239. 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.
240. 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.
241. 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.
242. 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.
243. 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.
244. 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.
245. Homayounfar K, Liersch T, Schuetze G, Niessner M et al. *Two-stage hepatectomy (R0) with portal vein ligation towards curing patients with extended bilobular colorectal liver metastases.* Int J Colorectal Dis. 2009; 24: 409-18.
246. 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.

247. 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.
248. 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.
249. 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.
250. 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.
251. de Baere T, Terriehau 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.
252. 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.
253. 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.
254. 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.
255. Adam R, Laurent A, Azoulay D, Castaing D, Bismuth H. *Two-stage hepatectomy: a planned strategy to treat unresectable liver tumors*. *Ann Surg*. 2000. 232: 777-85.
256. Wicherts DA, Miller R, de Haas R, Bitsakou G et al. *Long-term results of two-stage hepatectomy for unresectable colorectal cancer liver metastases*. *Ann Surg*. 2008; 248: 994-1005.
257. 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.
258. 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.
259. Shimada H, Tanaka K, Masui H, Nagano Y et al. *Results of surgical treatment for multiple ( $\geq 5$  nodules) bi-lobar hepatic metastases from colorectal cancer*. *Arch Surg*. 2004; 389: 114-21.
260. 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.
261. 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.

262. 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.
263. 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.
264. 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.
265. 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.
266. de Santibañes E, Lassalle EB, McCormack L, Pekolj J et al. *Simultaneous colorectal and hepatic resections for colorectal cancer: postoperative and longterm outcomes.* J Am Coll Surg. 2002; 195: 196-202.
267. 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.
268. 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.
269. 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.
270. Fujita S, Akasu T, Moriya Y. *Resection of synchronous liver metastases from colorectal cancer.* Jpn J Clin Oncol. 2000; 30: 7-11.
271. Hillingsø JG, Jorgensen PW. *Staged or simultaneous resection of synchronous liver metastases from colorectal cancer. A systematic review.* Colorectal Dis. 2008; 2: 3-10.
272. 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.
273. 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.
274. 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.
275. Bolton JS, Fuhrman GM. *Survival after resection of multiple bilobar hepatic metastases from colorectal carcinoma.* Ann Surg. 2000; 231: 743-751.

276. 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.
277. 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.
278. 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.
279. 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.
280. 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.
281. 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.
282. 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.
283. 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.
284. 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.
285. 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.
286. Vaillant JC, Balladur P, Nordlinger B et al. *Repeat liver resection for recurrent colorectal metastases*. Br J Surg. 1993; 80: 340-44.
287. Elias D, Lasser P, Hoang JM et al. *Repeat hepatectomy for cancer*. Br J Surg. 1993; 80: 977-80.
288. Que FG, Nagorney DM. *Resection of recurrent colorectal metastases to the liver*. Br J Surg. 1994; 81: 255-8.
289. Fong Y, Blumgart LA, Cohen A et al. *Repeat hepatic resections for metastatic colorectal cancer*. Ann Surg. 1994; 220: 657-62.
290. 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.

291. Fernández-Trigo V, Sharmas F, Sugarbaker PH et al. *Repeat liver resections from colorectal metastasis. Repeat hepatic metastases registry.* Surgery. 1995; 117: 296-304.
292. Riesener KP, Kasperk R, Winkeltau G et al. *Repeat resection of recurrent hepatic metastases. Improvement in prognosis?* Eur J Surg. 1996; 162: 709-15.
293. Tuttle TM, Curley SA, Roh MS. *Repeat hepatic resection as effective treatment for recurrent colorectal liver metastases.* Ann Surg Oncol. 1997; 4: 125-30.
294. Adam R, Bismouth H, Castaing D et al. *Repeat hepatectomy for colorectal liver metastases.* Ann Surg. 1997; 225: 51-62.
295. Kin T, Nakajima Y, Kanehiro H et al. *Repeat hepatectomy for recurrent colorectal metastases.* World J Surg. 1998; 22: 1087-91.
296. Yamamoto J, Kosuge T, Shimada K et al. *Repeat liver resection for recurrent colorectal liver metastases.* Am J Surg. 1999; 178: 275-81.
297. 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.
298. Suzuki S, Sakaguchi T, Yokoi Y et al. *Impact of repeat hepatectomy on recurrent colorectal liver metastases.* Am J Surg. 1999; 4: 125-30.
299. Muratore A, Polastri R, Bouzari H et al. *Repeat hepatectomy for colorectal liver metastases: a worthwhile operation?* J Surg Oncol. 2001; 76: 127-32.
300. 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.
301. 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.
302. Adam R, Pascal G, Azoulay D et al. *Liver resection for colorectal metastases: the third hepatectomy.* Ann Surg. 2003; 238: 871-83.
303. 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.
304. Hamy A, Benounna J, Heymann MF et al. *Repeat hepatectomy for colorectal liver metastases from colorectal cancer.* Int Surg. 2005; 90: 189-97.
305. Sugawara G, Isogai M, Kaneoka Y et al. *Repeat hepatectomy for recurrent colorectal metastases.* Surg Today. 2005; 35: 282-9.
306. 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.

307. 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.
308. 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.
309. Ahmad A, Chen SL, Bilchik AJ. *Role of repeated hepatectomy in the multimodal treatment of hepatic colorectal metastases*. Arch. Surg. 2007; 142: 526-32.
310. 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.
311. 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.
312. Treska V, Skalicky T, Liska V et al. *Repeated procedures for colorectal liver metastases*. Hepatogastroenterology. 2007; 54: 1775-78.
313. 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.
314. 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.
315. Yamada H, Hiroyuki K, Kondo S et al. *Repeat hepatectomy for recurrent hepatic metastases from colorectal cancer*. Hepatogastroenterology. 2001; 48: 828-30.
316. Taschieri AM, Elli M, Vignati GA et al. *Repeated liver resection for recurrent metastases from colorectal cancer*. Hepatogastroenterology. 2003; 50: 472-74.
317. Chu QD, Vezeridis MP, Avradopoulos KA et al. *Repeat hepatic resection for recurrent colorectal cancer*. World J Surg. 1997; 21: 292-96.
318. Pessaux P, Lermite E, Brehant O et al. *Repeat hepatectomy for recurrent colorectal liver metastases*. J Surg Oncol. 2006; 93: 1-7.
319. Capussotti L et al. *Extrahepatic disease*. En: *Surgical treatment of colorectal liver metastases*. Capussotti L, editor; Italia: Springer-Verlag. 2011. p. 139-151.
320. 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.
321. Carpizo DR, D'Angelica M. *Liver resection for metastatic colorectal cancer in the presence of extrahepatic disease*. Ann Surg Oncol. 2009; 16: 2411-21.
322. 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.

323. 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.
324. 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.
325. 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.
326. 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.
327. 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.
328. 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.
329. 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.
330. 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.
331. 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.
332. Tanaka K, Shimada H, Ueda M et al. *Role of hepatectomy in treating multiple bilobar colorectal cancer metastases.* Surgery. 2008; 143: 259-70.
333. 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.
334. 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.
335. 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.
336. 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.
337. 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.

338. 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.
339. 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.
340. 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.
341. Elias D, Sideris L, Pocard M, Ouellet JF, Boige V, Ducreux M. *Results of R0 resection for colorectal liver metastases associated with extrahepatic disease*. Ann Surg Oncol. 2004; 11: 274-80.
342. 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.
343. 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.
344. 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.
345. 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.
346. Regnard JF, Grunenwald D, Spaggiari L, Girard P, Elias D, Ducreux M, Baldeyrou P, Levasseur P. *Surgical treatment of hepatic and pulmonary metastases from colorectal cancer*. Ann Thorac Surg. 1998; 66: 214-8.
347. 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.
348. 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.
349. 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.
350. 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.
351. 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.

352. 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.
353. 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.
354. 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.
355. 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.
356. 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.
357. Colton T et al. *Estadística en Medicina.* Brown, editor; Barcelona: Ediciones Masson-Salvat. 1999.
358. 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.
359. Cox DR. *Regression models and life tables* (with discussion). J R Stat Soc B. 1972; 34: 187-220.
360. Kaplan EL, Meier P. *Non parametric estimation from incomplete observations.* J Am Stat Assoc. 1958; 53: 457-81.
361. Breslow NE. *Covariance analysis of censored survival data.* Biometrics. 1974; 30: 89-99.
362. Fong Y, Gonen M, Rubin D, Radzyner M, Brennan MF. *Longterm survival is superior after resection for cancer in highvolume centers.* Ann Surg. 2005; 242: 540-7.
363. Morris EJA, Forman D, Thomas JD et al. *Surgical management and outcomes of colorectal liver metastases.* Br J Surg. 2010; 97: 1110-8.
364. Aldrighetti L, Arru M, Catena M, Finazzi R, Ferla G. *Liver resections in over-75-year-old patients: surgical hazard or current practice?* J Surg Oncol. 2006; 93: 186-93.
365. Zieren HU, Müller JM, Zieren J. *Resection of colorectal liver metastases in old patients.* Hepatogastroenterology. 1994; 4: 34-7.
366. Brunken C, Rogiers X, Malagó M, Hillert C, Zornig C, Busch C, Izbicki JR, Broelsch CE. *Is resection of colorectal liver metastases still justified in very elderly patients?* Chirurg. 1998; 69: 1334-9.
367. Brand MI, Saclarides TJ, Dobson HD, Millikan KW. *Liver resection for colorectal cancer: liver metastases in the aged.* Am Surg. 2000; 66: 412-5.

368. Fong Y, Blumgart LH, Fortner JG, Brennan MF. *Pancreatic or liver resection for malignancy is safe and effective for the elderly*. Ann Surg. 1995; 222: 426-34.
369. Fong Y, Brennan MF, Cohen AM, Heffernan N, Freiman A, Blumgart LH. *Liver resection in the elderly*. Br J Surg. 1997; 84: 1386-90.
370. Repetto L, Granetto C, Venturino A. *Comorbidity and cancer in the aged: the oncologists point of view*. Rays. 1997; 22: 17-9.
371. Ashkanani F, Heys SD, Eremin O. *The management of cancer in the elderly*. J R Coll Surg Edinb. 1999; 44: 2-10.
372. Mentha G, Huber O, Robert J, Klopfenstein C, Egeli R, Rohner A. *Elective hepatic resection in the elderly*. Br J Surg. 1992; 79: 557-9.
373. Zieren HU, Muller JM, Zieren J, Pichlmaier H. *The impact of patient's age on surgical therapy of colorectal liver metastases*. Int Surg. 1993; 78: 288-91.
374. 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.
375. 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.
376. Goldberg RM, Tabah-Fisch I, Bleiberg H, de Gramont A, Tournigand C, Andre T, Rothenberg ML, Green E, Sargent DJ. *Pooled analysis of safety and efficacy of oxaliplatin plus fluorouracil/leucovorin administered bimonthly in elderly patients with colorectal cancer*. J Clin Oncol. 2006; 24: 4085-91.
377. Adson MA. *Resection of liver metastases--when is it worthwhile?* World J Surg. 1987; 11: 511-20.
378. Fong Y, Cohen AM, Fortner JG et al. *Liver resection for colorectal metastases*. J Clin Oncol 1997; 15: 938-46.
379. Kato T, Yasui K, Hirai T et al. *Therapeutic results for hepatic metastasis of colorectal cancer with special reference to effectiveness of hepatectomy: Analysis of prognostic factors for 763 cases recorded at 18 institutions*. Dis Colon Rectum. 2003; 46: S22-31.
380. Etreros J, Alonso C, Marco G, Cabronero M, Alfaro M. *El sistema de historia clínica digital en el sistema nacional de salud. Accesibilidad y protección de la información como elementos clave*. Derecho y Salud. 2009; 18: 99-110.
381. Strasberg SM, Linehan DC, Hawkins WG. *The accordion severity grading system of surgical complications*. Ann Surg. 2009; 250: 177-86.
382. Daabiss M. *American Society of Anaesthesiologists physical status classification*. Indian J Anaesth. 2011; 55: 111-5.

383. Mazo V. *On the utility of the ASA physical status classification*. Rev Esp Anesthesiol Reanim. 2007; 54: 391-3.
384. Castillo J, Canet J, Gomar C, Hervás C. *Imprecise status allocation by users of the American Society of Anesthesiologists classification system: survey of Catalan anesthesiologists*. Rev Esp Anesthesiol Reanim. 2007; 54: 394-8.
385. Mak PH, Campbell RC, Irwin MG; American Society of Anesthesiologists. *The ASA Physical Status Classification: inter-observer consistency*. American Society of Anesthesiologists Anaesth Intensive Care. 2002; 30: 633-40.
386. Aloia TA, Fahy BN, Fischer CP, Jones SL, Duchini A, Galati J, Gaber AO, Ghobrial RM, Bass BL. *Predicting poor outcome following hepatectomy: analysis of 2313 hepatectomies in the NSQIP database*. HPB. 2009; 9: 510-5.
387. Lorenzo CSF, Limm WML, Lurie F, Wong LL. *Factors affecting outcome in liver resection*. HBP. 2005; 7: 226-30.
388. Belghiti J, Hiramatsu K, Benoist S, Massault P, Sauvanet A, Farges O. *Seven hundred forty-seven hepatectomies in the 1990s: an update to evaluate the actual risk of liver resection*. J Am Coll Surg. 2000; 19: 38-46.
389. Lordan JT, Worthington TR, Quiney N, Fawcett W, Karanjia ND. *Early postoperative outcomes following hepatic resection for benign liver disease in 79 consecutive patients*. HPB. 2009; 11: 321-5.
390. Copeland GP, Jones D, Walters M. *POSSUM: a scoring system for surgical audit*. Br J Surg. 1991; 78: 355-60.
391. Knaus WA, Wagner DP, Draper EA et al. *The APACHE III prognostic system. Risk prediction of hospital mortality for critically ill hospitalized adults*. Chest. 1991; 100: 1619-36.
392. Kristjansson SR, Nesbakken A, Jordhoy MS et al. *Comprehensive geriatric assessment can predict complications in elderly patients after elective surgery for colorectal cancer: a prospective observational cohort study*. Crit Rev Oncol Hematol. 2010; 76: 208-17.
393. Christmas C, Makary MA, Burton JR. *Medical considerations in older surgical patients*. J Am Coll Surg. 2006; 203: 746-51.
394. Fukuse T, Satoda N, Hijiya K, Fujinaga T. *Importance of a comprehensive geriatric assessment in prediction of complications following thoracic surgery in elderly patients*. Chest. 2005; 127: 886-91.
395. *PACE participants. Shall we operate? Preoperative assessment in elderly cancer patients (PACE) can help A SIOG surgical task force prospective study*. Crit Rev Oncol Hematol. 2008; 65: 156-63.
396. Alonso J, Prieto L, Antó JM. *La versión española del SF-36 Health Survey (Health-related quality of life SF-36): un instrumento para la medida de los resultados clínicos*. Med Clin (Barc). 1995; 104: 771-6.
397. Jarnagin WR, Gonen M, Fong Y, DeMatteo RP, Ben-Porat L, Little S, Corvera C, Weber S, Blumgart LH. *Improvement in perioperative outcome after hepatic resection: analysis of 1,803 consecutive cases over the past decade*. Ann Surg. 2002; 236: 397-406.

398. Mehta NN, Ravikumar R, Coldham CA, Buckels JA, Hubscher SG, Bramhall SR, Wigmore SJ, Mayer AD, Mirza DF. *Effect of preoperative chemotherapy on liver resection for colorectal liver metastases*. Eur J Surg Oncol. 2008; 34: 782-6.
399. Nakano H, Oussoultzoglou E, Rosso E, Casnedi S, Chenard-Neu MP, Dufour P, Bachellier P, Jaeck D. *Sinusoidal injury increases morbidity after major hepatectomy in patients with colorectal liver metastases receiving preoperative chemotherapy*. Ann Surg. 2008; 247: 118-24.
400. 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.
401. Serrablo A, García-Erce JA, Rasal S, Muñoz Gómez M. *Integrated blood conservation programme to minimise blood loss and transfusion requirements in hepatic resection*. HPB (Oxford). 2002; 4: 199-200.
402. Capussotti L et al. *Surgical strategy*. En: *Surgical treatment of colorectal liver metastases*. Capussotti L, editor; Italia: Springer-Verlag. 2011. p. 35-54.
403. 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.
404. 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.
405. 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.
406. 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.
407. Lesurtel M, Lehmann K, de Rougemont O, Clavien PA. *Clamping techniques and protecting strategies in liver surgery*. HBP. 2009; 11: 290-5.
408. Melendez JA, Arslan V, Fischer ME et al. *Perioperative outcomes of major hepatic resections under low central venous pressure anesthesia: blood loss, blood transfusion, and the risk of postoperative renal dysfunction*. J Am Coll Surg. 1998; 187: 620-5.
409. McNally SJ, Revie EJ, Massie LJ, McKeown DW, Parks RW, Garden OJ, Wigmore SJ. *Factors in perioperative care that determine blood loss in liver surgery*. HPB (Oxford). 2012; 14: 236-41.
410. Pringle JH et al. *Notes of the arrest of hepatic hemorrhage due to trauma*. Ann Surg. 1908; 48: 541-9.
411. Moller JT, Cluitmans P, Rasmussen LS et al. *Long-term postoperative cognitive dysfunction in the Elderly ISPOCD1 Study. ISPOCD Investigators. International Study of Post-Operative Cognitive Dysfunction*. Lancet. 1998; 351: 857-61.

412. 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.
413. 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.
414. Scappaticci FA, Fehrenbacher L, Cartwright T, Hainsworth JD, Heim W, Berlin J, Kabbinnavar F, Novotny W, Sarkar S, Hurwitz H. *Surgical wound healing complications in metastatic colorectal cancer patients treated with bevacizumab.* J Surg Oncol. 2005; 91: 173-80.
415. 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.
416. Van Gulik TM, de Graaf W, Dinant S, Busch ORC, Gouma DJ. *Vascular occlusion techniques during liver resection.* Dig Surg. 2007; 24: 274-81.
417. Chouillard EK, Gumbs AA, Cherqui D. *Vascular clamping in liver surgery; physiology indications and techniques.* Ann Surg Innov Res. 2010; 4: 1-12.
418. Abdalla EK, Noun R, Belghiti J. *Hepatic vascular occlusion: which technique?* Surg Clin N Am. 2004; 84: 563-85.
419. Mulcahy MF, Lewandowski RJ, Ibrahim SM, Sato KT, Ryu RK, Atassi B, Newman S, Talamonti M, Omary RA, Benson A 3rd, Salem R. *Radioembolization of colorectal hepatic metastases using yttrium-90 microspheres.* Cancer. 2009; 115: 1849-58.
420. Brown RE, Bower MR, Metzger TL, Scoggins CR, McMasters KM, Hahl MJ, Tatum C, Martin RC. *Hepatectomy after hepatic arterial therapy with either yttrium-90 or drug-eluting bead chemotherapy: is it safe?* HPB (Oxford). 2011; 13: 91-5.
421. Kucuk ON, Soydal C, Lacin S, Ozkan E, Bilgic S. *Selective intraarterial radionuclide therapy with Yttrium-90 (Y-90) microspheres for unresectable primary and metastatic liver tumors.* World J Surg Oncol. 2011; 9: 86.
422. Parikh AA, Gentner B, Wu TT et al. *Perioperative complications in patients undergoing major liver resection with or without neoadjuvant chemotherapy.* J Gastrointest Surg. 2003; 7: 1082-8.
423. Wade TP, Virgo KS, Li MJ, Callander PW, Longo WE, Johnson FE. *Outcomes after detection of metastatic carcinoma of the colon and rectum in a national hospital system.* J Am Coll Surg. 1996; 182: 353-61.
424. Wu CC, Chen JT, Ho WL et al. *Liver resection for hepatocellular carcinoma in octogenarians.* Surgery. 1999; 332-8.
425. 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.

426. Cunningham D, Pyrhönen S, James RD, Punt CJ, Hickish TF, Heikkila R, Johannesen TB, Starkhammar H, Topham CA, Awad L, Jacques C, Herait P. *Randomised trial of irinotecan plus supportive care versus supportive care alone after fluorouracil failure for patients with metastatic colorectal cancer.* Lancet. 1998; 352: 1413-8.
427. de Gramont A, Figuer A, Seymour M, Homerin M, Hmissi A, Cassidy J, Boni C, Cortes-Funes H, Cervantes A, Freyer G, Papamichael D, Le Bail N, Louvet C, Hendler D, de Braud F, Wilson C, Morvan F, Bonetti A. *Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer.* J Clin Oncol. 2000; 18: 2938-47.
428. Scheithauer W, Kornek GV, Raderer M, Ulrich-Pur H, Fiebigler W, Gedlicka C, Schüll B, Brugger S, Schneeweiss B, Lang F, Lenauer A, Depisch D. *Randomized multicenter phase II trial of oxaliplatin plus irinotecan versus raltitrexed as first-line treatment in advanced colorectal cancer.* J Clin Oncol. 2002; 20: 165-72.
429. 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.
430. 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.
431. Adam R. *Colorectal cancer with synchronous liver metastases.* Br J Surg. 2007; 94: 129-31.
432. Moug SJ, Horgan PG. *The role of synchronous procedures in the treatment of colorectal liver metastases.* Surg Oncol. 2007; 16: 53-58.
433. Pathak S, Sarno G, Nunes QM, Poston GJ. *Synchronous resection for colorectal liver metastases: The future.* Eur J Surg Oncol. 2010; 36: 1044-6.
434. 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.
435. Minagawa M, Yamamoto J, Miwa S, Sakamoto Y, Kokudo N, Kosuge T, Miyagawa S, Makuuchi M. *Selection criteria for simultaneous resection in patients with synchronous liver metastasis.* Arch Surg. 2006; 14: 1006-12.
436. Gillet JP, Calcagno AM, Varma S, Marino M, Green LJ et al. *Redefining the relevance of established cancer cell lines to the study of mechanisms of clinical anti-cancer drug resistance.* Proc Natl Acad Sci USA. 2011; 108: 18708-13.
437. O'Connor ES, Greenblatt DY, LoConte NK, Gangnon RE, Liou JI, Heise CP, Smith MA. *Adjuvant chemotherapy for stage II colon cancer with poor prognostic features.* J Clin Oncol. 2011; 29: 3381-8.
438. 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, Delperro 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.

439. 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.
440. Mezhir JJ, D'Ángelica ML. *Prognostic markers and staging systems for patients with colorectal liver metastases*. J Gastrointest Surg. 2011; 15: 406-409.
441. 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.
442. 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.
443. O'Brien CA, Pollett A, Gallinger S, Dick JE. *Chemotherapy and Cancer Stem Cells*. Nature. 2007; 445: 106-110.
444. Brittan M, Wright NA. *Stem cell in gastrointestinal structure and neoplastic development*. Gut. 2004; 53: 899-910.
445. 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.
446. 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.
447. 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.
448. 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.
449. 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.
450. 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.
451. 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.
452. 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.
453. 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.

454. 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.
455. 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.
456. 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.
457. Rubbia-Brandt L, Giostra E, Brezault C, Roth AD, Andres A, Audard V, Sartoretti P, Dousset B, Majno PE, Soubrane O, Chaussade S, Mentha G, Terris B. *Importance of histological tumor response assessment in predicting the outcome in patients with colorectal liver metastases treated with neo-adjuvant chemotherapy followed by liver surgery*. Ann Oncol. 2007; 18: 299-304.
458. 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.
459. 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.
460. 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.
461. Poultsides 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.
462. 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.
463. 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.
464. 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.

465. 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.
466. 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.
467. 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.
468. 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.
469. 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.
470. 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.
471. Ueno H, Mochizuki H, Hashiguchi Y, Hatsuse K, Fujimoto H, Hase K. *Predictors of extrabepatic recurrence after resection of colorectal liver metastases*. Br J Surg. 2004; 91: 327-33.
472. Kemeny MM, Adak S, Gray B, Macdonald JS, Smith T, Lipsitz S, Sigurdson ER, O'Dwyer PJ, Benson AB 3rd. *Combined-modality treatment for resectable metastatic colorectal carcinoma to the liver: surgical resection of hepatic metastases in combination with continuous infusion of chemotherapy-an intergroup study*. J Clin Oncol. 2002; 20: 1499-505.
473. Capussotti L et al. *Re-resection: Indications and results*. En: *Surgical treatment of colorectal liver metastases*. Capussotti L, editor; Italia: Springer-Verlag. 2011. p. 159-64.
474. Morales MD, Robles R, Marín C et al. *Cálculo del volumen hepático mediante TC espiral: utilidad en la planificación de la resección hepática mayor en pacientes no cirróticos*. Cir Esp. 2004; 76: 152-8.
475. 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.
476. Abdalla EK, Hicks ME, Vauthey JN. *Portal vein embolization: rationale, technique and future prospects*. Br J Surg. 2001; 88: 165-75.
477. Madoff D, Hicks M, Abdalla E, Morris J, Vauthey J. *Portal vein embolization with polyvinyl alcohol particles and coils in preparation for major liver resection for hepatobiliary malignancy: safety and effectiveness study in 26 patients*. Radiology. 2003; 277: 251-60.
478. Makuuchi M, Thai BL, Takayasu K, Takayama T, Kosugue T, Gunvent P et al. *Preoperative portal embolization to increase safety of major hepatectomy for hilar bile duct carcinoma: a preliminary report*. Surgery. 1990; 107: 521-7.

479. Heymsfield SB, Fulenwider T, Nordlinger B, Barlow R, Sones P, Kutner M. *Accurate measurement of liver, kidney and spleen volume and mass by computerized axial tomography*. Ann Intern Med. 1979; 90: 185-7.
480. Kokudo N, Tada K, Otha M, Azekura K et al. *Proliferative activity of intrahepatic colorectal metastases after preoperative hemihepatic portal vein embolization*. Hepatology. 2001; 34: 267-72.
481. Vauthey JN, Chaoui A, Do KA, Bilimoria MM, Fentersmacher MJ, Charnsangavej C et al. *Standardized measurement of the future liver remnant prior to extended liver resection: methodology and clinical associations*. Surgery. 2000; 127: 512-9.
482. Urata K, Kawasaki S, Matsunami H, Hashikura Y, Ikegami T, Ishizone S, Momose Y, Komiyama A, Makuuchi M. *Calculation of child and adult standard liver volume for liver transplantation*. Hepatology. 1995; 21: 1317-21.
483. Kianmanesh R, Farges O, Abdalla EK, Sauvanet A et al. *Right portal vein ligation: a new planned two-step all-surgical approach for complete resection of primary gastrointestinal tumors with multiple bilateral liver metastases*. J Am Coll Surg. 2003; 197: 164-70.
484. Azoulay D, Castaing D, Krissat J, Smail A, Hargreaves GM et al. *Percutaneous portal vein embolization increases the feasibility and safety of major liver resection for hepatocellular carcinoma in injured liver*. Ann Surg. 2000; 232: 665-72.
485. Truant S, Oberlin O, Sergent G, Lebuffe G, Gambiez L, Ernst O, Pruvot FR. *Remnant liver volume to body weight ratio > or =0.5%: A new cut-off to estimate postoperative risks after extended resection in noncirrhotic liver*. J Am Coll Surg. 2007; 204: 22-33.
486. 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.
487. 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.
488. 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.
489. 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.
490. 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.
491. Brouquet A, Andreou A, Vauthey JN. *The management of solitary colorectal liver metastases*. Surgeon. 2011; 9: 265-72.
492. Kemeny N, Huang Y, Cohen AM, Shi W, Conti JA, Brennan MF, Bertino JR, Turnbull AD, Sullivan D, Stockman J, Blumgart LH, Fong Y. *Hepatic arterial infusion of chemotherapy after resection of hepatic metastases from colorectal cancer*. N Engl J Med. 1999; 341: 2039-48.

493. Tono T, Hasuike Y, Ohzato H, Takatsuka Y, Kikkawa N. *Limited but definite efficacy of prophylactic hepatic arterial infusion chemotherapy after curative resection of colorectal liver metastases: A randomized study.* Cancer. 2000; 88: 1549-56.
494. Lygidakis NJ, Sgourakis G, Vlachos L, Raptis S, Safioleas M, Boura P, Kountouras J, Alamani M. *Metastatic liver disease of colorectal origin: the value of locoregional immunochemotherapy combined with systemic chemotherapy following liver resection. Results of a prospective randomized study.* Hepatogastroenterology. 2001; 48: 1685-91.