



Universidad de Valladolid



**PROGRAMA DE DOCTORADO EN
INVESTIGACIÓN EN CIENCIAS DE LA SALUD**

TESIS DOCTORAL:

**ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA E
IDENTIFICACIÓN DE FACTORES PRONÓSTICOS
TRAS CIRUGÍA CURATIVA DE METÁSTASIS
HEPÁTICAS DE CÁNCER COLORRECTAL**

**Presentada por Katherine Teresa Plúa Muñiz para
optar al grado de Doctor por la Universidad de
Valladolid**

Dirigida por:

**Baltasar Pérez Saborido
David Pacheco Sánchez
Martín Bailón Cuadrado**

ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA E IDENTIFICACIÓN DE FACTORES PRONÓSTICOS TRAS CIRUGÍA CURATIVA DE METÁSTASIS HEPÁTICAS DE CÁNCER COLORRECTAL

DOCTORANDO: Katherine Teresa Plúa Muñiz

DIRECTORES: Baltasar Pérez Saborido
David Pacheco Sánchez
Martín Bailón Cuadrado

CENTRO: Facultad de Medicina
Universidad de Valladolid

DEPARTAMENTO: Biología Celular, Histología y
Farmacología

FINALIZACIÓN: Abril de 2022

RESUMEN DEL CONTENIDO DE TESIS DOCTORAL

Título de la Tesis	
Español: Análisis de Supervivencia e Identificación de Factores Pronósticos tras Cirugía Curativa de Metástasis Hepáticas de Cáncer Colorrectal	Inglés: Survival Analysis and Prognostic Factors after Curative Liver Resection for Colorectal Liver Metastasis.

Autor	
Nombre: Katherine Teresa Plúa Muñiz	DNI/Pasaporte/NIE: Y3482629Y
Programa de Doctorado:	Investigación en Ciencias de la Salud
Órgano responsable:	Departamento de Biología Celular, Histología y Farmacología

RESUMEN (en español)

INTRODUCCIÓN

El único tratamiento curativo para las metástasis hepáticas de cáncer colorrectal (MHCCR) es la cirugía. La identificación de factores pronósticos nos permite individualizar el tratamiento de estos pacientes mejorando sus resultados oncológicos a largo plazo. El objetivo de nuestro estudio es identificar la supervivencia y los factores pronósticos de pacientes sometidos a tratamiento quirúrgico de MHCCR.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se trata de un estudio retrospectivo de todos los casos de hepatectomías por MHCCR, operadas en un hospital de tercer nivel en España, entre los años 2010 y 2018. Se realizó análisis de supervivencia univariante con las curvas de supervivencia Kaplan-Meier. Mediante el modelo multivariante regresión de Cox se determinaron los factores pronósticos asociados a la SG.

RESULTADOS

La supervivencia global (SG) y supervivencia libre de enfermedad (SLE) de nuestra serie, a los 5 años fue del 43% y 33%, respectivamente. En el análisis de supervivencia, las características de las metástasis hepáticas (MH) (números, tamaño mayor, distribución bilobar y enfermedad extrahepática) y postoperatorias (transfusión sanguínea, complicaciones graves y margen afecto), así como el K-RAS no mutado resultaron estadísticamente significativas. No obstante, después de aplicar la regresión de Cox, sólo se identificaron cinco factores de riesgo independientes: mutación del KRAS, MH>4cm, transfusión intraoperatoria, complicaciones graves y margen afecto.

CONCLUSIÓN

En nuestro grupo de pacientes hemos observado que el tamaño >4cm de la MH, la transfusión intraoperatoria, las complicaciones posquirúrgicas graves y el margen afecto se mantienen como factores pronósticos tradicionales vigentes. Mientras que el biomarcador KRAS, cobra un valor predictivo importante como factor pronóstico de supervivencia.

(En inglés)

INTRODUCTION

Liver resection is the only curative treatment for colorectal liver metastasis (CRLM). The identification of predictive factors leads to personalize patient management to enhance their long-term outcomes. This population-based study aimed to characterize factors associated with, and survival impact of patients who received hepatectomy for colorectal liver metastasis (CRLM).

PATIENTS AND METHODS

A retrospective cohort study of all the hepatectomies for colorectal liver metastasis (CRLMs) performed at third-level hospital of Spain (2010-2018) was conducted. The Kaplan-Meier method was used for survival analyses. Multivariable Cox and regression models were used to determine prognostic factors associated with overall survival (OS).

RESULTS

The 5-year overall survival (OS) and disease-free survival (DFS) were 42 and 33%, respectively. Survival analysis showed that metastasis features (number, largest size, distribution, and extrahepatic disease) and postsurgical factors (transfusion, major complications, and positive margin resection), as well as *non-mutated* KRAS, showed a significant association with survival. Otherwise, on multivariate analysis, only five independent risk factors were identified: major size metastasis > 4cm, RAS mutation, positive margin resection, intraoperative transfusion, and major complications.

CONCLUSIONS

According to our findings, major size metastasis > 4 cm, intraoperative transfusion, and major postoperative complications continue to be traditional prognostic factors. Meanwhile, the KRAS biomarker has a powerful impact as a survival prognostic factor.

Dedicado a los Plúa-Muñiz que tanto han hecho por mí y a Juan por sacar lo mejor de mí.

ÍNDICE:

ÍNDICE	I
ABREVIATURAS	IV
AGRADECIMIENTOS	V

1 INTRODUCCIÓN	2
1.1 CÁNCER COLORRECTAL	2
1.2 METÁSTASIS HEPÁTICAS DE CÁNCER COLORRECTAL	4
1.2.1 DEFINICIÓN DE METÁSTASIS HEPÁTICAS DEL CÁNCER COLORRECTAL	4
1.2.2 EPIDEMIOLOGÍA	4
1.2.3 ETIOPATOGENIA DE LAS METÁSTASIS HEPÁTICAS DE CÁNCER COLORRECTAL	4
1.2.4 ESTADIAJE DE LAS METÁSTASIS HEPÁTICAS EN CÁNCER COLORRECTAL	6
1.2.5 HISTORIA NATURAL DE LAS METÁSTASIS HEPÁTICAS DE CÁNCER COLORRECTAL	9
1.3 DIAGNÓSTICO DE LAS METÁSTASIS HEPÁTICAS DE CÁNCER COLORRECTAL	11
1.3.1 PRUEBAS DE IMAGEN	11
1.3.2 DIAGNÓSTICO DE METÁSTASIS HEPÁTICAS SINCRÓNICAS	12
1.3.3 DIAGNÓSTICO DE LAS METÁSTASIS HEPÁTICAS METACRÓNICAS	12
1.4 CRITERIOS DE RESECABILIDAD	13
1.4.1 REMANENTE HEPÁTICO FUTURO (RHF)	14
1.4.2 MÁRGENES DE RESECCIÓN	15
1.5 TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DE LAS METÁSTASIS HEPÁTICAS DE CÁNCER COLORRECTAL	15
1.5.1 TRATAMIENTO QUIRÚRGICO	15
1.5.2 ANATOMÍA QUIRÚRGICA DEL HÍGADO	16
1.5.3 ASPECTOS TÉCNICOS DE LA RESECCIÓN	19
1.5.4 TÉCNICAS PARA AUMENTAR EL HÍGADO REMANENTE	21
1.5.5 TÉCNICAS DE IMAGEN EN LA PLANIFICACIÓN QUIRÚRGICA	24
1.5.6 TÉCNICAS CUANTITATIVAS PARA MEDIR LA FUNCIÓN HEPÁTICA	25
1.5.7 METÁSTASIS HEPÁTICAS Y LA LAPAROSCOPIA	27
1.5.8 METÁSTASIS HEPÁTICAS Y LA CIRUGÍA ROBÓTICA	28
1.5.9 COMPLICACIONES TRAS LA CIRUGÍA HEPÁTICA	29
1.6 ESCENARIOS CLÍNICOS POSIBLES	32
1.6.1 TRATAMIENTO DE LAS METÁSTASIS HEPÁTICAS SINCRÓNICAS	32
1.6.2 METÁSTASIS HEPÁTICAS Y ENFERMEDAD EXTRAHEPÁTICA	34
1.7 ALTERNATIVAS NO QUIRÚRGICAS	36
TRATAMIENTO LOCAL	36
1.7.1 DISPOSITIVOS TÉRMICOS	36
1.7.2 DISPOSITIVOS NO TÉRMICOS	39
TRATAMIENTO LOCOREGIONAL	41
1.7.3 DISPOSITIVOS EMBOLIZANTES	41
1.7.4 QUIMIOTERAPIA LOCAL	41

1.8 QUIMIOTERAPIA SISTÉMICA.....	42
1.8.1 QUIMIOTERAPIA EN METÁSTASIS HEPÁTICAS COLORRECTALES RESECABLES.....	43
1.8.2 QUIMIOTERAPIA EN METÁSTASIS HEPÁTICAS COLORRECTALES INICIALMENTE IRRESECABLES	44
1.8.3 QUIMIOTERAPIA PARA METÁSTASIS IRRESECABLES DEFINITIVAS	46
1.8.4 QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE	46
1.8.5 DAÑO HEPÁTICO ASOCIADO A LA QUIMIOTERAPIA PREOPERATORIA EN PACIENTES CON MHCCR47	
1.8.6 METÁSTASIS EVANESCENTES	48
1.9 BIOMARCADORES PARA EL CÁNCER COLORRECTAL METASTÁSICO	49
1.9.1 RAT SARCOMA	50
1.9.2 PROTO-ONCOGEN B-RAF (BRAF).....	51
1.9.3 TERAPIA BIOLÓGICA	52
1.10 RESPUESTA INFLAMATORIA EN EL CÁNCER COLORECTAL METASTÁSICO.....	54
1.10.1 SCORES PRONÓSTICOS BASADOS EN EL STATUS INFLAMATORIO Y SU ASOCIACIÓN CON LAS MHCCR	56
<u>2 HIPÓTESIS.....</u>	<u>61</u>
<u>3 OBJETIVOS.....</u>	<u>63</u>
3.1 OBJETIVO PRINCIPAL	63
3.2 OBJETIVOS SECUNDARIOS	63
<u>4 PACIENTES Y MÉTODOS.....</u>	<u>65</u>
4.1 TIPO DE ESTUDIO	65
4.2 ÁMBITO GEOGRÁFICO	65
4.3 POBLACIÓN DE ESTUDIO.....	65
4.3.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN	66
4.3.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	66
4.3.3 TAMAÑO MUESTRAL.....	66
4.4 CIRCUITO ASISTENCIAL DEL PACIENTE	67
4.4.1 PREOPERATORIO.....	67
4.4.2 DIAGNÓSTICO	67
4.4.3 DECISIÓN DE MANEJO TERAPÉUTICO.....	68
4.4.4 CONSULTA PREOPERATORIA.....	70
4.4.5 INTRAHOSPITALARIO.....	71
4.4.6 SEGUIMIENTO ONCOLÓGICO.....	73
4.5 VARIABLES DESCRITAS.....	73
4.5.1 VARIABLES DEMOGRÁFICAS	73
4.5.2 VARIABLES PREOPERATORIAS.....	74
4.5.3 VARIABLES INTRAOPERATORIAS	75
4.5.4 VARIABLES POSTOPERATORIAS.....	76
4.5.5 VARIABLES DE SEGUIMIENTO A LARGO PLAZO	77
4.5.6 ESTADO AL FINAL DEL ESTUDIO.....	78
4.6 ANÁLISIS ESTADÍSTICO	78
4.6.1 RECOGIDA Y TRATAMIENTO DE DATOS	78
4.6.2 ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA.....	79
4.6.3 ESTADÍSTICA INFERENCIAL.....	79

4.7	ASPECTOS ÉTICO-LEGALES	80
4.8	BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA.....	81
5	<u>RESULTADOS</u>	<u>83</u>
5.1	ANÁLISIS DESCRIPTIVO	83
5.1.1	PACIENTES	83
5.1.2	TUMOR PRIMARIO	85
5.1.3	METÁSTASIS HEPÁTICAS.....	90
5.1.4	VARIABLES BIOLÓGICAS DE LA METÁSTASIS HEPÁTICAS.....	92
5.1.5	CIRUGÍA DE LA METÁSTASIS HEPÁTICA	94
5.2	VARIABLES POSTOPERATORIAS	96
5.3	VARIABLES DE SEGUIMIENTO	98
5.4	ANÁLISIS INFERENCIAL	100
5.4.1	SUPERVIVENCIA GLOBAL	100
5.4.2	SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD	111
5.4.3	RECIDIVA HEPÁTICA.....	120
6	<u>DISCUSIÓN.....</u>	<u>123</u>
6.1	SOBRE EL MATERIAL Y MÉTODO EMPLEADO	124
6.2	ANÁLISIS DE LAS CARACTERÍSTICAS BASALES DE LOS PACIENTES Y DEL TUMOR PRIMARIO.....	126
6.3	ANÁLISIS SOBRE LA ESTANCIA POSTOPERATORIA.....	128
6.4	ANÁLISIS SOBRE LA MORBIMORTALIDAD	130
6.5	ANÁLISIS SOBRE LA SUPERVIVENCIA GLOBAL	133
6.6	ANÁLISIS DE LOS FACTORES PRONÓSTICOS	135
6.6.1	FACTORES PRONÓSTICOS RELACIONADOS A LAS VARIABLES DEMOGRÁFICAS.....	135
6.6.2	FACTORES RELACIONADOS CON EL TUMOR PRIMARIO	136
6.6.3	FACTORES RELACIONADOS A LAS METÁSTASIS HEPÁTICAS.....	141
6.6.4	MARCADORES SEROLÓGICOS Y BIOLÓGICOS COMO FACTORES PREDICTIVOS.....	148
6.6.5	FACTORES RELACIONADOS CON LA CIRUGÍA.....	152
6.6.6	FACTORES RELACIONADOS CON LA EVOLUCIÓN POSTOPERATORIA	159
6.7	RECIDIVA TRAS HEPATECTOMÍA	161
6.8	LIMITACIONES DEL ESTUDIO	164
7	<u>CONCLUSIONES</u>	<u>166</u>
8	<u>BIBLIOGRAFÍA.....</u>	<u>168</u>

ABREVIATURAS:

^{99m}Tc: tecnecio-99m.

AJCC: *American Joint Committee on Cancer.*

AFP: alfa-feto-proteína.

ALPPS: *associating liver partitioning and portal vein ligation for staged hepatectomy.*

BRAF: *v-Raf Murine Sarcoma Viral Oncogene Homolog.*

CA19-9: *carbohydrate antigen 19-9.*

CALI: *Chemotherapy-associated liver injury.*

CCR: cáncer colorrectal.

CCRm: cáncer colorrectal metastásico.

CEA: antígeno carcinoembrionario.

CPRE: colangiopancreatografía retrograda endoscópica.

CMI: cirugía mínimamente invasiva.

EEH: enfermedad extrahepática.

EGFR: epidermal growth factor receptor (receptor del factor de crecimiento epidérmico).

EMD: equipo multidisciplinar.

FHPH: fallo hepático post-hepatectomía.

FOLFIRINOX: FOL: Leucovorin calcium (Acido folínico), F: Fluoracil, IRIN: Irinotecan hydrochloride, OX: Oxaliplatino.

GLR: *Granulocyte/Lymphocyte Ratio.*

HTA: hipertensión arterial.

HAI: *hepatic artery infusion.*

IC 95%: intervalo de confianza al 95%.

ICG: *indocyanine green.*

IHQ: infección de herida quirúrgica.

INR: índice internacional normalizado.

IDA: ácido iminodiacético.

ISGLS: *International Study Group of Liver Surgery.*

KRAS: *Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog.*

MH: metástasis hepáticas.

MHCCR: metástasis hepáticas del cáncer colorrectal.

MP: metástasis pulmonares.

NAFLD: *non-alcoholic fatty liver disease.*

NASH: *non-alcoholic steatohepatitis*.

NCCN: *National Comprehensive Cancer Network*.

NLR: *Neutrophil/Lymphocyte Ratio*.

NRAS: *v-ras neuroblastoma RAS viral oncogene homolog*.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

ICP: índice de carcinomatosis peritoneal.

PCR: proteína C reactiva.

PET: *positron emission tomography*.

PET-TC: tomografía por emisión de positrones-tomografía computarizada.

PLE: progresión libre de enfermedad.

PVE: *portal vein embolization*.

PVL: *portal vein ligation*.

QRT: quimiorradioterapia.

QT: quimioterapia.

QTN: quimioterapia neoadyuvante.

RFA: *radiofrequency ablation*.

RHF: remanente hepático futuro.

RIQ: rango intercuartilítico.

RMN: resonancia magnética nuclear.

RSA: recurrencia en el sitio de ablación.

RT: radioterapia.

SG: supervivencia global.

SLE: supervivencia libre de enfermedad.

SLLM: *simultaneous liver and lung metastasis*.

SOS: síndrome de obstrucción sinusoidal.

TACE: *transcatheter arterial chemoembolization*.

TC: tomografía computarizada.

TNF α : *tumor necrosis factor alfa*.

TNM: *tumor/node/metastases*

TRO: tasa de respuesta objetiva.

TSP: transfusiones sanguíneas perioperatorias.

UICC: *Union for International Cancer Control*.

US: ultrasonografía.

USI: ultrasonografía intraoperatoria.

VEGF: *vascular epidermal growth factor* (factor de crecimiento vascular epidérmico).

AGRADECIMIENTOS:

A mis padres y hermano por el apoyo incondicional durante toda mi carrera, por los sacrificios que han hecho para que yo haya podido volar tan lejos como me lo he propuesto.

A mis tías y abuelitos que han sido un respaldo familiar constante durante toda mi vida.

A Juan y su familia por haberse convertido en mi segunda familia en un país lejano.

A mis tutores, por su guía desde el momento que comencé mi camino para convertirme en cirujano.

A Martín, por su amistad y por ayudarme a dar un paso más en la investigación médica.

A mis CoRs, por estar siempre ahí para mí, por ser mis amigas.

A todos mis adjuntos, residentes pequeños y mayores por su ejemplo, su amistad y las lecciones de vida que me dan cada día.

I. INTRODUCCIÓN

1 INTRODUCCIÓN

1.1 CÁNCER COLORRECTAL

El cáncer colorrectal (CCR) es una enfermedad con marcada incidencia y mortalidad a nivel mundial, sobre todo en países desarrollados. Globalmente, es el tercer cáncer más diagnosticado en hombres y el segundo en mujeres, con 1,8 millones de nuevos casos y casi 861.000 muertos en el año 2018 según la OMS. Con mayor frecuencia en hombres que en mujeres. Se espera que la incidencia de CCR alrededor del mundo llegue hasta los 2.5 millones de nuevos casos para el 2035 [1,2].

En España en el año 2018, el CCR fue el tercero en incidencia en ambos sexos después de cáncer de pulmón y mama, sin embargo, en el 2019 se convirtió en el tumor más frecuente diagnosticado en ambos sexos (44.937), siendo el segundo en varones después del de próstata y el segundo en mujeres después de la mama [3].

Con respecto a su mortalidad, es el segundo en provocar defunciones por cáncer con 15.656 defunciones al año. No obstante, la tasa de mortalidad por causa de CCR ha disminuido tanto en hombres como en mujeres desde hace varias décadas, gracias a la implantación de programas de detección precoz. En general, el riesgo de padecer CCR en el transcurso de la vida es de aproximadamente 1 entre 23 (4,4%) para los hombres y de 1 entre 25 (4,1%) para las mujeres [4].

El principal factor de riesgo para el CCR es la edad, ya que el 90% de los casos diagnosticados lo son en personas mayores de 50 años, mientras que la tasa de incidencia aumenta progresivamente en cada década sucesiva. Algunos registros reportan un aumento de la incidencia de CCR en adultos jóvenes entre los 20-39 años, sin embargo, la incidencia en este grupo de edad todavía permanece bastante lejos de la que se alcanza en adultos mayores de 50 años [5,6].

Aunque existe una minoría de CCR de inicio temprano (por debajo de los 50 años) relacionado con los síndromes hereditarios de cáncer y CCR familiar, lo cierto es que la gran mayoría de CCR de inicio temprano no cumplen esta relación. En este grupo de población, el CCR suele presentarse en estadios más avanzados, especialmente en colon izquierdo y recto, esto podría deberse a una base molecular diferente al CCR de pacientes mayores de 50 [1,7].

Los factores de riesgo modificables relacionados al CCR son el sobrepeso y la obesidad, el tabaquismo, el consumo excesivo de alcohol, la inactividad física y la ingesta de ciertos tipos de alimentos como la carne procesada.

El diagnóstico del CCR en estadio temprano se logra con los programas de *screening*. Sin embargo, todavía existe una gran proporción de CCR (90%) diagnosticado en estadios avanzados. Cuando esto sucede, la presentación clínica se basa en una evolución insidiosa con síntomas crónicos, obstrucción intestinal y perforación.

El 20% de los pacientes diagnosticados de CCR presentan enfermedad metastásica concomitante, mientras que el 40% presentará recurrencia después de recibir tratamiento de la enfermedad localizada. Las metástasis del CCR, se producen a través de la diseminación hematológica o linfática en nódulos linfáticos, hígado, pulmón, peritoneo, cerebro y hueso. Entre los pacientes que presentan CCR, la probabilidad de desarrollar metástasis es menor del 10% para el estadio I (nódulos linfáticos negativos con tumor extendido hasta la *muscularis* propia); del 10 al 20% para estadio II (nódulos linfáticos negativos con tumor extendido a través de la *muscularis* propia o dentro de otras estructuras); y del 25 al 50% para los estadios III (nódulos linfáticos positivos) [8,9].

El tratamiento incluye resecciones locales endoscópicas y quirúrgicas, radio y quimioterapia sistémica para disminuir el estadio, cirugía extensa para la enfermedad locorregional y metastásica, terapias ablativas específicas para la enfermedad metastásica, quimioterapia paliativa, terapia dirigida e inmunoterapia. A pesar de todos estos progresos, sólo se ha logrado aumentar la supervivencia global para la enfermedad avanzada en 3 años, siendo la supervivencia mejor en pacientes con enfermedad no metastásica [1].

Dado que la enfermedad sólo es sintomática en estadios avanzados, los programas de *screening* son fundamentales para una detección precoz que permita reducir la morbilidad y mortalidad del cáncer colorrectal. Para la enfermedad avanzada, con los nuevos tratamientos disponibles, cada vez más pacientes pueden alcanzar una supervivencia prolongada.

1.2 METÁSTASIS HEPÁTICAS DE CÁNCER COLORRECTAL

1.2.1 DEFINICIÓN DE METÁSTASIS HEPÁTICAS DEL CÁNCER COLORRECTAL

Según las clasificaciones internacionales, una metástasis hepática sincrónica está definida como aquella descubierta en el momento o antes del diagnóstico del cáncer colorrectal primario. Cuando la metástasis hepática (MH) ocurre después de la resección radical del tumor primario, ésta se denomina metástasis hepática metacrónica, ésta a su vez se puede clasificar en metástasis metacrónica temprana si aparece durante los 12 meses posterior al diagnóstico del tumor colorrectal, y metástasis metacrónicas tardías si se detecta después de 12 meses del diagnóstico del tumor colorrectal. Esta clasificación facilita la definición de conceptos en cuanto al diagnóstico y manejo de las MHCCR [10,11].

1.2.2 EPIDEMIOLOGÍA

El hígado es el sitio más común de metástasis en el CCR. Aproximadamente, entre el 40-50% de pacientes diagnosticados de CCR desarrollarán alguna metástasis hepática durante los primeros tres años posteriores a la resección del tumor primario (metástasis metacrónicas), mientras que cerca del 20-25% de pacientes tiene metástasis hepáticas en el momento del diagnóstico (metástasis sincrónicas) [12,13].

En un 50% de los pacientes diagnosticados de cáncer colorrectal metastásico (CCRm), las MH se considerarán, de entrada, como irresecables; un 35% potencialmente resecables y solo en un 15% inicialmente resecables. No obstante, los modernos tratamientos con quimioterapia neoadyuvante o de conversión, junto con los avances en las técnicas quirúrgicas y ablativas, hacen que muchos enfermos con MH consideradas antes como irresecables puedan ser finalmente resecadas, por lo que hasta el 30-40% de los enfermos con MH se pueden tratar mediante resección hepática en centros altamente especializados [14].

1.2.3 ETIOPATOGENIA DE LAS METÁSTASIS HEPÁTICAS DE CÁNCER COLORRECTAL

Las MH suelen ser una enfermedad común en la mayoría de los tumores gastrointestinales. El drenaje venoso del colon y recto permite que células metastásicas se diseminen hacia el hígado, a través del flujo de la vena porta. Esto explica porqué el hígado es el sitio más frecuente y en un tercio de pacientes con CCRm, el único sitio de metástasis [5,13].

Pero, ¿cómo se produce realmente las metástasis?, durante el proceso de metástasis, células del tumor primario se desprenden de éste, penetran en la membrana basal, luego invaden la microvasculatura del nódulo linfático cercano y de ahí pasan a la circulación general, se adaptan a la presión sanguínea y posteriormente se adhieren al endotelio de los vasos, extravasándose e invadiendo el nuevo tejido diana, proliferan y finalmente forman un tumor macroscópico secundario [16].

En 1889, Stephen Paget propuso la teoría del “*seed and soil*”, que explica la predisposición de ciertos cánceres para generar metástasis en órganos diana específicos, esto significa que los tumores y sus estromas proveen un micro-ecosistema y que junto a importantes *master*-genes reguladores, se encargan de iniciar programas de diferenciación no sólo durante la senectud, sino también durante la progresión tumoral [17].

En el caso del hígado, éste es un sitio de hematopoyesis durante la vida fetal, por lo que cuenta con un ambiente específico capaz de regular la auto-renovación, proliferación, diferenciación y apoptosis de células hematopoyéticas. Este ambiente es conocido como nicho hepático. Estudios sugieren que el hígado tiene múltiples nichos, que contienen poblaciones heterogéneas de células progenitoras y de soporte. La consiguiente activación de estas células progenitoras en ciertos nichos, depende del mecanismo y sitio de lesión [18] ([Figura 1](#)).

Se conoce que en el CCR la formación de metástasis se produce por células cancerosas genéticamente avanzadas, que se han desarrollado fruto de una serie de expansiones clonales secuenciales. Ocurren cuatro fenómenos sucesivos en las metástasis hepáticas: La fase microvascular, en la que las células metastásicas infiltran el tejido hepático, esta fase incluye mecanismos que detienen la muerte intravascular de las células cancerígenas, permitiéndoles sobrevivir en un sitio específico de la microcirculación hepática. En la fase de micro metástasis intralobular, la célula metastásica se activa y la respuesta inmune contra ésta se inhibe. Continúa la fase de angiogénesis lobular de la micrometástasis, seguida de la fase de crecimiento lobular de la metástasis hepática, que es la fase clínica de la metástasis.

Todos estos eventos incluyen múltiples vías moleculares, interacciones intercelulares y expresión de un número importante de citocinas y factores de crecimiento, moléculas de adhesión como las selectinas, integrinas y cadherinas, así como diferentes enzimas incluidas las metaloproteinasas de la matriz extracelular [15,17,19].

La tasa de mortalidad del CCR está ligada a su capacidad metastásica, por lo tanto, la localización y resecabilidad de sus metástasis son las que van a determinar el pronóstico del paciente con CCRm [15].

El mayor entendimiento de la patogenia de las MH está contribuyendo, enormemente, en la creación de nuevas líneas de tratamiento genético que podrían mejorar la supervivencia de estos pacientes.

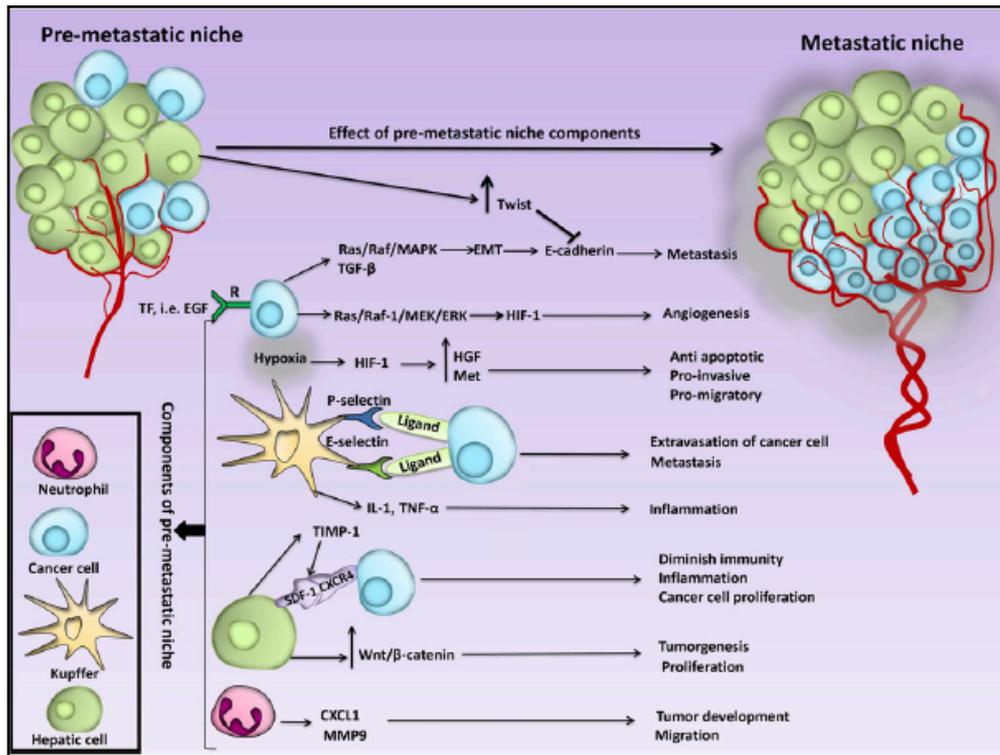


Figura 1. ESQUEMA DEL ROL DE LOS COMPONENTES DEL NICHOS HEPÁTICO EN LA TRANSFORMACIÓN DE NICHOS PRE-METASTÁTICO EN NICHOS METASTÁTICO
 EMT: epithelial to mesenchymal transition, HIF-1 hypoxia inducible factor-1, HGF: hepatocyte growth factor, TNF- α : factor de necrosis tumor- α , TIMP-1 tissue inhibitor of metalloproteinases-1, MMP 9 matrix metalloproteinase 9, IL-1 interleukin1, SDF-1 stromal-derived factor 1, CXCL1 chemokine (C-XC) ligand1.
 (Figura tomada de Azizidoost S, Ahmadzadeh A, Rahim F, Shahjahani M, Seghatoleslami M, Saki N. Hepatic metastatic niche: from normal to pre-metastatic and metastatic niche. Tumour Biol. 2016 Feb;37(2):1493-503)

1.2.4 ESTADIAJE DE LAS METÁSTASIS HEPÁTICAS EN CÁNCER COLORRECTAL

La clasificación propuesta por Cuthbert Dukes, para el cáncer de recto primario, realizada en 1932, no contemplaba la enfermedad metastásica ya que se consideraba incurable [20].

En 1954 Astler y Collier añadieron a la Clasificación de Dukes, el grupo D, que agrupaba el CCR con cualquier metástasis distante. Posteriormente en 1957, se introdujo y adoptó la estadificación clinicopatológica del TNM, descrita por la AJCC, que determinó que cualquier T y cualquier N con al menos una metástasis distante se consideraba un

estadio IV. Esta clasificación deja al CCR avanzado o de Estadio IV, encasillado como enfermedad incurable y hasta intratable [21].

Sin embargo, en las últimas décadas, gracias a los avances en el tratamiento de las metástasis y los cambios en la definición de enfermedad metastásica resecable, el estadio IV cubre un amplio grupo de pacientes que van desde paciente incurables con pronósticos de menos de seis meses de supervivencia, hasta pacientes potencialmente curables y que, por supuesto, precisan de un sistema de clasificación apropiado [20].

Actualmente existen amplias clasificaciones del CCR avanzado, que pueden variar ligeramente según la región:

- **American Joint Committee on Cancer, 8th Edition.**

Ha expandido la categoría M, hasta M1c para incluir metástasis peritoneales, denotando en este último grupo, un pronóstico peor al de las metástasis en vísceras [22].

Tabla 1. Clasificación de la *American Joint Committee on Cancer* (8th Edition)

IVA	Cualquier T Cualquier N M1a	El cáncer pudo o no haber crecido a través de la pared del colon o del recto (Cualquier T). Podría o no haberse propagado a los ganglios linfáticos adyacentes. (Cualquier N). El cáncer se propagó a un órgano distante (tal como el hígado o el pulmón) o a un grupo de ganglios linfáticos distantes, pero no se ha propagado a partes distantes del peritoneo (M1a).
IVB	Cualquier T Cualquier N M1b	El cáncer pudo o no haber crecido a través de la pared del colon o del recto (Cualquier T). Podría o no haberse propagado a los ganglios linfáticos adyacentes (Cualquier N). El cáncer se propagó a más de un órgano distante (tal como el hígado o el pulmón) o a un grupo de ganglios linfáticos distantes, pero no se ha propagado a partes distantes del (M1b).
IVC	Cualquier T Cualquier N M1c	El cáncer pudo o no haber crecido a través de la pared del colon o del recto (Cualquier T). Podría o no haberse propagado a los ganglios linfáticos adyacentes (Cualquier N). Se ha propagado a partes distantes del peritoneo y puede o no haberse propagado a órganos o a ganglios linfáticos distantes (M1c).

- **La Guía Japonesa: Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) junto con Japanese Classification of Colorectal, Appendiceal, and Anal Carcinoma (JCCRC),** publicaron en el 2019 una actualización de las guías de tratamiento y estadificación del CCRm [23]:

Tabla 2. Estadificación del cáncer colorrectal. (Según la 9th JSCCR/3d English edition, 2019).

M category	M0				M1		
					M1a	M1b	M1c
N category	N0	N1 (N1a/N1b)	N2a	N2b, N3	Any N		
T	Tis	0					
	T1a · T1b	I	IIIa		IVa	IVb	IVc
	T2		IIIb				
	T3	IIa	IIIc				
	T4a	IIb					
	T4b	IIc					

Metástasis (M)
M0: No presencia de metástasis
M1: Metastasis presente.
M1a: Metástasis confinada a 1 órgano. No presencia de metástasis peritoneal.
M1b: Metástasis presente en más de 1 órgano. No presencia de metástasis peritoneal
M1c: Presencia de metástasis peritoneal
M1c1: Sólo metástasis peritoneal
M1c2: Metástasis en peritoneo junto a otra metástasis distante.

Nota 1: All metastases (lymphogenous, hematogenous, and peritoneal), except for metastasis to the regional lymph nodes, are classified as M1.

Nota 2: Ovarian metastasis is now classified as distant metastasis (M1).

Nota 3: In the event of hepatic, pulmonary, and peritoneal metastases, the extent of metastasis noted in 3.2.2.1-3.2.2.3 is recorded.

Nota 4: In the event of distant metastasis (M1), the site of metastasis is recorded in parentheses. When recording the site of metastasis, the following abbreviations can be used: Liver: H, Peritoneum: P, Lung: PUL, Bone: OSS, Brain: BRA, Bone marrow: MAR, Adrenal glands: ADR, Skin: SKI, Pleura: PLE, Extraregional lymph nodes: LYM, Ovaries: OVA, Other: OTH
Example: M1a (H1), M1a (ADR), M1b (PUL1, H3).

Nota 5: With regard to the pathological findings of distant metastasis (pM), "pM0" indicates the absence of distant metastasis confirmed by autopsy, and "pM1" indicates histologically confirmed distant metastasis. Accordingly, the diagnosis of distant metastasis based on clinical findings, intraoperative palpation, and/or image findings without histological confirmation are recorded as "cM0" and "cM1." When the pathological findings of distant metastasis are unclear, "pMX" is not used.

3.2.2.1 Liver metastasis (H)
 HX: Liver metastasis cannot be assessed
 H0: No liver metastasis
 H1: 1-4 metastatic tumors, all of which are 5 cm or less in maximum diameter
 H2: Other than H1 or H3
 H3: Five or more metastatic tumors, at least one of which is more than 5 cm in maximum diameter

El grupo pronóstico de calificación de pacientes con metástasis hepáticas está representada de la siguiente forma: (Grado de clasificación)

N and M of the primary tumor	H1	H2	H3
N0	A	B	
N1			
N2	B		
N3	C		
M1			

Grado A: H1 N0/N1, Grado B: H1 N2 o H2 N0/N1, Grado C: Otro diferente a los anteriores.

- La sociedad ESMO, publica esta actualización de la **clasificación del CCRm propuesta por la UICC TNM (8th edition)** para ser usada a partir del 1 de enero de 2017 [24]

Tabla 3. UICC TNM clasificación para le cáncer colorrectal.

T- Tumor primario	
Tx:	tumor primario no evaluable
T0:	sin evidencia de tumor primario
Tis:	carcinoma <i>in situ</i>
T1:	tumor que invade la submucosa
T2:	tumor que atraviesa la submucosa e infiltra la muscular propia sin atravesarla
T3:	tumor que sobrepasa la muscular propia
T4:	tumor con invasión directa a otros órganos o estructuras y/o perfora el peritoneo visceral
T4a:	tumor que perfora el peritoneo visceral
T4b:	tumor que invade o se adhiere a órganos o estructuras adyacentes
N – Linfonodos regionales	
Nx:	no se puede determinar
N0:	sin linfonodos comprometidos
N1:	compromiso de 1-3 linfonodos
N1a:	compromiso de 1 linfonodo
N1b:	compromiso de 2-3 linfonodos
N1c:	depósitos tumorales en subserosa, mesenterio, tejidos pericólico o perirrectal no cubiertos por peritoneo
N2:	compromiso de 4 o más linfonodos
N2a:	compromiso de 4-6 linfonodos
N2b:	compromiso de 7 o más linfonodos
M – Metastasis a distancia	
M0:	sin metástasis a distancia
M1:	con metástasis a distancia
M1a:	con metástasis confinadas a un órgano (hígado, ovario, pulmón, no linfonodos regionales) sin metástasis peritoneal.
M1b:	metástasis en más de un órgano
M1c:	metástasis en el peritoneo con o sin afectación de algún órgano

1.2.5 HISTORIA NATURAL DE LAS METÁSTASIS HEPÁTICAS DE CÁNCER COLORRECTAL

Aproximadamente un tercio de pacientes con CCR desarrollarán metástasis hepáticas dentro de los 3 años siguientes al diagnóstico del primario. La presencia de MHCR, en todos los tiempos, ha sido relacionada con una peor supervivencia. Sin tratamiento, la supervivencia media es menor a 12 meses, y la supervivencia global a los 5 años es menor del 10%. No obstante, desde la instauración de la resección quirúrgica, como tratamiento estándar para la MHCCR, así como la evolución constante de las líneas de quimioterapia, se ha visto un progreso substancial en la tasa de supervivencia, que actualmente alcanza el 40-45% a los 5 años, cambiando la historia natural de ésta enfermedad [25,26].

Sin embargo, estos progresos se ven mermados cuando sólo el 25% de pacientes con MHCCR son susceptibles de tratamiento quirúrgico inicial. Un paciente que no cumple con las indicaciones quirúrgicas, alcanza una tasa de supervivencia a los 5 años del 5% con tratamiento paliativo, comparado con una tasa de supervivencia del 36 al 58% y del 23-36% a los 5 y 10 años respectivamente, cuando se realiza resección quirúrgica [27].

Las características propias del tumor colorrectal primario, tales como su localización y marcadores moleculares, juegan un rol importante en las características de diseminación metastásica del mismo. Estudios publicados, revelan que los pacientes con tumores rectales primarios suelen tener metástasis sincrónicas en pulmón e hígado comparado con los pacientes con tumores de colon proximal; en donde hay una mayor incidencia de metástasis hepáticas únicas. Sin embargo, estos hallazgos no son concluyentes, debido a que no se conoce completamente la influencia de otros marcadores moleculares y genéticos en esta incidencia [28].

También se debe tener en cuenta, que entre el 60-70% de pacientes desarrollará recurrencia de la enfermedad, a pesar, de haber alcanzado una resección R0 de la MHCCR. A partir de esta premisa, varios factores predictivos de supervivencia, tanto clínicos como patológicos, se han identificado; tales como, el estadio de la T y la N, niveles preoperatorios de CEA, el tiempo transcurrido entre el diagnóstico del tumor primario y la metástasis, la influencia de la quimioterapia preoperatoria. Las características propias de la metástasis hepática, tales como el número de lesiones, el tamaño y la localización también han sido identificadas como factores pronósticos [29,30].

Wagman *et al.* compararon tres grupos de pacientes: grupo A con MH solitarias resecables, grupo B con MH múltiples resecables, y un tercer grupo, C, con MH múltiples irresecables. A cada grupo se le asignó dos brazos de tratamientos: para el primer grupo el brazo 1 incluyó resección quirúrgica y el brazo 2, resección quirúrgica y quimioterapia por infusión a través de la arteria hepática. En el grupo B, el brazo 1 consistió en resección quirúrgica más quimioterapia infusional, el brazo 2 sólo en quimioterapia infusional. En el grupo C, el brazo 1 consistió en quimioterapia infusional y el brazo 2 en quimioterapia sistémica seguida de quimioterapia infusional.

Dentro de los resultados de este estudio, se encontró que en el grupo A, el tiempo medio de fracaso de tratamiento fue mayor en los pacientes que recibieron quimioterapia infusional y resección comparado con los que sólo recibieron tratamiento quirúrgico, de la misma forma se observó que la supervivencia en cada grupo no cambió por las variaciones de tratamiento de cada brazo[31].

Estos resultados junto a otros muchos publicados, nos llevan a considerar la selección muy cuidadosa de los pacientes que realmente se van a beneficiar del tratamiento quirúrgico de MH, para así mejorar en lo posible su supervivencia [31,32].

1.3 DIAGNÓSTICO DE LAS METÁSTASIS HEPÁTICAS DE CÁNCER COLORRECTAL

Los actuales medios técnicos permiten establecer el diagnóstico de la MH con bastante sensibilidad, especificidad y valor predictivo (90-95%). Por lo tanto, en la actualidad rara vez es necesaria la realización de una biopsia tumoral para el diagnóstico de la MH [14].

1.3.1 PRUEBAS DE IMAGEN

Las pruebas de imagen desempeñan un papel esencial para determinar la carga tumoral hepática y los criterios de reseccabilidad. La afectación hepática metastásica puede adquirir diferentes formas: lesión focal, afectación multinodular e incluso invasión amplia. También nos permitirán evaluar, en el marco de una enfermedad no reseccable, la respuesta al tratamiento antitumoral.

1.3.1.1 *Ecografía*

Pone de manifiesto las lesiones secundarias y permite una primera evaluación de la lesión o lesiones, las complicaciones (dilatación de las vías biliares) y el parénquima sano. Muestra una o varias lesiones sólidas, casi siempre hipoecogénicas no líquidas, de diferentes formas, típicamente con un halo hipoecogénico (compresión del parénquima hepático sano por el tumor) que rodea a una masa hepática. En caso de cáncer conocido no debe realizarse una ecografía; es preferible una tomografía computarizada (TC) abdominopélvica o una resonancia magnética (RMN) hepática de entrada [33].

1.3.1.2 *Tomografía computarizada hepática*

La TC hepática con contraste, asociada a una visualización toraco-abdomino-pélvica es indispensable para la evaluación hepática y la búsqueda de posibles lesiones secundarias extrahepáticas y del tumor primario. Alcanza una sensibilidad del 93% y especificidad del 100% para detectar metástasis y el porcentaje de invasión hepática [34].

1.3.1.3 *Resonancia magnética hepática*

La RM hepática con inyección de gadolinio, no solamente permite caracterizar las lesiones hepáticas de manera más específica que la TC, sino que también, presenta una mejor sensibilidad. Debe solicitarse en cuanto se llegue al diagnóstico y antes del

inicio de la quimioterapia, en los pacientes potencialmente elegibles para tratamiento quirúrgico.

Permite obtener información sobre las características morfológicas del tumor y la presencia de nódulos satélites o sobre una enfermedad hepática crónica subyacente y visualizar mejor las lesiones en un contexto de esteatosis.

La RM tiene una sensibilidad superior a la TC y a la tomografía por emisión de positrones (PET-TC), que llega al 98% con la combinación de las secuencias de difusión y medios de contraste específicos hepáticos [34].

1.3.2 DIAGNÓSTICO DE METÁSTASIS HEPÁTICAS SINCRÓNICAS

Normalmente el diagnóstico de las MHCCR, se realiza en el momento del estudio de extensión del CCR primario. Por lo tanto, estos pacientes cuentan con niveles de CEA, CA19-9, evaluación del estadio de la enfermedad según estudios patológicos y de imagen tales como la ecografía hepática y TC de extensión con visualización completa del hígado [35].

En pacientes donde se confirme la sospecha de metástasis hepática se deberá solicitar niveles del marcador tumoral alfa-feto proteína (AFP) y la realización de RM hepática.

PET-TC no está recomendada como exploración de rutina, esta será usada cuando sea estrictamente necesaria.

Otro dato a considerar también, es la posibilidad de la exploración del hígado durante la cirugía de resección del tumor primario, cuando sea posible.

1.3.3 DIAGNÓSTICO DE LAS METÁSTASIS HEPÁTICA METACRÓNICAS

Después de la resección curativa del cáncer primario, el paciente seguirá en vigilancia estricta para detectar la formación de metástasis hepáticas metacrónicas.

1. Se revisará el historial médico, examen físico y estudios de imagen cada 3-6 meses durante los dos primeros años posterior a la cirugía del CCR, y cada 6 meses a partir del tercer año hasta el quinto año. Después del quinto año se podría seguir realizando revisiones cada año.
2. Los marcadores tumorales (CEA y CA19-9) también se solicitarán cada 3-6 meses durante los primeros 2 años, y cada 6 meses a partir de tercer año hasta el quinto después de la cirugía. Después del quinto año, esta prueba se podría solicitar cada año.

3. Para pacientes con estadios II o III de CCR, se les debe solicitar una TC toraco-abdomino-pélvico con medio de contrastes cada año durante los 3-5 años después de la cirugía del primario y después del quinto año cada 1-2 años. Para pacientes con sospechas de metástasis hepática, se debe solicitar una RMN hepática.

1.4 CRITERIOS DE RESECABILIDAD

A pesar de los buenos resultados que ofrece la cirugía hepática de las MH, no todos los pacientes con una enfermedad técnicamente operable se benefician de la cirugía.

La selección apropiada de los pacientes, ya sea para tratamiento quirúrgico o sistémico, debe ser determinada en el contexto de un equipo multidisciplinar que incluya cirujanos hepatobiliares, oncólogos, radiólogos y patólogos [36,37].

Los criterios de irresecabilidad han evolucionado de forma sucesiva desde 1986, cuando Ekberg definió como enfermedad resecable a pacientes con menos de 4 tumores hepáticos, sin evidencia de enfermedad extrahepática, y con la posibilidad de márgenes $\geq 10\text{mm}$ (R0) [38].

A partir del 2005, el paradigma de resección hepática cambia, y se considera que la resección hepática no debería basarse en lo que se “quita” sino en lo que se “deja”, es decir, procurar un remanente hepático futuro (RHF) necesario para evitar la insuficiencia hepática y la muerte del paciente. Por tanto, no importa el tamaño y número de lesiones siempre que se realice una resección R0 y que quede un RHF adecuado. Esto significa dejar al menos dos segmentos hepáticos adyacentes, que cuenten con su respectivo aporte vasculo-biliar. El hígado remanente no debería ser menor al 20% del total del volumen hepático normal, y en los pacientes cirróticos hasta el 30-40% dependiendo del grado de disfunción hepática [14,25,39].

En el 2012, un nuevo consenso de expertos hepato-bilio-pancreáticos (HBP), determinó que para definir la resecabilidad había que tener en consideración dos aspectos: oncológicos y técnicos. La evaluación oncológica debe estar basada en la biología del tumor (carga tumoral, enfermedad extrahepática, respuesta a terapia neoadyuvante, perfil de mutaciones). La evaluación técnica debe estar dirigida a obtener márgenes

negativos preservando un remanente hepático futuro con adecuada irrigación y drenaje vascular y biliar [40,41] ([Tabla 4](#)).

La guía para el tratamiento del cáncer colorrectal publicada por la JSCCR 2019, establece 5 condiciones como criterios indicativos de hepatectomía [42]:

1. El paciente es capaz de tolerar la cirugía.
2. El tumor primario ha sido controlado o puede ser controlado.
3. La metástasis hepática puede ser completamente reseada.
4. No existen metástasis extrahepática o en caso de existir, estas pueden ser controladas.
5. La función del hígado remanente, después de la cirugía será adecuada.

Tabla 4. Criterios de irresecabilidad para las MHCCR a lo largo de los años[452].

Ekberg <i>et al.</i> (1986)	Nordlinger <i>et al.</i> (1996)	Iwatsuki <i>et al.</i> (1999)	Fong <i>et al.</i> (1999)	Rees <i>et al.</i> (2007)	Kawaguchi <i>et al.</i> (2019)
"Criterios de Ekberg"	"Criterios de Nordlinger"	"Criterios de Iwatsuki"	"Score de riesgo clínico"	"Criterios de Basingstoke "	N.A.
<ul style="list-style-type: none"> - 4 lesiones - Afectación bilobar - Margen de resección de 1cm 	<ul style="list-style-type: none"> - Más de 3 lesiones - Tamaño > 5 cm - Edad > 60 años - Tumor primario con invasión de la serosa - Diseminación linfática del tumor primario - Tiempo transcurrido desde el primario < 2 años. - Márgenes < 1cm 	<ul style="list-style-type: none"> - Más de 2 lesiones - Tamaño >8cm - Tiempo transcurrido desde el primario <3 años - Tumores bilobares 	<ul style="list-style-type: none"> - Más de 1 lesión - Tamaño > 5 cm - CEA > 200 Mg/dl - LN del primario positivas - Presentación sincrónica 	<ul style="list-style-type: none"> - Más de 3 lesiones - Tamaño > 5 cm - CEA >60 mg/dl - LN del primario positivos - Pobre diferenciación del tumor primario - Enfermedad extrahepática 	<ul style="list-style-type: none"> - Mutación K-RAS - Mutación Smad-4 - Mutación p53

1.4.1 REMANENTE HEPÁTICO FUTURO (RHF)

Al expandir los criterios de resección de MHC, es necesario considerar el RHF con el fin de evitar la insuficiencia hepática postquirúrgica. Los hígados no cirróticos tienen una capacidad regenerativa mayor que un hígado cirrótico, tolerando mucho mejor las injurias y funcionando de forma más eficiente; pudiendo soportar resecciones de hasta el 80% de su superficie. Mientras que, en pacientes cirróticos se tolera peor la pérdida de parénquima, siendo muy difícil la supervivencia en resecciones mayores del 60% del hígado [41,43].

De la misma forma, en pacientes que han recibido quimioterapia neoadyuvante, se ha visto la hepatotoxicidad de agentes quimioterapéuticos, especialmente, en los regímenes basados en irinotecan y oxaliplatino. Particularmente, el uso del irinotecan en pacientes con síndrome metabólico, se asocia con esteatohepatitis, disminución de la

regeneración hepática y muerte después de resecciones hepáticas mayores. Para estos pacientes, se debe procurar conservar un FLR de al menos el 30% [44].

1.4.2 MÁRGENES DE RESECCIÓN

Los márgenes de resección óptimos, en el momento de la resección hepática, también se considera un tema controvertido. Históricamente, el objetivo de la cirugía de las MHCR es obtener un margen $\geq 10\text{mm}$. Sin embargo, algunos estudios cuestionan si los márgenes tienen algún efecto sobre la supervivencia del paciente [26,45,46].

En el año 2005, un estudio multicéntrico con una serie de 557 pacientes, demostró que el tamaño del margen no afecta la tasa de recurrencia o supervivencia, siempre y cuando el margen sea negativo. El concepto de un margen negativo, independientemente del rango de sus milímetros, ha alcanzado gran importancia. Actualmente, gracias al uso de quimioterapia moderna y agentes biológicos, la posibilidad de convertir una metástasis irresecable en resecable, pudiendo ser MH múltiples o bilaterales han aumentado el riesgo y la necesidad de tener márgenes muy finos para alcanzar una R0 [47,48].

A pesar de estos datos, hoy en día se sabe que existe una fuerte relación independiente y lineal entre el margen y la supervivencia de las MHCR, siendo el margen un importante factor pronóstico. Por lo tanto, se puede concluir que el margen mayor a 1 cm es óptimo y un factor independiente en la supervivencia de las resección hepáticas, no obstante, resecciones con márgenes negativos subcentimétricos también se asocian con resultados favorables y no deberían contraindicar el tratamiento quirúrgico de las MHCR [49].

1.5 TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DE LAS METÁSTASIS HEPÁTICAS DE CÁNCER COLORRECTAL

1.5.1 TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

La hepatectomía es el tratamiento potencialmente curativo en pacientes con MHCCR resecables, con tasas de supervivencia que pueden alcanzar hasta el 58% [50].

Esta cirugía se ha desarrollado ampliamente en las últimas 3 décadas. Una selección apropiada de los pacientes, y los avances en cuanto al cuidado perioperatorio del paciente, han disminuido notablemente las tasas de mortalidad y morbilidad de esta cirugía [51].

Su efectividad va de la mano de factores pronósticos que mejoran la supervivencia después de la resección quirúrgica, entre ellos destacan los márgenes de resección, la N del tumor primario, la presencia de enfermedad extrahepática, si ha habido un intervalo menor a 12 meses de periodo libre de enfermedad, el número de tumores hepáticos, el tamaño del tumor más grande y los niveles de CEA.

Para aquellos pacientes que inicialmente no presentan enfermedad metastásica hepática resecable, podrían ser considerados para una resección secundaria si recibiendo terapia de conversión o de *downstaging*, disminuyen el tamaño tumoral y se convierten en resecables.

1.5.2 ANATOMÍA QUIRÚRGICA DEL HÍGADO

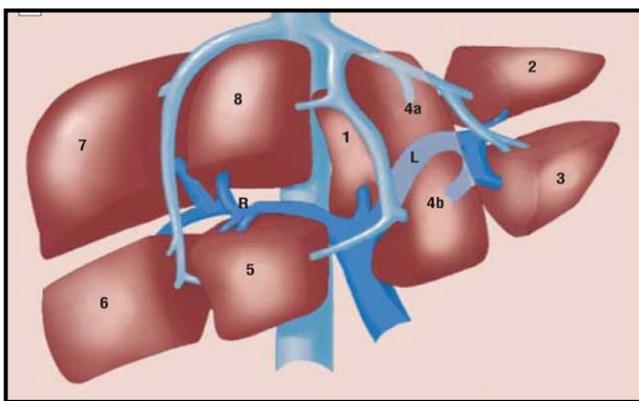


Figura 2. SEGMENTOS HEPÁTICOS DE COUINAUD

Segmentos divididos por la vasculatura hepática. R indica la vena porta derecha; L, la vena porta izquierda. (Figura tomada de Juza and Pauli. Clinical and Surgical Anatomy of the Liver: A Review for Clinicians. Clinical Anatomy 2014 Jul;27(5):764-9)

A pesar de la complejidad de sus funciones, el hígado presenta una apariencia homogénea, lo que hace que su anatomía sea desafiante y discutible.

No fue hasta 1897, cuando Sir James Cantlie determina la primera división correcta, entre hígado derecho e izquierdo, que hasta entonces se pensaba que estaba determinada por el ligamento falciforme. Posteriormente, en 1957, Claude Couinaud estableció el principio de la segmentación hepática, reconociendo que el hígado poseía

ocho segmentos y que cada uno tenía un sistema vascular, portal y biliar independiente [52,53] ([Figura 2](#)).

Esto determinaría que la resección de un segmento hepático no afectaría la función de los segmentos adyacentes, contribuyendo enormemente en la cirugía hepática.

En el año 2000 se publicó un consenso precedido por 8 cirujanos hepatobiliares de todo el mundo, para establecer una clasificación precisa y terminológicamente correcta para la división anatómica del hígado, conocida como terminología de Brisbane (*"The Brisbane 2000 Terminology of Liver Anatomy and Resections"*) [54] ([Tabla 5-8](#)).

Según esta clasificación el hígado tiene 3 niveles de división: primer orden, según orden y tercer orden. El primer orden se corresponde a 2 hemihígados, el segundo orden a 4 sectores y el tercer orden a segmentos, que van en orden descendente según su magnitud y referidos por numeración arábica, no románica. Los hemihígados derecho e izquierdo continúan separados por la línea de Cantlie. Un sector hepático es una región hepática limitada por dos venas hepáticas o por una vena hepática y el borde hepático correspondiente. Un segmento hepático es una región de parénquima con flujo vascular y drenaje biliar independiente.

El hígado está dividido en 9 segmentos. La definición de estos segmentos son resultado del trabajo anatómico de Couinaud, Haeley y otros. Mucho se ha discutido sobre si el hígado presenta 8 o 9 segmentos; siendo el lóbulo caudado el paradigma de la controversia. Tradicionalmente se ha referido a éste como el segmento 1, pero el lóbulo caudado se ha dividido en 2 segmentos a su vez, el 1 y el 9. El segmento 1 hace referencia al Lóbulo de Spiegel, y el segmento 9 hace referencia a la porción paracaval y al proceso caudado [55,56].

El hemihígado derecho e izquierdo dividido por la línea de Cantlie, se corresponde a la bifurcación de la vena portal, casi alineada con la vena supra-hepática media.

Quirúrgicamente hablando, la división que proporcionan las venas hepáticas izquierda, derecha y media en el hígado dan origen a los pedículos Glissonianos, utilizados durante los procedimientos quirúrgicos ya que pueden ser aislados en el momento de una hepatectomía derecha o izquierda o de una bisegmentectomía [57].

Tabla 5. División hepática de 1er orden*

Término anatómico	Segmentos de Couinaud	Término quirúrgico	Diagrama (área sombreada)
-------------------	-----------------------	--------------------	---------------------------

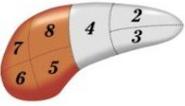
Hemihígado derecho o hígado dercho	Sg 5-8 (± Sg 1)	Hepatectomía derecha o Hemihepatectomía derecha	
Hemihígado izquierdo o hígado izquierdo	Sg 2-4 (± Sg 1)	Hepatectomía izquierda o Hemihepatectomía izquierda	

Tabla 6. División de segundo orden*.

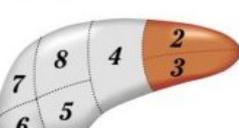
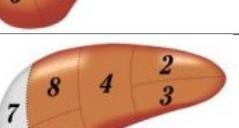
Término anatómico	Segmentos de Couinaud	Término quirúrgico	Diagrama (área sombreada)
Sección anterior derecha	Sg 5,8	Añadir "-ectomía" a cualquier término anatómico como Seccionectomía derecha anterior	
Sección posterior derecha	Sg 6,7	Seccionectomía posterior derecha	
Sección medial izquierda	Sg 4	Seccionectomía medial izquierda o Resección del segmento 4 o Segmentectomía 4	
Sección lateral izquierda	Sg 2,3	Seccionectomía lateral izquierda o Bisegmentectomía 2,3	
Hemihígado derecho más sección media izquierda	Sg 4-8 (± Sg 1)	Triseccionectomía derecha o Hepatectomía derecha extendida o Hemihepatectomía derecha extendida	
Hemihígado izquierdo más sección anterior derecha	Sg 2,2-5, 5,8 (± Sg 1)	Triseccionectomía izquierda o Hepatectomía izquierda extendida o Hemihepatectomía izquierda extendida	

Tabla 7. División de tercer orden*.

Término anatómico	Segmentos de Couinaud	Término quirúrgico	Diagrama (área sombreada)
Segmentos del 1-9	Cualquier de los Sg del 1 al 9	Hepatectomía derecha o Hemihepatectomía derecha	

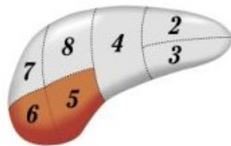
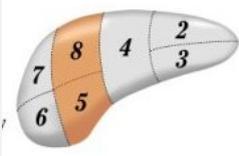
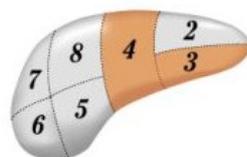
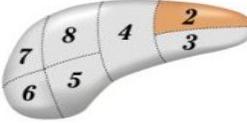
2 segmentos contiguos	Cualquiera de los Sg del 1 al 9 in continuidad	Hepatectomía izquierda o Hemihepatectomía izquierda	
------------------------------	--	---	---

Tabla 8.Addendum. División alternativda de 2do orden (basada en la vena porta) *

Término anatómico	Segmentos de Couinaud	Término quirúrgico	Diagrama (área sombreada)
Sector anterior derecho o Sector paramediano derecho	Sg 5,8	Añadir "-ectomía" a cualquier termino anatómico como scstorectomía anterior derecha o Sectorectomía paramediana derecha	
Sector posterior o Sector lateral derecho	Sg 6,7	Sectorectomía posterior derecha o Sectorectomía lateral derecha	
Sector medial izquierdo o Sector paramediano izquierdo	Sg 3,4	Sectorectomía media izquierda o Sectorectomía paramedia izquierda o Bisegmentectomía 3,4	
Sector medial izquierdo o Sector posterior izquierdo	Sg 2	Sectorectomía lateral izquierdo o Sectorectomía posterior izquierda o Segmentectomía 2	
<p>El sector anterior derecho y la sección anterior derecha son sinónimos. El sector anterior izquierdo y la sección anterior izquierda son sinónimos. El sector media izquierdo y la sección medial izquierda NO son sinónimos y NO son términos intercambiables. No describen la misma zona anatómica. El sector lateral izquierdo y la sección lateral izquierda NO son sinónimos y NO son zonas intercambiables</p>			

*The Brisbane 2000 Terminology of Liver Anatomy and Resections. Terminology Committee of the International Hepato-Pancreato-Biliary Association. HPB. 2000;2(3): 333-39.

1.5.3 ASPECTOS TÉCNICOS DE LA RESECCIÓN

La resección hepática por MHCR ha evolucionado considerablemente en las últimas 3 décadas. Como se mencionó anteriormente, el objetivo de la cirugía es alcanzar una resección R0 dejando suficiente volumen residual hepático. Muchos factores contribuyen a conseguir resultados satisfactorios, tales como un estadiaje adecuado preoperatorio, quimioterapia neoadyuvante y adyuvante, plan quirúrgico, y la combinación de tratamientos cuando sea apropiado [58].

Después de cumplir con los criterios de resecabilidad, el aspecto técnico de la resección hepática es similar al manejo de una tumoración hepática maligna. Teniendo en cuenta técnicas quirúrgicas que preserven la mayor parte posible de parénquima hepático.

La resección hepática debe respetar el FLR adecuado, manteniéndolo en un 25% en dos segmentos hepáticos continuos para minimizar el riesgo postquirúrgico de fallo hepático (40% si hay enfermedad hepática en el remanente o 30% si ha habido tratamiento quimioterapéutico previo).

Se denomina resección anatómica menor a aquella en donde se van a resecar 1 y/ó 2 segmentos. La resección mayor es aquella, que incluye 3 o más segmentos.

Una hepatectomía derecha estándar, consiste en la resección del 60% del volumen hepático aproximado (Segmentos 5 al 8), mientras que una hepatectomía derecha ampliada se reseca el 75% del volumen hepático aproximadamente (Segmentos 4 al 8) [51].

La resección del tumor primario también se puede realizar combinada con una hepatectomía menor o mayor; no obstante, la mortalidad puede aumentar hasta en un 8.3% y la morbilidad hasta en un 36.1% [59].

1.5.3.1 RESECCIONES ANATÓMICAS VS RESECCIONES NO ANATOMICAS

Las resecciones anatómicas se definen como aquellas que asocian la resección del tumor junto con la vena portal que englobe y el territorio hepático correspondiente, lo que incluye bisegmentectomías, hepatectomías derechas (extendidas), hepatectomías izquierdas (extendidas) o la combinación de cualquiera de ellas. Anteriormente las resecciones anatómicas eran la regla en patología neoplásica. Sin embargo, diversos estudios no han demostrado diferencias en la supervivencia global, la supervivencia libre de enfermedad o los márgenes comprometidos comparadas con las resecciones no anatómicas [41,50].

Las resecciones no anatómicas o de preservación de parénquima, son aquellas con reserva de mayor volumen y función hepática. Casi siempre se asocian a QT de conversión preoperatorias. Se caracterizan por ser resecciones asociadas a una baja tasa de complicaciones generales, con bajo riesgo de fallo hepático y menor necesidad de cuidados intensivos postoperatorios. Además, tienen la ventaja de favorecer las re-resecciones en caso de recurrencia, siendo actualmente la indicación estándar [26].

1.5.4 TÉCNICAS PARA AUMENTAR EL HÍGADO REMANENTE

1.5.4.1 EMBOLIZACIÓN DE LA VENA PORTA

Cuando la indicación inicial es una resección hepática amplia para lograr curación completa, pero se contraindica por riesgo de insuficiencia hepática, la embolización de la vena porta (*portal vein embolization*, PVE) es una opción a considerar para lograr la hipertrofia del hígado remanente [51].

Este procedimiento se basa en la premisa de que, al interrumpir el flujo sanguíneo de una mitad del hígado, el flujo hepático aumentará en el lado contrario, lo que producirá una hipertrofia compensatoria.

La PVE se realiza, de forma percutánea bajo guía ecográfica, lo que permite el acceso a la vena porta y la introducción de agentes embolizantes. Se reevalúa el hígado después de cuatro semanas para determinar el grado de hipertrofia y su volumetría. Con esta técnica, se prevé aumentar el volumen del RHF hasta un 43,1% aproximadamente. Las CT de intervalo han documentado que una tasa de crecimiento cinético hepático superior al 2% por semana, está asociado con baja tasa de insuficiencia hepática después de realizar resecciones hepáticas de segundo orden de división [60,61].

Uno de sus principales inconvenientes, es la teoría de un crecimiento acelerado de la enfermedad que hubiera en el hígado remanente. En algunos estudios se ha demostrado que, no solo hay un aumento de tamaño sino, también, un aumento del índice proliferativo del tumor, por lo que se ha recomendado realizar inicialmente la resección de la enfermedad del lado que servirá como hígado remanente seguida de la embolización o sección/ligadura en el mismo acto quirúrgico y posteriormente una nueva cirugía para la resección del lado con embolización portal [41].

La falta de hipertrofia compensatoria adecuada después de una embolización portal es indicativo de una mala respuesta en estos pacientes y, por tanto, de un mayor riesgo postquirúrgico de insuficiencia hepática [62].

1.5.4.2 CIRUGÍA HEPÁTICA EN DOS TIEMPOS

Introducida en el año 2000, se lleva a cabo, sobre todo, en hospitales con amplia experiencia en cirugía hepática y está asociada a una supervivencia global elevada pero con alta morbilidad y mortalidad [9].

Consiste en dos estadios quirúrgicos separados: la primera incluye la resección completa del tumor, seguida de la embolización/ligadura de la vena porta contralateral,

para inducir la hipertrofia del RHF. Después de un periodo de 4-8 semanas, se realiza una hepatectomía extendida en una segunda cirugía [63].

Su objetivo siempre será minimizar el riesgo de insuficiencia hepática postoperatoria, que se podría producir si se deja un remanente hepático insuficiente después de resecciones amplias sobre todo en metástasis bilobares.

El primer caso de cirugía hepática en dos tiempos, fue realizada por Adam *et al.*, 13 de 16 (81.3%) pacientes completaron las dos cirugías del procedimiento. Sin embargo, series posteriores han demostrado bajos porcentajes de tratamiento completo [64].

En la mayoría de los casos sólo tres cuartos de los pacientes son sometidos a la segunda cirugía, con tasas de resección R0 del 75%. La principal razón para no completar la cirugía de intervalo es la progresión de la enfermedad (88%) [65].

Este procedimiento se asocia con una SG a los 5 años de hasta el 42%, pero sólo en pacientes estrictamente seleccionados. En cuanto a la morbilidad perioperatoria, las tasas reportadas en los diferentes estudios publicados varían desde un 3,4% hasta un 11,3%, con un pico de distribución de 6% aproximadamente [64,66–68].

La cirugía hepática en dos tiempos es un procedimiento relativamente seguro, en pacientes debidamente seleccionados. Otros factores como el número de lesiones, comorbilidades y tiempo de resección del colon deben ser considerados al momento de realizar este procedimiento, para mejorar los resultados previstos.

1.5.4.3 ASOCIACION DE PARTICIÓN HEPÁTICA Y LIGADURA DE LA VENA PORTA PARA HEPATECTOMÍAS DE INTERVALO.

En el año 2007, se llevó a cabo en Alemania, por primera vez la partición hepática asociada con ligadura de la vena porta para hepatectomía por intervalo, procedimiento conocido por sus iniciales en inglés como ALPPS (*Associating Liver Partition and Portal vein ligation for Staged hepatectomy*). Consiste en una cirugía en dos tiempos de intervalo corto, en la que en el primer tiempo se realiza la ligadura de la vena porta derecha junto con la transección hepática hasta el plano de la vena cava (*split in situ*), con objeto de impedir el flujo cruzado desde el hígado izquierdo remanente hacia el hígado derecho desportalizado. En un segundo tiempo llevado a cabo en 7-14 días, en el que se ha producido un incremento importante del RHF, se completa la hepatectomía del hígado desportalizado (normalmente una hepatectomía derecha o triseccionectomía derecha) [14,69].

Actualmente, debido al aumento en las curvas de aprendizaje existen varias modificaciones de la técnicas original tales como: ALPPS parcial, cuando se preserva la vena hepática media; ALPPS híbrido, cuando se combina ALPPS y PVE; Mini-ALPPS, combinación de ALPPS parcial y PVE; ALPPS torniquete o con ablación asistida, cuando se reemplaza la transección del parénquima por la creación de una línea de transección usando radiofrecuencia/microondas o un torniquete alrededor del hígado [69,70].

Inicialmente, éste procedimiento se asoció con altas tasas de morbilidad, más allá de los estándares aceptados para una hepatectomía por MHCCR, que ronda el 5%, y hasta el 8% en casos de hepatectomías muy complejas [71].

Sin embargo, con el progreso en la curva de aprendizaje, y si contamos los ALPPS realizados sólo en centros altamente especializados, los estudios reportan una disminución de la tasa de morbilidad perioperatoria desde 17 al 4%; con la disminución también, de las complicaciones mayores entre los dos tiempos quirúrgicos, desde 10 al 3% [72].

Otro de los inconvenientes que se ha visto, es la recuperación funcional del tejido hipertrofiado que se alcanza con el ALPPS, si bien con esta técnica se ha visto un rápido aumento del RHF, no se correlaciona con la disminución en el riesgo de sufrir insuficiencia hepática posthepatectomía (~75% de la mortalidad relacionada al ALPPS). Estos hallazgos consolidan el precepto de que el incremento volumétrico impresionante del ALPPS, no se corresponde a una recuperación de la función hepática. Una de las explicaciones histológicas que se ha encontrado es, que la regeneración de los hepatocitos y de la red de conductos biliares que crece rápidamente al realizar un ALPPS son, generalmente inmaduras [73–75].

En cuanto a su eficacia oncológica, se ha cuestionado las tasas extremadamente altas de recurrencia temprana del tumor después de un ALPPS. Reportando recurrencia de la enfermedad en 6 de 7 pacientes operados en un centro especializado, con un seguimiento medio de 15 meses. Sin embargo, los estudios han demostrado que no existe relación entre ALPPS y la progresión tumoral, a pesar de la regeneración acelerada del RHF que se produce con este procedimiento; y que esta mortalidad se corresponde con la historia natural de la enfermedad, ya que los pacientes que se someten a esta cirugía suelen ser, por otro lado, pacientes con estadios muy avanzados. En conclusión, podemos decir que el ALPPS para MH avanzadas, alcanza altas tasas de resecabilidad con el coste de un aumento en las complicaciones, de por medio. No obstante, debemos considerarlo una opción en expansión para pacientes encasillados inicialmente como irresecables [63,76].

1.5.4.4 CIRUGÍA HEPÁTICA EN UN TIEMPO CON GUÍA ECOGRÁFICA

Cirugía que se lleva a cabo en un solo procedimiento, para la resección de todos las MH. Normalmente se realiza cuando existen lesiones superficiales resecables, con la seguridad de dejar suficiente volumen de RHF. Se asocia a RFA cuando en el lado que se deja existe alguna metástasis irresecable por su localización. La RFA se realiza durante el procedimiento quirúrgico, guiada por ultrasonografía intraoperatoria.

La cirugía consiste en destechar completamente la MH de estructuras vasculares intrahepáticas. La equivalencia entre el destechamiento vascular de la MH (R1 vascular) y cirugía R0 ha sido demostrado recientemente. Los pedículos portales son resecados solamente si están infiltrados o si condicionan la dilatación ascendente de la vía biliar. Las venas hepáticas no se resecan, y en caso de precisar resección se lo hace de forma tangencial y se reconstruyen con sutura o *patch* vascular, excepto en pacientes con trombosis o con una MH que rodee el vaso más allá de 2/3 de su circunferencia [77].

1.5.5 TÉCNICAS DE IMAGEN EN LA PLANIFICACIÓN QUIRÚRGICA

1.5.5.1 Volumetría 3D

Se considera la prueba *gold standard* en la evaluación del RHF preoperatorio. Precisa de una TC multicorte y de un radiólogo entrenado con la técnica.

Los volúmenes se calculan de forma manual, utilizando el plano axial, se procede a dibujar el contorno hepático, comenzando el proceso desde la parte más craneal hacia la más caudal. Las ramas de las venas hepática y porta son usadas para delimitar los segmentos, se excluyen estructuras como la vesícula, vasos extraparenquimatosos (cava inferior y vena porta en el hilio hepático) y las fisuras mayores.

El programa informático procesa todos los cortes obtenidos por el radiólogo y representa al hígado residual en 3D [78]. Esto nos da una idea indirecta de la función del RHF y nos permite planificar el tipo de resección hepática que se puede realizar en un paciente o si precisa de PVE antes de la resección [79].

No obstante, la volumetría por CT, por sí sola cuenta con limitaciones que deben ser consideradas como:

- El trazo manual de los contornos hepáticos es un proceso que precisa de bastante tiempo; a pesar de que hoy en día ya existen *software* avanzados capaces de hacer la medición de forma automática, cuentan con la desventaja

de ser muy caros, por lo que en muchos centros continúan realizando mediciones manuales.

- Dependiendo las características del tumor: tumores pequeños, múltiples lesiones, y las características del hígado (menor o mayor parénquima hepático comprometido) los volúmenes obtenidos pueden tener cierto grado de error en su sensibilidad, lo que se traduce en una discrepancia entre la volumetría por TC, la función hepática y los resultados postquirúrgicos [80].

A pesar de ser un test indispensable para la planificación preoperatoria de pacientes que se someterán a resecciones hepáticas mayores, es recomendable complementar su estudio con alguna técnica cuantitativa para medir la función hepática [78].

1.5.6 TÉCNICAS CUANTITATIVAS PARA MEDIR LA FUNCIÓN HEPÁTICA

1.5.6.1 *Aclaramiento del verde indocianina.*

Ampliamente usado para la determinación cuantitativa de la función hepática, mediante la medición de la tasa de aclaramiento del verde indocianina (*IndoCyanine Green*, ICG) [81].

El ICG es un tinte de tricarbocianina que se une a la albumina y se distribuye de forma uniforme en la sangre después de 2-3 minutos de una inyección intravenosa. El ICG es eliminado de la circulación, exclusivamente por el hígado y posteriormente excretada con la bilis sin que sufra metabolismo intrahepático. Después de su administración, los niveles de ICG en sangre caen exponencialmente en 20 minutos. El aclaramiento del ICG se determina, a través, de una muestra sanguínea o por densitometría pulsátil usando un sensor óptico que se coloca en el dedo [82–84].

Los resultados se expresan como la tasa de eliminación plasmática, tasa constante de eliminación, o porcentaje retenido de ICG a los 15 minutos de su administración (ICG15), siendo esta última la más usada.

Sin embargo, también presenta algunas limitaciones que deben ser tomadas en cuenta a la hora de interpretar sus resultados, entre ellos está que el aclaramiento del ICG se puede ver afectado en casos de hiperbilirrubinemia o en estados de inestabilidad hemodinámica [78].

1.5.6.2 *Scintigrafía hepatobiliar*

Procedimiento de medicina nuclear que utiliza radiotrazadores capaces de unirse a la albúmina, llegar al hígado y ser excretado en el sistema biliar. Permittiéndonos evaluar el sistema biliar y, de forma indirecta, el hígado [85].

Los análogos del ácido iminodiacético (IDA) son actualmente los radiotrazadores más usados con esta técnica, resaltando sobre todo el uso de la mebrofenina, debido a su alta especificidad por los hepatocitos [86].

Todos los análogos del IDA se unen a la albúmina y son transportados al hígado para posteriormente, disociarse en el espacio perisinusoidal, de donde son absorbidos por los hepatocitos y posteriormente eliminados en la bilis. Esto ocurre sin que sufran ningún proceso de biotransformación, teniendo una función similar a la del ICG [87,88].

Después de la inyección de preparado de ^{99m}Tc -mebrofenina, se realiza una scintigrafía dinámica a través de una cámara gamma. Aquí se calculan determinadas regiones alrededor del corazón, hígado y del campo total de visión, y a partir de las mediciones realizadas en dichas regiones, se generan curvas que hacen posible calcular el radio de absorción de la mebrofenina [81]. Consecuentemente, se puede realizar un SPECT-CT mientras el trazador este acumulado en el hígado, lo que nos provee información cuantitativa de la función hepática por segmentos [89].

La principal limitante de esta técnica es la dosis de radiación que se usa y su accesibilidad.

1.5.6.3 *Ecografía intraoperatoria con y sin contraste*

La ecografía intraoperatoria (USI) se usa ampliamente en cirugía hepática, desde 1986 [90], mostrando ser un procedimiento con alta sensibilidad y especificidad para detectar lesiones hepáticas adicionales. Su uso se hace indispensable como guía y para tomar decisiones importantes durante la cirugía de las MHCR [91]. Hallazgos de la USI, han modificado el procedimiento quirúrgico planificado preoperatoriamente en un 2.7 a 73% de las cirugías por MHCCR [92,93].

La USI nos permite la examinación segmento por segmento del hígado, usando los flujos vasculares y las estructuras adyacentes como referencias, permitiendo determinar de forma detallada la proximidad y el grado de invasión con respecto a las estructuras biliares y vasculares, así como el máximo tamaño de la metástasis[94].

La USI-con contraste fue desarrollada para aumentar la sensibilidad de la USI y permitir una mayor caracterización de las lesiones hepáticas. Se administran uno o dos bolos intravenosos de contraste, y acto seguido se realiza la exploración, centrándose en 3 fases importantes: fase arterial (30 segundos iniciales), fase porto-venosa (desde los 30 segundos hasta los 2 minutos) y fase parenquimatosa retardada (1-5 minutos) [95].

Gracias a la USI y USI-con contraste, se puede llegar a identificar al menos una lesión adicional, que no fue vista durante las imágenes preoperatorias, en el 33 - 42% de los casos [96–98]. Estudios recientes muestran que los beneficios de su alta sensibilidad, en cuanto a detección de MH, es persistente a pesar del avance tecnológico de la radiología. No sólo permite la identificación de metástasis adicionales, sino también la caracterización de la lesión, permitiendo disminuir el número de lesiones residuales especialmente cuando los nódulos se encuentran en el lóbulo hepático izquierdo y/o cuando los pacientes han recibido quimioterapia antes de la cirugía [91,94].

Actualmente las guías internacionales recomiendan el uso de la USI-con contraste durante todas las cirugías por MH.

1.5.7 METÁSTASIS HEPÁTICAS Y LA LAPAROSCOPIA

Gagner *et al.* realizaron la primera resección hepática laparoscópica por patología benigna en 1992. En 1993, Azagra y Talamini reportaron la primera resección hepática anatómica, una segmentectomía lateral izquierda para un adenoma hepático sintomático. En el mismo año, Wayand y Woisetchläger realizaban la primera resección laparoscópica de una MHCR [99].

Desde entonces la cirugía laparoscópica para MHCR ha ido en auge, sobre todo en centros especializados con gran volumen de pacientes, mostrando mejores resultados comparado con la técnica abierta.

En general, la laparoscopia en las resecciones hepáticas se asocia con una menor pérdida de sangre, debido al efecto de taponamiento que produce el neumoperitoneo, menor estancia hospitalaria y menor requerimiento de opiáceos. Los resultados oncológicos, sobre todo márgenes R0, son similares entre la técnica abierta y la mínimamente invasiva [41].

Adicionalmente, los pacientes operados por laparoscopia, pueden iniciar de forma más temprana la quimioterapia adyuvante comparado con los pacientes operados por técnica abierta [100].

El ensayo clínico OSLO-COMET, aleatorizó 280 pacientes con MHCR para laparoscopia o cirugía abierta con resecciones económicas, mostrando una reducción estadísticamente significativa en las complicaciones postquirúrgicas (19% en laparoscopia vs 31% en abierta, $p=0,02$) con tasas similares de tiempo quirúrgico, pérdida sanguínea, y estado de márgenes quirúrgicos [101].

Los estudios también demuestran una SLE similar tanto para hepatectomías laparoscópicas y abiertas; sin embargo, presentan mejor SG los pacientes tratados por cirugía laparoscópica comparados con aquellos que recibieron cirugía abierta en caso de márgenes afectados [102].

La limitación más importante con respecto a la laparoscopia tiene que ver con la experiencia del cirujano. Mientras que las resecciones hepática izquierdas y anteriores pueden ser realizadas por cirujanos con experiencia baja-intermedia, las resecciones posteriores, especialmente las derechas superiores, precisan de un alto nivel de experiencia [103].

Actualmente, podemos encontrar en la literatura, más de 10.000 resecciones hepáticas laparoscópicas publicadas, lo que denota la amplia aceptación y seguridad en la realización de ésta técnica [99].

1.5.8 METÁSTASIS HEPÁTICAS Y LA CIRUGÍA ROBÓTICA

En las últimas dos décadas ha habido una implementación dramática en las técnicas de cirugía mínimamente invasiva para los distintos tipos de neoplasias abdominales [104]. La cirugía robótica se ha concebido para mejorar algunas de las limitaciones técnicas de la laparoscópica convencional [105]. En cuanto a la cirugía hepática, los beneficios que se consiguen con el robot, se han visto en el manejo de casos complejos como lesiones iatrogénicas de la vía biliar, reconstrucción bilio-enterica, disección hepatocaval o disecciones complejas en localizaciones de difícil acceso [106,107].

Los estudios también demuestran, que la cirugía robótica es una opción efectiva para la resección de MHCR con resultados oncológicos igual de satisfactorios que en la cirugía laparoscópica y abierta [104,108–110]. Los resultados anatomo-patológicos muestran un porcentaje adecuado de resecciones con márgenes negativos (R0) en el 92% de los casos. La estimación a 3 años de SLE y SG se sitúa en 41.9% y 66% respectivamente [109,111,112].

Se ha visto un aumento significativo en la realización de hepatectomías mayores en los grupos donde se realizó cirugía robótica, comparada con la laparoscopia. Esto se debería a que el robot permite disecciones difíciles con facilidad en las suturas, especialmente en campos quirúrgicos aislados donde la laparoscopia no permite llegar. Incluso, podría ser más versátil en el manejo de posibles complicaciones intraoperatorias, como el sangrado masivo de la cava [113–115].

Son justamente los casos más difíciles, en los que la cirugía robótica tendría su papel más importante. Sin embargo, más ensayos clínicos son necesarios para determinar si la cirugía robótica se convertirá en la técnica estándar de la cirugía hepática mínimamente invasiva.

1.5.9 COMPLICACIONES TRAS LA CIRUGÍA HEPÁTICA

La cirugía hepática ha evolucionado ampliamente en las últimas décadas, disminuyendo de forma importante su mortalidad (>5%). Sin embargo, aún mantiene tasas de morbilidad relativamente altas (15-40%) [116].

1.5.9.1. Hemorragia posthepatectomía

Inicialmente, se reportó la hemorragia como el 20% de las causas de muerte en pacientes sometidos a resecciones hepáticas. Actualmente, se reporta una incidencia de hemorragia postoperatoria del 0,6- 0,8% [117].

Para definir la hemorragia posthepatectomía, se debe cumplir cualquiera de los siguientes criterios (definido por el *International Study Group of Liver Surgery*, ISGLS):

- Caída de la hemoglobina >3g/dL sobre la línea-base establecida postquirúrgicamente.
- Cualquier transfusión postquirúrgica por pérdida de hemoglobina durante una reintervención para controlar el sangrado (Embolización o Relaparotomía)
- Evidencia de sangrado, como pérdida sanguínea por un drenaje o hemorragia activa demostrada en estudios de imagen [118].

Gracias a las mejoras en estudios de imagen, técnica quirúrgica y manejo perioperatorio, la necesidad de transfusión sanguínea ha disminuido.

Varios estudios han demostrado la asociación de la transfusión posquirúrgica con una disminución de la supervivencia a largo tiempo, en pacientes con enfermedades

malignas; y también se ha visto una mayor incidencia en la recurrencia de tumoraciones hepática, incluyendo tumores primarios y secundarios. Se ha sugerido de la misma forma, alteraciones en la respuesta inmune que producen un crecimiento tumoral, después de las transfusiones sanguíneas [116].

Para evitar esta complicación, se precisa de una monitorización hemodinámica continua para detectar hipotensión y taquicardia, corrección de la coagulopatía y transfusiones sanguíneas adecuadas [117].

1.5.9.1 Fuga biliar

Complicación que representa del 2,6% al 33% de la morbilidad asociada a las resecciones hepáticas. Mientras que la tasa de transfusiones ha disminuido en los últimos años, la incidencia de fuga biliar se mantiene en ascenso, siendo en sus inicios de 3,7% y llegando actualmente hasta el 5,9%, según se reportan en los estudios [119]. A pesar de los avances en las técnicas quirúrgicas, la fuga biliar continúa siendo una complicación postquirúrgica significativa.

La definición para fuga biliar fue estandarizada por el ISGLS, y se define como 3 veces el valor de la bilirrubina sérica en el drenaje, o la necesidad de radiología intervencionista o quirúrgica de una colección biliar o de una peritonitis biliar [120].

Esta complicación prolonga la hospitalización (hasta en 12 días), la necesidad de estudios de imagen adicional y un aumento en las reintervenciones. Se asocia a sepsis intraabdominal, con una mortalidad del hasta el 50% [117].

Dentro de los factores de riesgo reconocidos asociados a la aparición de esta complicación se encuentran: maniobra de Pringle mayor a 20 minutos, transfusiones mayores a 600 ml, efusión pleural y hepatectomía extendida [121]. Muchas estrategias de resección se han probado para disminuir la incidencia de fuga biliar (técnica *clamp-crushing*, grapados, CUSA, disector-sellante de radiofrecuencia, bisturí harmónicos y los sistemas de sellado vascular); sin embargo, ninguna de ellas ha demostrado ser eficaz al cien por ciento. Actualmente los estudios se enfocan en técnicas que permitan reconocer la fuga biliar intraoperatoriamente, como la colangiografía intraoperatoria con ICG [122].

El manejo de esta complicación, suele ser conservadora dentro de lo posible, ya que un alto porcentaje de ellas se cura de forma espontánea (70%), solo con un drenaje apropiado [123]. Mientras que, en los pacientes que no curen espontáneamente, la

colangiopancreatografía endoscópica retrograda (CPRE) permite reducir el flujo de la fuga biliar haciendo más fácil su manejo y curación. La reintervención quirúrgica en estos casos está asociado a altas tasas de mortalidad, debido a la respuesta inflamatoria aumentada y a las adherencias importantes que se generan en estos pacientes [117].

1.5.9.2 *Fallo hepático post-hepatectomía*

En la literatura reciente, la incidencia de fallo hepático post-hepatectomía (FHPH), es menor al 10%, debido a las mejoras en la evaluación preoperatoria y el manejo postoperatorio [124]. Sin embargo, todavía resulta ser un factor importante en la tasa de mortalidad post-hepatectomía, alcanzando entre el 18-75% de las muertes en algunas series y hasta el 60-100% en otras [125,126].

FHPH se define como el deterioro de una o más de las funciones de síntesis, excreción o detoxificación del hígado, incluyendo hiperbilirrubinemia, hipoalbuminemia, tiempo prolongado de protrombina o del INR, lactato sérico elevado y encefalopatía durante o después del día 5 postquirúrgico (ISGLS 2011) [120].

Entre los factores quirúrgicos y postquirúrgicos que afectan sobre la tasa de FHPH, se encuentran:

- ***Factores relacionados al paciente y su enfermedad***

La edad y el sexo se han ligado tradicionalmente como factores potenciales de FHPH, sin embargo, los estudios publicados muestran resultados contradictorios. Muchos estudios no han logrado demostrar diferencias significativas en pacientes mayores correctamente seleccionados, mientras que otros han reportado un aumento en la tasa de insuficiencia hepática en mayores de 65 años, especialmente en aquellos con amplias resecciones. De igual forma el sexo masculino, se ha reportado como un factor de riesgo no modificable, aumentando las tasas de FHPH, hasta el doble de las veces [127].

En cuanto a la enfermedad propia del paciente, la tasa de mortalidad por FHPH es mayor en hepatectomías por HCC y colangiocarcinoma comparada con las resecciones por MHCCR (5-15% vs 0,9-5%) [128,129]. En los pacientes con resecciones por MHCCR, el principal factor de daño hepático es el tratamiento quimioterapéutico. Pacientes previamente irreseccables se convierten en reseccables, pero a expensas de hígados con esteatosis, esteatohepatitis y compromiso sinusoidal como resultado de meses de quimioterapia neoadyuvante (QTN). La morbilidad postoperatoria esta

correlacionada directamente con el número de sesiones de QT recibidos preoperatoriamente [130].

- **Factores intra y post-quirúrgicos.**

Extensión de la resección: Las hepatectomías mayores están asociadas con altas tasas de infección (órgano, infecciones superficiales de la piel, neumonía, sepsis, shock séptico), insuficiencia pulmonar, renal y complicaciones hematológicas. Es importante recordar que se debe preservar el 20-25% del RHF en pacientes sanos y por lo menos el 40% en pacientes cirróticos [117].

Tiempo de clampaje: La habilidad del hígado para tolerar los ciclos de isquemia/reperfusión a través de la maniobra de Pringle (interrupción del flujo sanguíneo a nivel de la arteria hepática y vena porta para el control del sangrado durante la cirugía), pueden reducir la función hepática postquirúrgica. Varios estudios pugnan por si la mejor técnica es el clampaje intermitente (10 minutos de isquemia seguida por 10 minutos de reperfusión) o el clampaje continuo. El clampaje intermitente ha demostrado mejorar la función hepática, mientras que el clampaje continuo está asociado a menor pérdida sanguínea y a la disminución del tiempo de transección [131]. Actualmente, con las nuevas técnicas quirúrgicas se promulga por un clampaje selectivo, para mantener el aporte sanguíneo arterial en el RHF, mientras dure la oclusión portal. Esto ha demostrado reducir el daño hepático y favorecer la recuperación de la función hepática postquirúrgica comparado con la maniobra de Pringle tradicional [132,133].

Para prevenir esta temida complicación es importante optimizar al paciente considerando la duración de la QT preoperatoria, adecuando en RHF mediante la embolización portal si es necesario, limitando el tiempo operatorio con técnicas quirúrgicas óptimas y con un buen control de la pérdida sanguínea [117].

1.6 ESCENARIOS CLÍNICOS POSIBLES

1.6.1 TRATAMIENTO DE LAS METÁSTASIS HEPÁTICAS SINCRÓNICAS

Aproximadamente 1 de cada 6 pacientes con CCR tienen una MH en el momento de su diagnóstico [134]. Las guías clínicas y consensos de expertos recomiendan quimioterapia neoadyuvante en pacientes con enfermedad sincrónica, al menos que la

resección en ambos sitios se considere factible [37,135]. No obstante, un análisis del *Liver Met Survey International Registry* mostró que la terapia neoadyuvante para las metástasis sincrónicas no mejoraba la supervivencia (SG a los 5 años de 42% en cirugía precedida de QT vs 47% en pacientes operados directamente) [136].

El abordaje convencional incluye resección del tumor primario seguido de la resección hepática, junto a quimioterapia entre las dos cirugías. Esto permite evitar las potenciales complicaciones quirúrgicas del tumor primario, pero conlleva un riesgo significativo de progresión de las MH, comprometiendo su resecabilidad [134].

Los otros dos abordajes son: la resección simultánea del CCR y del tumor primario, y la resección del hígado antes del tumor primario (*liver-first*).

1.6.1.1 *Resección hepática primero (Liver-first)*

Liver first o también conocida como estrategia invertida, fue descrita por primera vez por Mentha *et al.* en el 2008. Consiste en tratamiento sistémico de QT (en caso de tumor de recto + RD), previo a la resección de las metástasis hepáticas, seguido de más QT y/o de la resección del tumor primario directamente [137].

Este tratamiento está indicado para pacientes con CCR asintomático en estadio avanzado (enfermedad metastásica hepática avanzada), que van a necesitar tratamiento neoadyuvante con quimio-radioterapia [138]. Dada la necesidad de esperar un tiempo antes de poder operar el recto después de la radioterapia, esta terapia busca aprovechar ese intervalo de tiempo para realizar la resección quirúrgica de la MH y posteriormente la resección del tumor primario. Permitiendo un hígado “limpio” de enfermedad antes del tratamiento quimioterapéutico del colon, minimizando el riesgo de toxicidad hepática [139].

Otro objetivo de este tipo de tratamiento, se basa en que las MHCR están consideradas como la primera causa de muerte, por lo tanto al abordar en primer lugar el hígado se elimina la potencial causa de muerte, sin correr el riesgo de su crecimiento más allá del tamaño óptimo de resecabilidad [140].

Defensores del *liver first* citan tasas muy bajas de complicaciones relacionadas con la quimioterapia del tumor primario (10-20%), y tasas de supervivencia comparables con enfoques de cirugías secuenciales, además de la posibilidad de preservación del

órgano, como es el caso del cáncer rectal con respuesta clínica completa después de la QT y/o quimiorradiación [140,141].

1.6.1.2 Resección hepática y cólica sincrónica

Teóricamente, la resección sincrónica permite una resección completa de toda la enfermedad en un solo acto quirúrgico, disminuyendo la estancia hospitalaria y los altos costes, con tasas aceptables de morbilidad en pacientes seleccionados [142].

Sin embargo, continúa siendo un tema controvertido, y al día de hoy no existen estudios aleatorizados en el abordaje quirúrgico de la enfermedad sincrónica. La decisión de la cirugía sincrónica de colon-hígado, debe tomarse de forma individualizada dependiendo del *status* tumoral de cada paciente.

Este abordaje se debe reservar para pacientes con CCR jóvenes de fácil resección con MH pequeñas, localizadas periféricamente o confinada a un sólo lóbulo, si el volumen de la hepatectomía es menor del 50% o si se sospecha de nódulos linfáticos periportales, intra-abdominales u otras metástasis que se puedan reseccionar completamente, también se recomienda realizar cirugía sincrónica [143].

Inicialmente la cirugía sincrónica se asoció a una morbilidad elevada que incluía infección hepática y complicaciones de la anastomosis. Con los avances técnicos tanto quirúrgicos como en cuidados anestésicos, los resultados de la cirugía combinada han mejorado, obteniendo tasas de morbimortalidad comparable o incluso mejores que la cirugía en dos tiempos [144,145].

1.6.2 METÁSTASIS HEPÁTICAS Y ENFERMEDAD EXTRAHEPÁTICA

La presencia de enfermedad extrahepática (EEH) limitada, catalogada por Albeit como un factor de mal pronóstico, no necesariamente contraindica la cirugía hepática, el prerrequisito es que toda la enfermedad incluyendo el CCR, las MH y la EEH sean completamente resecables o controlables. La resección de las MHCR junto a EEH concurrente aumenta la SG a los 5 años de forma significativa del 0% al 28%, con una media de supervivencia de 31 meses [37,42,146].

1.6.2.1 Metástasis hepáticas y pulmonares

El pulmón es el sitio de metástasis extraabdominal más común y el segundo sitio de metástasis colorrectal de forma general [147]. Las metástasis pulmonares (MP) únicas son raras, presentándose en 1,7-7,2% de los casos, y son más comunes en pacientes con cáncer rectal. La cirugía es el único tratamiento curativo para pacientes con MP de origen colorrectal [148,149].

En la mayoría de los casos las MP ocurren de forma sincrónica con las metástasis hepáticas. Se considera enfermedad metastásica simultánea hepática y pulmonar si ambas metástasis han sido diagnosticadas con al menos 3 meses de diferencia [150].

Las resecciones pulmonares para MP deben ser las más económicas posibles debido a que el tejido pulmonar no se regenera, como en el caso del hepático, después de cada resección [149].

En pacientes seleccionados la resección de la MP única o de forma sincrónica con el hígado, ha mostrado resultados óptimos con mayor tiempo de supervivencia. La resección de estas metástasis muestra una SG del 32% hasta 61% a los 5 años [151].

En pacientes con metástasis sincrónicas que han recibido solo quimioterapia o solo la resección de la MH tuvieron una SG peor comparada con aquellos pacientes que tuvieron resección de ambas metástasis (1,6% vs 13,1% vs 56,9% respectivamente, $p < 0,01$) [152].

1.6.2.2 Metástasis hepáticas y carcinomatosis peritoneal

La diseminación del cáncer sobre la superficie peritoneal, conocida como carcinomatosis, se considera un factor de mal pronóstico sobre la supervivencia en pacientes con CCR [153,154]. La verdadera incidencia de carcinomatosis en estos pacientes no es conocida ya que los métodos de imagen actuales no son capaces de detectar pequeños depósitos peritoneales.

Cifras basadas en un estudio en donde se realizó autopsia a todos los pacientes que murieron con CCR durante diez años, determinó que la incidencia de carcinomatosis peritoneal fue del 25%, de éstos el 30% tenía metástasis limitada a la cavidad peritoneal y el resto tenía algún otro órgano adicional afecto [153].

Para estos pacientes, la cirugía de citorreducción y quimioterapia intraperitoneal hipertérmica realizada por un equipo altamente experimentado podrían mejorar tanto la SLE como la SG, siempre y cuando sean pacientes debidamente seleccionados con un índice de carcinomatosis peritoneal (*Carcinomatosis peritoneal index*, PCI) bajo (<12), si se logra completar una cirugía *debulking* [37,155].

1.7 ALTERNATIVAS NO QUIRÚRGICAS

TRATAMIENTO LOCAL

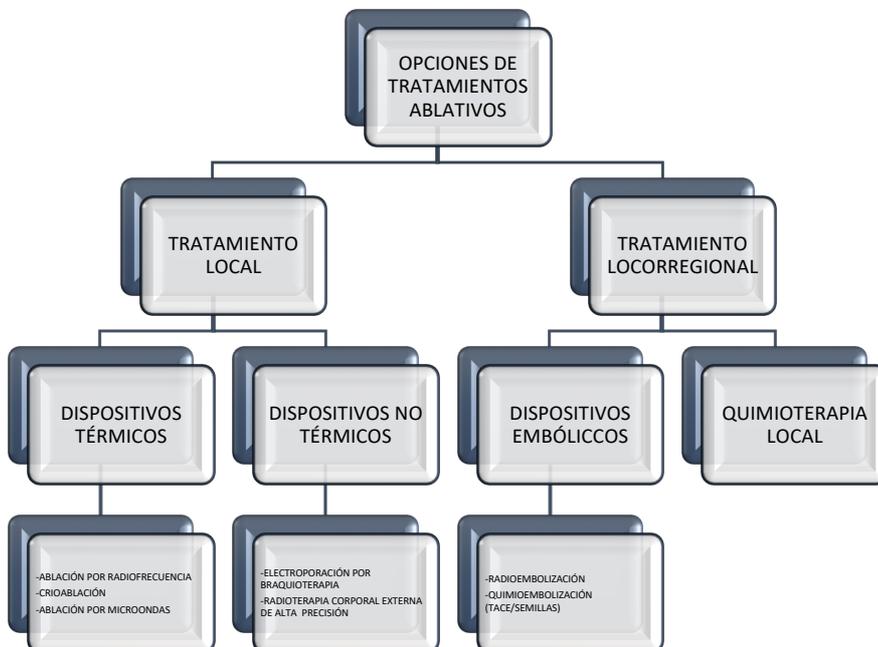


Figura 3. ALGORITMO DE LAS OPCIONES DE TRATAMIENTO ABLATIVO [37].

1.7.1 DISPOSITIVOS TÉRMICOS

Estudios aleatorizados prospectivos demuestran que las terapias ablativas como control local del tumor pueden mejorar la SG en pacientes con MHCCR irresecables, comparado con la quimioterapia paliativa sola, por lo que hoy por hoy son considerados como una herramienta muy importante en el manejo de estos pacientes [156].

Las indicaciones para el uso de estas técnicas son:

1. Lesiones hepáticas irresecables, menor a 8 en cantidad, con una ocupación menor al 20% del volumen hepático y con la lesión más grande menor a 4 cm;
2. En combinación con hepatectomía para aumentar la resecabilidad del paciente;
3. En pacientes con comorbilidades médicas significativas o con mal estado funcional que impidan la cirugía;
4. En lesiones solitarias pequeñas (<3cm) que, de otra manera, necesitarían una resección hepática mayor;
5. Preferencia del paciente.

Siempre se deberán discutir los casos y la indicación de este tratamiento en un equipo multidisciplinar. Las contraindicaciones para la realización de estas técnicas son:

1. Coagulopatía incorregible.
2. Contraindicación para anestesia general para un procedimiento laparoscópico o abierto.
3. Enfermedad hepática metastásica difusa.
4. Localización tumoral muy cerca del hilio hepático o de los conductos hepáticos derecho/izquierdo.
5. Dilatación biliar.
6. Enfermedad hepática intratable.

Estas técnicas se pueden aplicar tanto en cirugía abierta, laparoscópica o percutánea. En la técnica abierta normalmente se hace concomitantemente con una resección hepática. Una de las principales ventajas es el estadiaje óptimo que se puede realizar detectando lesiones hepáticas ocultas o enfermedad peritoneal, con una mejor movilización del hígado [157].

En cuanto a la vía percutánea, es la opción menos invasiva y que se puede realizar sin anestesia general. Sin embargo, tiene varias limitaciones como ser una de las vías con mayor tasa de recurrencia en el sitio de ablación comparada con la vía abierta y laparoscópica, menor probabilidad de un buen estadiaje del tumor y limitaciones en tratar lesiones superficiales que estén muy próximas a otros órganos [158–160].

La vía laparoscópica tiene los beneficios de la vía abierta y percutánea juntos; sin embargo, requiere de anestesia general y de la experiencia en el manejo laparoscópico y de ecografía laparoscópica. Al igual que la vía abierta, con la laparoscopia se puede

estadiar mejor lesiones peritoneales o hepática ocultas, pero además permite tratar múltiples lesiones hepáticas con un mínimo riesgo de afectar a órganos adyacentes [161,162].

1.7.1.1 Ablación por radiofrecuencia (RFA)

Se trata de una terapia que aplica corriente alterna a través de un circuito cerrado que causa calor en los tejidos como resultado de la agitación iónica. El objetivo es alcanzar temperaturas desde 55°C hasta 100°C, que permitan la desnaturalización proteica y la carbonización y vaporización limitada de los tejidos, que reducen la energía eléctrica y la conductividad. El sistema está formado por un generador, una sonda metálica que se inserta dentro del parénquima hepático, y almohadillas de contacto a tierra [163].

Una de sus principales limitantes es el efecto “*heat-sink*” o disipador térmico, que consiste en el enfriamiento producido por el flujo sanguíneo de los vasos cercanos impidiendo una ablación completa, por lo que está contraindicado en lesiones cercanas (<3mm) a grandes vasos. La RFA produce la ablación de una zona de hasta 5cm con una sola sonda, pero puede tardar hasta 30 minutos [164,165].

A pesar de los múltiples estudios publicados con resultados que aumentan la supervivencia en pacientes con metástasis irresecables (de 8-53 meses) [166], el principal dato a tener en cuenta con este tratamiento, es la tasa de recurrencias en el sitio de la ablación (RSA), que se sitúa entre el 20-40% [167–169].

No obstante, la RFA se ha establecido como un tratamiento eficaz, reproducible y con baja tasa de complicaciones destacando, sobre todo, su accesibilidad.

1.7.1.2 Ablación por microondas (MWA)

La ablación por microondas (MWA) funciona a través de una antena que excita los dipolos del agua del tejido circundante alineándolos en un campo de energía alterna, este campo electromagnético genera una destrucción por calor homogéneo causando necrosis por coagulación del tejido tumoral [163,170].

El sistema incluye un generador de ondas electromagnéticas programable, un sistema de distribución de poder y una antena, no requiere de almohadillas de tierra, puede

llegar a emitir microondas con frecuencias de entre 900 a 2500 MHz. El tamaño de la zona de ablación puede ajustarse según la potencia y el tiempo; sin embargo, el tiempo de ablación suele ser siempre menor a los 10 minutos [171].

Los estudios publicados hasta ahora, muestran una tasa de supervivencia del 58%, pero resalta la tasa de recurrencia (cerca del 33%) para tumores mayores a 3 cm [172]. En comparación con RFA, la MWA ha demostrado ser más efectiva en lesiones perivasculares, debido a que ésta no depende de la conducción del calor.

La MWA se debe considerar como la técnica de elección para pacientes seleccionados, cuando el tumor en ≥ 3 cm de diámetro o en caso de estar cerca de grandes vasos independiente de su tamaño [173].

1.7.1.3 Crioablación

La crioablación se basa en el efecto de Joule-Thomson, que determina que un gas real cambiará su temperatura según cambie su presión. En el caso del argón y el nitrógeno, el resultado será su enfriamiento. El tratamiento consiste en una congelación rápida de la matriz extracelular causando un estado de hiperosmolaridad. Esto producirá la salida del agua de la célula, seguida de un descongelamiento que provocará a su vez, la entrada nuevamente de agua a la célula causando su ruptura. El mecanismo se complementa con el daño microvascular, que causan los cristales de hielo formados en los vasos causando isquemia.

Se realiza introduciendo una crisonda metálica congelada en la lesión hepática bajo guía radiográfica, produciendo una esfera de hielo rodeando cada metástasis [174].

Los principales inconvenientes registrados son el crioshock, o la capacidad de producir grietas en el hígado que conduzcan a su ruptura [175].

Los resultados de esta técnica hablan de una tasa de recurrencia a 3 años del 21.6% con una media de SG de algo más de 2 años en pacientes con MHCR [174].

El uso de la crioterapia, sin embargo, se ha visto disminuido por el avance tecnológico en las técnicas de RFA y de MWA [34]

1.7.2 DISPOSITIVOS NO TÉRMICOS

1.7.2.1 Electroporación irreversible

La electroporación irreversible (IRE) es una técnica no térmica de ablación de tejidos que permite la destrucción celular por medio de una serie de pulsos eléctricos cortos y de alto voltaje, que causan la formación de nanoporos en la membrana celular con la consecuente apoptosis y muerte celular. La ausencia de un efecto térmico hace que pueda ser efectiva en la ablación de tumores en las cercanías de vasos sanguíneos principales, estructuras nerviosas y, en el caso del hígado, cerca de los conductos biliares [176].

La indicación máxima en cuanto a MH, son tumores cercanos a conductos biliares y a grandes vasos no susceptibles de terapias ablativas. No obstante, más estudios hacen falta para definir la seguridad de esta técnica, ya que hasta ahora se han publicado estudios con tasas de complicaciones cercanas al 16%, sobre todo estenosis biliar o portal, trombosis y siembra tumoral en el trayecto de la aguja [177–180].

1.7.2.2 Radioterapia estereotáctica de alta precisión

Es una modalidad de radioterapia externa que utiliza un sistema de coordenadas tridimensionales independientes del paciente, para la localización precisa del tumor. Los haces de irradiación que se emiten son altamente conformados, precisos y convergentes sobre la lesión lo que hace posible la administración de dosis muy altas de radioterapia sin incrementar la irradiación a los órganos o estructuras sanas adyacentes. Gracias al avance en escalada de dosis respecto a la tolerancia del hígado, esta técnica es una opción más, dentro de los tratamientos no quirúrgicos para la MHCR [181].

También se ha visto que esta técnica induce mayor efecto radiobiológico que con la radiación convencional, ya que activa la muerte de células tumorales por vía directa (efectos de la radiación sobre la célula) e indirecta, a través, del daño vascular y estimulando la inmunidad antitumoral, sobre todo en dosis mayor a 10 Gy [182].

Los resultados que se conocen hasta ahora provienen de series uniinstitucionales con pocos pacientes, en donde se ha logrado un control local de las lesiones, a los 18 meses, en torno al 70-90%, con una mediana de supervivencia de 12-14 meses [183].

Aún quedan muchas interrogantes por dilucidar como los criterios de selección en pacientes con MHCR, la intensidad y restricción dosis-volumen de la radioterapia

estereotáctica, el manejo inmunoterapéutico óptimo, la secuencia que se debe seguir según la inmunoterapia aplicada, entre otras, que precisan de mayor evidencia clínica [182].

TRATAMIENTO LOCOREGIONAL

1.7.3 DISPOSITIVOS EMBOLIZANTES

1.7.3.1 Radioembolización

La radioembolización es usada para liberar de forma localizada radioterapia (radioterapia interna selectiva). Típicamente se trata de la liberación de yttrium-90, vinculada a cualquier partícula de resina, en la arteria hepática [37].

Esta técnica ha demostrado demorar el tiempo de progresión tumoral en el hígado, según estudios aleatorizados en fase III [184]. Actualmente se considera, que podría ser beneficiosa para pacientes con MH potencialmente resecables, pero con RHF insuficiente [37].

1.7.3.2 Quimioembolización (TACE)

EL TACE es un procedimiento mínimamente invasivo, que consiste en la colocación de un catéter transarterial radio-guiado, que se usa para tratamiento de las MHCCR, a través de la aplicación de agentes embolizantes y drogas citotóxicas. Combinando así los efectos de quimiotoxicidad y de isquemia. El uso de agentes embolizantes antes y/o después de la aplicación transarterial del agente citotóxico resulta en la reducción del flujo arterial, lo que conlleva a la disminución del metabolismo del agente quimioterapéutico y de la perfusión tumoral [185].

Aunque esta técnica se ha usado ampliamente en el manejo del hepatocarcinoma, no está aún recomendada como tratamiento estándar para MHCCR. Sin embargo, nueva evidencia ha determinado su efectividad cuando se usa de forma repetitiva en pacientes con alguna MH que, no ha podido ser resecada quirúrgicamente, o en donde, han fallado los tratamientos ablativos [186,187].

1.7.4 QUIMIOTERAPIA LOCAL

1.7.4.1 Infusión arterial hepática

Basado en el concepto de que las metástasis hepáticas obtienen su soporte vascular directamente de la arteria hepática, la infusión arterial hepática (HAI) fue desarrollada para proporcionar una quimioterapia directa sobre la MH a través de una bomba de infusión colocada dentro de la arteria hepática de forma quirúrgica [34]

Los estudios demuestran resultados oncológicos excelentes sobre todo si se combina con una terapia sistémica, pero como desventajas remarcan la falta de impacto sobre la SG y la alta tasa de fallos técnicos (disección y trombosis de la arteria hepática, oclusión del catéter y fallo de la bomba, así como infecciones) [186].

1.8 QUIMIOTERAPIA SISTÉMICA

El advenimiento de los regímenes quimioterápicos modernos con la combinación de agentes biológicos ha logrado grandes progresos en la supervivencia de los pacientes con MH. De tal forma que pueden llegar a aumentar la supervivencia media entre 12 y 30 meses en todos los pacientes con MH [188].

El antimetabolito 5-fluoracilo (5FU) ha sido considerado como la columna vertebral del tratamiento para el CCRm durante muchos años, junto a la incorporación del leucovorin (LV) en los años 90. La combinación de 5FU/LV con oxaliplatino o irinotecan (FOLFOX o FOLFIRI) en las últimas dos décadas, ha mejorado notablemente la media de supervivencia, pasando de 10-14 meses a 16-23 meses para estos pacientes [189,190]. En el 2004, aparecieron las terapias biológicas (bevacizumab, cetuximab y panitumumab), sumándose a las opciones quimioterapéuticas para el CCRm, mejorando notablemente los resultados [191].

Las guías de la Sociedad Europea de Oncología Médica, recomiendan como primera-línea de quimioterapia a las fluoropirimidinas en varios esquemas y combinaciones, por lo que FOLFOX y FOLFIRI son consideradas actualmente, el tratamiento quimioterapéutico de elección para las MHCCR [192].

Actualmente, la terapia sistémica en el CCRm tiene un papel bien establecido debido a su clara efectividad, y se emplea en un amplio espectro de escenarios del CCRm ([Figura 4](#)):

- A. En pacientes con MH resecables,

- B. En pacientes con enfermedad irresecable pero con altas posibilidades de hacer su enfermedad resecable, y
- C. En pacientes con enfermedad irresecable definitivamente [34,193]

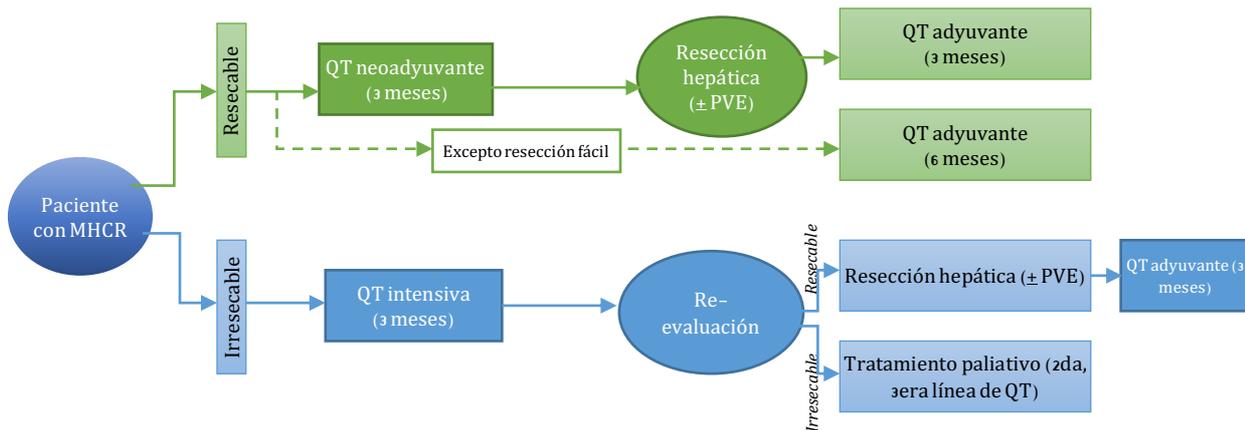


Figura 4. TRATAMIENTO DE LAS METÁSTASIS HEPÁTICAS DE CÁNCER COLORRECTAL SEGÚN SU RESECABILIDAD [194].

1.8.1 QUIMIOTERAPIA EN METÁSTASIS HEPÁTICAS COLORRECTALES RESECABLES

En pacientes con MH susceptibles de resección quirúrgica de entrada, la asociación de QT en su tratamiento, en general, es controvertida. En el 2008, un ensayo aleatorizado (EORTC 40983) comparó la quimioterapia preoperatoria con FOLFOX (6 ciclos antes y 6 ciclos después de la cirugía) y cirugía vs cirugía sola para pacientes con MH resecables, los resultados a los 3 años de seguimiento mostraron una mejoría modesta en SLE de 42,4% comparada con 33,2% del grupo de sólo cirugía, con un aumento absoluto del 9,2% a coste de una alta morbilidad perioperatoria (25% vs 16%); esto no se tradujo en un aumento de la SG cuando se completó el seguimiento de 8,5 años [195,196]. Cabe recalcar, que en este estudio sólo se incluyeron pacientes con un máximo de hasta 4 metástasis y la mayoría de ellos sólo tenía 1 metástasis [195].

Sin embargo, esta carencia de efecto sobre la SG, también ha sido demostrado en un número importante de estudios de cohortes retrospectivas, que concluyen que añadir QT neoadyuvante a pacientes con MH claramente resecables, podría no tener beneficio alguno [197,198].

Se deberán evaluar otros factores a parte de la resecabilidad, a la hora de recomendar o no neoadyuvancia, tales como presencia de metástasis > 5cm, si la enfermedad es bilobar, si existen más de 4 lesiones, marcadores tumorales y estado del tumor primario [9,199]. De la misma forma se debe tomar en cuenta la posibilidad de progresión de la enfermedad durante la QT (5-7%) y el daño hepático asociado a la quimioterapia (*Chemotherapy associated liver injury, CALI*) [200].

Se ha visto que hasta el 20-25% de pacientes que recibieron QTN sufrieron algún tipo de complicación postquirúrgica asociado al daño hepático de la QT; sin embargo, este dato no es significativamente diferente de las complicaciones postquirúrgicas que experimentan pacientes que han recibido cirugía directamente, según otros estudios [201,202].

Dentro de los beneficios teóricos de la QTN está la reducción del tamaño tumoral, disminución de las tasas de recurrencia por la probable destrucción de micro-metástasis y determinar la biología del tumor, a través, de su respuesta a la QT [134].

Varios estudios han demostrado pobres resultados en pacientes que experimentaron progresión de la enfermedad mientras recibían QT, con una SG a los 5 años del 8% comparado con el 37% en pacientes que sí respondieron a la QT [203]. Por lo tanto, se puede considerar que una respuesta pobre a la neoadyuvancia permite identificar a pacientes con biología tumoral agresiva y con menos posibilidades de beneficiarse del tratamiento quirúrgico, y de la QT adyuvante [34].

Basada en toda la evidencia científica disponible, la ESMO recomienda la QT perioperatoria según los criterios técnicos de resección y el pronóstico de cada paciente. La cirugía directa se recomienda para pacientes claramente resecables y con pronóstico favorable, mientras que el uso de FOLFOX o XELOX perioperatorio se considerará cuando la resecabilidad o el pronóstico es dudoso o NO excelente [37,134].

1.8.2 QUIMIOTERAPIA EN METÁSTASIS HEPÁTICAS COLORRECTALES INICIALMENTE IRRESECABLES

La mayoría de pacientes con MHCR tienen enfermedad hepática que inicialmente no es abordable por cirugía, ya sea por la presencia de enfermedad extrahepática, porque el tumor compromete un gran volumen hepático o porque se localiza en estructuras

cruciales [204]. En estos casos la quimioterapia puede ser una herramienta que permita transformar las metástasis irresecables en resecables (*Terapia de Conversión*) [205].

El régimen óptimo para la terapia de conversión todavía no está claramente definido, la doble terapia de FOLFOX o FOLFIRI ha conseguido tasas de conversión de entre el 9 y 33% [206]. Adam *et al.* mostraron que en hasta el 12.5% de pacientes inicialmente diagnosticados como irresecables, se produjo una disminución del tamaño de la MH, permitiendo su resección quirúrgica R0, después de recibir tratamiento QT de XELOX [207].

Comparado con el FOLFOX/FOLFIRI, la triple terapias intensificada de FOLFOXIRI aumento la resección R0 entre un 12 y 36%, la media de SLE de un 6,9 a 9,8 meses y la media de SG desde 16,7 a 22,6 meses [208].

El ensayo clínico II METHEP, comparó varias líneas de QT intensificada para pacientes con alto potencial de resecabilidad o pacientes irresecables. La terapia FOLFIRINOX mostró la mejor tasa de conversión para la resecabilidad (67%), comparada con terapias habituales (43%) [209]. Estas tasas de conversión mejoran cuando se asocia otra droga biológica como bevacizumab o anticuerpos EGFR, cetuximab o panitumumab (conversión del 60-81%) [210].

Con esta evidencia desde el año 2015 se recomendó el uso de QT preoperatoria para pacientes con MH inicialmente irresecables, la QT deberá tener una duración de 6 meses usando los regímenes de FOLFOX, FOLFIRI o FOLFOXIRI combinados con bevacizumab o cetuximab, según sea el caso [135].

A pesar de estas recomendaciones, en la actualidad la indicación quirúrgica y las limitaciones de la terapia de conversión, no están bien establecidas; debido a las diferencias existentes en la definición del criterio inicial de irresecabilidad, la elección de la QT y el período de administración de cada institución.

Por otro lado, también está presente la alta tasa de recidiva que se ha reportado. Sin embargo, siempre que sea posible se deberá intentar una terapia de conversión seguida de una resección curativa, ya que los resultados muestran una supervivencia similar a cuando se realiza resección R0 en pacientes con MH inicialmente irresecables comparado con las MH resecables, que recibieron cirugía directamente.

1.8.3 QUIMIOTERAPIA PARA METÁSTASIS IRRESECABLES DEFINITIVAS

Con la QT sistémica moderna, se ha visto en general, una alta tasa de respuesta tumoral en pacientes con CCRm, permitiendo disminuir el estadio de la enfermedad para hacer posible una resección radical después de la terapia conversiva; sin embargo, queda un grupo de pacientes que no responden o no es posible controlar la enfermedad sólo con la quimioterapia [187].

EL tratamiento de estos pacientes debe enfocarse en un cuidado continuo, con objetivos de tratamiento bien establecidos, como prolongación de la supervivencia, mejoría de los síntomas relacionados con el tumor, detener la progresión de la enfermedad y/o mantener la calidad de vida. Las técnicas ablativas, pueden ser muy útiles en el control de la enfermedad oligometastásica, incluso en paciente con intenciones no-curativas [37].

El tratamiento con quimioterapéutico paliativo de los noventa, basado en fluorouracil-leucovorin proveía una SG de 8-12 meses. En la actualidad, las nuevas terapias basadas en la combinación de capecitabina, oxaliplatino, irinotecan, bevacizumab, cetuximab y patitimumab han producido un gran impacto en la supervivencia y mejoría de tasas de supervivencia de estos pacientes hasta en 30 meses [211].

1.8.4 QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE

La adyuvancia sistémica tiene por objeto disminuir la recurrencia y prolongar la supervivencia después de la resección curativa, así como tratar las metástasis extrahepáticas en caso de que existan [212].

La ESMO sugiere que no existe suficiente evidencia que apoye el uso de QT adyuvante en paciente que fueron sometidos a cirugía directa y, sin embargo, determina que en pacientes con pronóstico desfavorable o que no han recibido ningún tratamiento previo para las MH, se pueden beneficiar de QT adyuvante con FOLFOX o XELOX [37]. Esto se refleja en varios estudios publicados, en donde, no se muestra ningún beneficio significativo con QT adyuvante en cuanto a la SLE y SG, pero si se ve un ligero beneficio en pacientes con muy alto riesgo de recidiva [213].

Actualmente existen varios ensayos clínicos activos, comparando los beneficios de la adyuvancia sistémica con la adyuvancia local por quimioterapia por infusión en la arteria

hepática (*Hepatic artery infusión*, HAI) mostrando de momento leve ventaja (de hasta 2 años, 86% vs 72%; p=0,03) a favor de la adyuvancia por HAI [214,215].

1.8.5 DAÑO HEPÁTICO ASOCIADO A LA QUIMIOTERAPIA PREOPERATORIA EN PACIENTES CON MHCCR

La quimioterapia preoperatoria puede provocar daño hepático (CALI), esta hepatotoxicidad puede aumentar las complicaciones postquirúrgicas y disminuir la función del RHF [216].

- **Esteatosis:** La administración de 5-FU se ha visto asociada a esteatosis hepática junto con enfermedad hepática grasa no alcohólica (*Non-Alcoholic Fatty Liver Diseases*, NAFLD) leve, caracterizada por la acumulación de grasa en los hepatocitos [217]. Con una incidencia del 30-47% [218,219], la esteatosis solo se puede diagnosticar mediante estudio histológico; sin embargo, los estudios de imagen podrían darnos datos sugestivos de esteatosis. No se ha definido claramente el mecanismo que podría explicar el daño hepático del 5FU. Se cree que el 5FU podría dañar la membrana mitocondrial, lo que afectaría la oxidación normal de los ácidos grasos aumentando su reactividad con el oxígeno, esto desencadenaría la acumulación de grasa dentro del hepatocito [220].

La segunda opción, es la teoría del fluor-β-alanina, uno de los catabolitos del 5FU, éste podría disminuir la capacidad del hígado para metabolizar drogas y sustancias incluyendo los ácidos grasos [221]. La esteatosis inducida por el 5FU, en pacientes con MH se traduce en un aumento en los niveles de bilirrubina y en la tasa de infección en el postoperatorio [222,223]. Probablemente el riesgo sea mayor en pacientes con un índice de masa corporal (IMC) elevado y con diabetes [219].

- **Esteatohepatitis:** Se asocia a la QT con irinotecan hasta en el 9,3% de los casos. Produce esteatohepatitis no alcohólica (*nonalcoholic steatohepatitis*, NASH), una forma más severa que el NAFLD con inflamación y fibrosis del tejido hepático, a parte de la infiltración grasa y, eventualmente, progresar a cirrosis y carcinoma hepatocelular [194].

Histologicament se caracteriza por esteatosis, inflamación lobular y finalmente abombamiento de los hepatocitos [224]. Es importante establecer que entre el 5,7% y el 17% de la población en general sufre de NASH, por lo que es muy difícil correlacionar la QT neoadyuvante con NASH exclusivamente, si no se tiene un grupo control sin QT pre-quirúrgica [225]. De la misma forma no hay forma de diferenciar histologicamente un NASH general con una NASH provocado específicamente por la QT, ya que las lesiones histológicas son las mismas y el mecanismo patogénico también; además de un IMC >25, dislipemia y diabetes que actúan como factores de confusión [225]. No obstante, existen varios estudios con *n* significativas que han encontrado asociación entre un aumento de la mortalidad postquirúrgica y la esteatohepatitis [216,226–228].

- **Síndrome de obstrucción sinusoidal (SOS):** Asociado al oxaliplatino, se ha visto hasta en el 38% de los pacientes con este tratamiento. El SOS se caracteriza histológicamente por la presencia de fibrosis sinusoidal, necrosis del hepatocito y oclusión de las vénulas hepáticas [229]. Esto se traduce clínicamente en hipertensión portal, con la consiguiente producción de ascitis y esplenomegalia. Se trata de un daño no dosis-dependiente. Varios estudios han determinado que el SOS no afecta de forma significativa la SG de los pacientes, ni tampoco se ha encontrado una relación clara entre el SOS y las complicaciones perioperatorias [230,231].

Se ha visto que las complicaciones postquirúrgicas aumentan si el tiempo entre el final de la QT y la cirugía es menor de 4 semanas o cuando se dan más de 9 ciclos de QT neoadyuvante [232,233].

1.8.6 METÁSTASIS EVANESCENTES

Dependiendo del régimen escogido la QT sistémica puede tener una respuesta radiológica objetiva en aproximadamente 65% de los pacientes. La desaparición radiológica completa de la metástasis hepática puede ocurrir, este fenómeno se conoce como metástasis evanescentes. Consiste en la desaparición completa de la metástasis hepática incluso con estudios de imágenes específicos para hígado, como TC, PET o RMN, también se conoce como respuesta radiológica completa [234].

Se ha descrito hasta en el 37% de los pacientes después de recibir QT sistémica neoadyuvante [235–237].

Sin embargo, existe una clara diferencia entre la respuesta radiológica completa y la respuesta patológica completa. Cuando la zona hepática donde había desaparecido la MH fue resecada, se encontró una zona residual microscópica de enfermedad hasta en el 80% de los especímenes [237].

La evaluación radiológica preoperatoria, en pacientes sometidos a QTN es muy difícil, ya que los efectos de esteatosis y de SOS del irinotecan y el 5FU producen que, el parénquima hepático tenga una baja densidad con menor captación del contrastaste; con lo que la caracterización y delimitación de la lesión metastásica se hace casi indetectable. Los estudios recomiendan el uso de la RMN, sobre todo con medio de contraste como el ácido gadoxetico y el gadobutrol y, evitar en lo posible, el PET-scan ya que su sensibilidad es subóptima después de la QT sistémica [238,239].

La pregunta clave es si las metástasis evanescentes pueden o no ser manejadas sin resección. Según los datos conocidos hasta ahora, la tasa de recurrencia, en el sitio de la metástasis evanescente fue de un 33-74%, por lo que es aconsejable resecar o indicar alguna terapia ablativa sobre la zona de la metástasis evanescente considerando las altas tasas de enfermedad microscópica residual [211].

1.9 BIOMARCADORES PARA EL CÁNCER COLORRECTAL METASTÁSICO

Como se ha mencionado antes, el tratamiento curativo de las MH, sigue siendo la resección quirúrgica. Actualmente, el número elegible de pacientes para la cirugía ha aumentado de forma importante gracias a la embolización portal y a la respuesta de la QT preoperatoria. No obstante, más del 50% de pacientes en donde se ha logrado una R0, desarrollan recurrencia de la enfermedad dentro de los 2 años posteriores a la cirugía [240].

El previo reconocimiento de los factores de riesgo para la recurrencia de las MH, tales como el número y el tamaño de las MH, no reflejan la heterogenicidad biológica del CCRm, y no son adecuados para predecir su pronóstico. En la era de la medicina genómica y de la terapia biológica, los biomarcadores han emergido como importantes factores pronósticos y predictivos para determinar la terapia sistémica adecuada y la selección adecuado de pacientes para la cirugía.

En los años 90, Fearon y Vogelstein describieron un modelo de multi-progresión, donde se determinó que la secuencia adenoma-carcinoma era consecuencia de la supresión tumoral sobre la inactivación genética (APC, TP53 y SMAD4) y activación de oncógenes (KRAS, BRAF y PIK3CA); enfatizando desde entonces el rol importante de las alteraciones genómicas en el desarrollo de los procesos malignos [241].

1.9.1 RAT SARCOMA

Las mutaciones en la familia de proto-oncogenes rat sarcoma virus (*RAS*) (*Kirsten rat sarcoma*, *KRAS*; *neuroblastoma rat sarcoma*, *NRAS*; *Harvey rat sarcoma*, *HRAS*) están presentes en el 35-45% de los pacientes con CCR. Responsables de la resistencia en el tratamiento con anticuerpos contra el receptor de factor de crecimiento epidérmico (*epidermal growth factor receptor*, EGFR). Al día de hoy es la mutación más reconocida y el biomarcador pronóstico por excelencia, entre los pacientes sometidos a cirugía de MHCCR [242].

Las proteínas RAS controlan las vías de señalización que, en condiciones normales, lideran los mecanismos de control de crecimiento y proliferación celular. Estudios en ratones, determinaron que las mutaciones oncogénicas activadas en el cáncer, se producían por mutaciones puntuales, que originaban un “encendido” persistente de estas vías provocando su malignidad [243].

La mutación del KRAS activa la señal de transducción de la vía GTP. A través de la unión al RAF, el KRAS se activa, iniciando una secuencia de activación de cianosas (vía RAS-RAF-MEK-ERK-MAP) que finalmente, comprometerán el mecanismo de transcripción celular [244] (**Figura 5**).

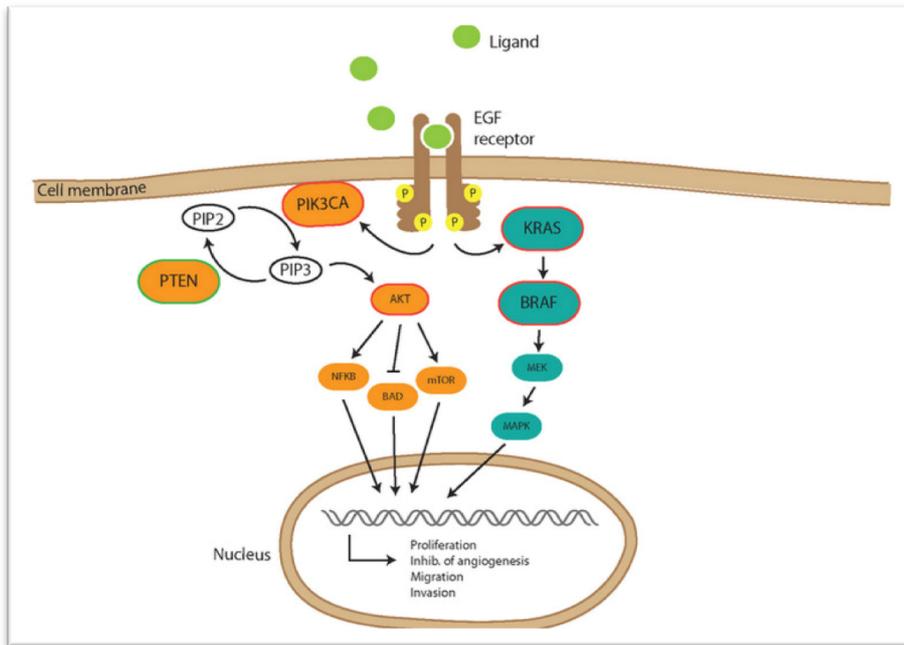


Figura 5. EL LIGANDO SE UNE AL DOMINIO EXTRACELULAR DEL RECEPTOR Y PRODUCE LA DIMERIZACIÓN Y FOSFORILACIÓN DEL RECEPTOR EN EL DOMINIO INTRACELULAR. LA ACTIVACIÓN DEL EGFR PERMITE LA ACTIVACIÓN DEL ONCOGEN KRAS, EL CUAL ACTIVA EL ONCOGEN BRAF, MEK, MAPK DIRIGIENDO LA EXPRESIÓN DE GENES DE CRECIMIENTO. A SU VEZ, LA ACTIVACIÓN DEL KRAS, PERMITE LA EXPRESIÓN DEL ONCOGEN PIK3CA EL CUAL FOSFORILA EL PIP2 EN PIP3, ACTIVANDO EL AKT Y OTRA SERIE DE EFECTOS EN CASCA DA QUE PRODUCIRÁN SÍNTESIS DE PROTEÍNAS, CÉLULAS DE CRECIMIENTO PERMITIENDO LA SUPERVIVENCIA, PROLIFERACIÓN MIGRACIÓN Y ANGIOGÉNESIS. (FIGURA OBTENIDA DE DISCOVERY MEDICINE).

En pacientes con MH resecables, se ha visto que la mutación del KRAS (*m*-KRAS) tiene un fuerte valor pronóstico y predictivo, mostrando peores tasas de SG y SLE, así como un patrón específico de recurrencia para los pacientes con esta alteración. A parte de predecir la sensibilidad a los anticuerpos monoclonales anti-EGFR, el KRAS mutado también refleja la biología tumoral invasiva que pronostica mayores posibilidades de recurrencia temprana y, frecuentemente, después de la resección de las MH [245].

Los estudios apuntan a que el status del RAS podría ayudar a determinar el uso óptimo de la quimioterapia dirigida y servir de guía para la estrategia terapéutica idónea en pacientes con MHCCR.

1.9.2 PROTO-ONCOGEN B-RAF (BRAF)

El gen BRAF es parte de la vía metabólica del KRAS, y su activación permite la proliferación y supervivencia celular. La mutación del BRAF se observa casi exclusivamente en tumores esporádicos y está fuertemente asociado con la inestabilidad microsatelital, producto de la metilación del promotor del gen reparador del ADN, MLH1. También se ha visto su asociación con el sexo femenino, tumores del colon derecho y edad avanzada [242].

La incidencia del BRAF en las MH resecaadas es muy baja (0-9.1%). Se ha observado que se presentan sobre todo en pacientes con enfermedad avanzada irresecable, por lo que no hay un número real, ya que la mayoría de estudios publicados incluyen cohortes con tratamiento quirúrgico [246].

El BRAF mutado se asocia con un peor pronóstico entre los pacientes sometidos a resección hepática, presentando un patrón diferente de extensión metastásica, de tal forma que los pacientes con BRAF mutado, presentan mayor grado de metástasis peritoneal, con menor afectación hepática comparado con los tumores BRAF no mutados. De igual forma, la supervivencia media de estos pacientes es inferior a 1 año, comparada con la supervivencia media global publicada para pacientes con MHCCR operados, que es >20 meses [247].

1.9.3 TERAPIA BIOLÓGICA

En todos los pacientes con CCRm, se debe considerar el uso de anticuerpos monoclonales (bevacizumab) o proteínicos (aflibercept) contra el factor de crecimiento vascular endotelial (*vascular endothelial growth factor*, VEGF) y contra el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) en combinación con la QT; debido a la mejoría en la supervivencia media que ofrecen (>24 meses) [155].

1.9.3.1 Anti-VEGF (BEVACIZUMAB, AFLIBERCEPT, RAMUCIRUMAB)

BEVACIZUMAB

Anticuerpo que se une con el VEGF-A circulante, aumentando la actividad citotóxica de los agentes quimioterapéuticos. Produciendo un aumento de la SG y de la SLE con el tratamiento de primera-línea en combinación con el 5-FU/LV/irinotecan y en combinación con 5 FU/LV o capecitabina sola.

Sin embargo, su principal inconveniente es la toxicidad que produce, a tal punto que muchos pacientes tienen que discontinuar el tratamiento.

Actualmente, se recomienda su uso en combinación con otros quimioterapéuticos, para el CCR derecho, ya que este tipo de tumores responden peor a los anticuerpos anti-EGFR [192].

AFLIBERCEPT

Se trata de una proteína de fusión recombinante. Actúa como un receptor anzuelo soluble que se une al VEGF-A, VEGF-B y el factor de crecimiento placentario, bloqueando su actividad, mejorando las tasas SG y SLE cuando se combina con QT de segunda línea: FOLFIRI en pacientes previamente tratados con oxaliplatino.

1.9.3.2 Anti-EGFR

Los anticuerpos anti-EGFR, cetuximab y panitumumab, han demostrado su potencial beneficio en todas las líneas de tratamiento, tanto como en monoterapia o combinados con cualquier quimioterapéutico, en pacientes con KRAS nativo(*wt-KRAS*); sin embargo en aquellos con KRAS mutado no ofrecieron mayor beneficio [209].

El ensayo CRYSTAL, que combina el cetuximab con FOLFIRI mostró un aumento en la SLE, SG y en la tasa objetiva de respuesta (TRO) en primera línea de tratamiento, en pacientes con *wt-KRAS* y CCRm [248].

Así como también, en el ensayo FIRE-3, que comparó el tratamiento de primera línea FOLFIRI con cetuximab vs FOLFIRI con bevacizumab en paciente KRAS nativo y CCRm, demostró que, a pesar de que, la TRO y la SLE fueron estadísticamente similares en ambos brazos, la SG era significativamente más alta en aquellos pacientes tratados con cetuximab [249].

Actualmente, la NCCN recomienda cetuximab y manitumumab como tratamiento de primera línea sólo para tumores del colon izquierdo en combinación con agentes quimioterapéuticos en pacientes con MH de CCR con *wt-KRAS* [192].

1.9.3.3 Inhibidores multikinasa

REGORAFENIB

Es un inhibidor de la multikinasa oral, recomendado para pacientes que presentan progresión con regímenes que contienen 5-FU, oxaliplatino e irinotecan y agentes anti-EGFR si son RAS-nativo [192].

El ensayo clínico CORRECT fase III, demostró que en pacientes con enfermedad progresiva que ya habían recibido terapias estándar, al comparar regorafenib con cuidados de soporte y placebo; éste demostró mayor beneficio en la media de SG (6,4 vs 5,0 meses, HR=0,77 [95%. CI, 0,64-0,94]; p = 0,005) y en cuanto a progresión libre de enfermedad (PLE) (1,9 vs 1,7 meses; HR = 0,49 [95%. Ci, 0,42-0,58]; p < .0001) comparado con el placebo [250].

En el ensayo CONCUR fase III, también se comparó el regorafenib con placebo mostrando, de igual forma, un claro beneficio en la SG media [251].

Debido a sus efectos secundarios de toxicidad asociados con la variabilidad en su dosis el ensayo clínico ReDOS, está investigando la dosis óptima del regorafenib con dosis-escala versus dosis-estándar [192].

1.10 RESPUESTA INFLAMATORIA EN EL CÁNCER COLORECTAL METASTÁSICO

La inflamación localizada es una respuesta de protección estrechamente controlada por el organismo en el lugar de la lesión. La pérdida de este control local o la aparición de una respuesta hiperreactiva, condiciona una respuesta sistémica que se conoce como síndrome de respuesta inflamatoria sistémica o SIRS (*systematic inflammatory response syndrome*) [252].

Varios estudios sugieren que la respuesta inflamatoria del huésped junto a su efecto sistémico producido por el tumor, influyen en el establecimiento del nicho metastásico. A través, del control de las células inflamatorias y de otros mediadores como citoquinas y quimoquinas, que juegan un papel importante en la neo-angiogénesis y el remodelado de la matriz extracelular, necesarios para la invasión estromal y la diseminación metastásica [253].

Estos cambios, a su vez, envuelven alteraciones en el metabolismo neuroendocrino (incluyendo hormonas endocrinas), cambios hematopoyéticos (alterando el número relativo de leucocitos y plaquetas circulantes), cambios en el metabolismo de las proteínas y la energía (incluye pérdida de la masa muscular) y cambios en los reactantes de fase aguda (incluyendo la PCR y la albúmina) [254]. Lo que nos provee de

marcadores susceptibles de medición y que han sido sugeridos como scores predictores de la SG y la SLE en los pacientes con cáncer (**Figura 6**).

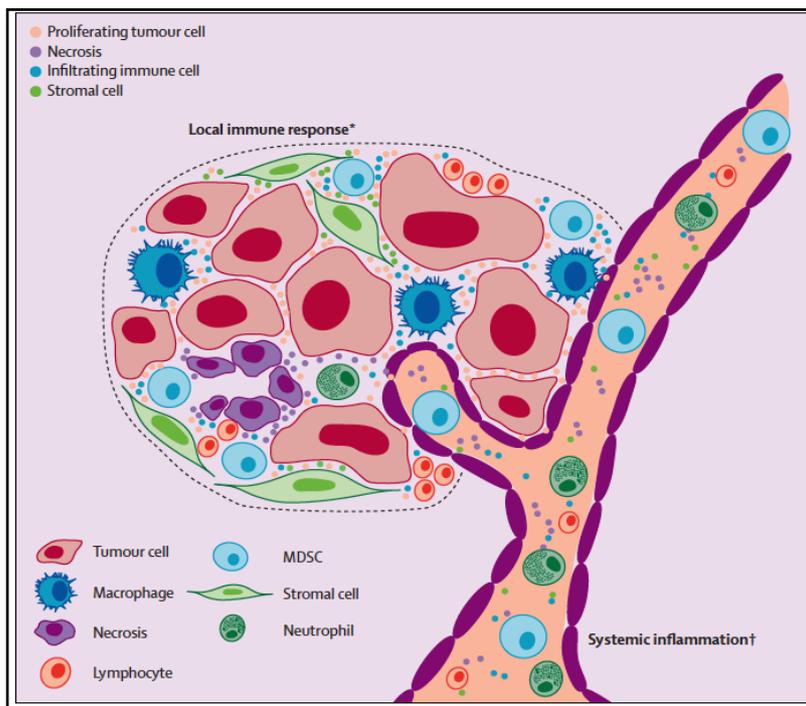


Figura 6. RELACIÓN ENTRE LA RESPUESTA INFLAMATORIA LOCAL Y SISTÉMICA

MDSC: CÉLULA SUPRESORA MIELOIDE-DERIVADA.

*La comunicación intracelular está mediada por factores secretados por células tumorales, células inmunes infiltrantes y células estromales que regulan la progresión tumoral.

† Los Las citoquinas y factores de crecimiento derivados de tumor son secretadas dentro de la circulación sistémica para mediar la comunicación con distintos sitios: médula ósea, bazo (mieolopoyesis), hígado (reactantes de fase aguda, coagulación y factores del complemento) y otros sitios (metástasis)

(Figura tomada de Diakos CI, Charles KA, McMillan DC, Clarke SJ. Cancer-related inflammation and

Históricamente, las escalas pronósticas de supervivencia de los pacientes sometidos a resección quirúrgica por MHCCR, se han basado en datos clinicopatológicos: el número de metástasis hepáticas, el tamaño de la metástasis, el margen de resección, la presencia de enfermedad extrahepática, etc. Estos factores pronósticos tradicionales, emergieron basados en el análisis de largas series de casos de pacientes con tratamiento NO-quimioterapéutico, por lo que actualmente están siendo cuestionadas a la hora de determinar la supervivencia en pacientes con MHCCR [255].

Avances en las tecnologías de laboratorio y en el entendimiento de la biología del cáncer, han permitido identificar otros numerosos factores de riesgos basados en el estado inflamatorio del paciente con cáncer y en el microambiente tumoral. En cuanto al CCRm se han propuesto los *ratios* neutrófilos/linfocitos (*neutrophil/lymphocyte ratio*, NLR), plaquetas/linfocitos (*platelet/lymphocyte ratio*, PLR) y linfocitos/monocitos

(*lymphocytes/monocytes*, LMR) como factores pronósticos independientes para la SG de los pacientes sometidos a cirugía por MHCCR.

1.10.1 SCORES PRONÓSTICOS BASADOS EN EL STATUS INFLAMATORIO Y SU ASOCIACIÓN CON LAS MHCCR

1.10.1.1 *Glasgow Prognostic Score (GPS)*

GPS es un score pronóstico usado como índice predictivo de supervivencia para pacientes con cánceres avanzados. Se basa en los niveles séricos de albúmina y proteína C reactiva (PCR).

Se calcula de la siguiente forma: un *score* de 0 para niveles normales de PCR y albúmina. *Score* de 1 para niveles anormales o de PCR o de albúmina y un *score* de 2 si tanto los niveles de PCR (>10mg/l) y de albumina (<35g/l) se encuentran alterados. Posteriormente, el GPS fue modificado, pasando a mGPS, que refleja la asociación constante de la hipoalbuminemia con una PCR elevada, demostrando que la hipoalbuminemia por sí misma no está asociada a una escasa supervivencia.

Desde su publicación por primera vez hace ya dos décadas, existen más de 60 estudios que han evaluado y validado su uso en varios escenarios. Ratificando este *score* como un factor pronóstico independiente de la supervivencia de los pacientes con cáncer, tanto en enfermedad resecable, en quimio-radioterapia e inoperables. También existe una relación en el aumento del GPS/mGPS con el aumento en la pérdida de peso, pobre estado funcional, aumento de las comorbilidades, del estado proinflamatorio, de las citocinas angiogénicas y complicaciones en el tratamiento.

De tal forma que McDonald *et al.* recientemente concluyeron que, en aquellos pacientes con tumores agresivos y con valores elevados de mGPS, presentaban un futuro muy sombrío por lo que se debería optar por una terapia multimodal que retrase el inicio de la caquexia y/o muerte. Resaltando que en estos pacientes no sólo se debe buscar tratar el tumor sino también su respuesta inflamatoria sistémica [256].

Sin embargo, se precisa de más estudios para definir el valor de GPS/mGPS como un factor de estratificación, criterio de selección y objetivo terapéutico en pacientes con cáncer [257].

1.10.1.2 Neutrophile-Lymphocyte Ratio (NLR)

Resulta de la cantidad absoluta de neutrófilos dividido para la cantidad absoluta de linfocitos de una muestra de sangre periférica. Un $NLR \geq 5$ se considera elevado [258].

Este índice se basa en el estado de neutrofilia y linfopenia que ocurre durante en el momento de inflamación sistémica. La neutrofilia puede ser indicativo de un ambiente favorable para el establecimiento y desarrollo de metástasis. Debido a que los neutrófilos contienen y secretan la mayor parte de VEGF circulante, un factor pro-angiogénico que se cree, tiene relación con el desarrollo del tumor [259].

Mientras que la linfopenia, resulta en la infiltración disminuida de linfocitos en los márgenes tumorales, provocando una respuesta inmune débil en los pacientes con CCRm. Esto explica que el valor de NLR elevado, se traduzca en un peor pronóstico para estos pacientes, con un riesgo mayor de recurrencia y muerte [260].

Walsh *et al* [261]. fueron los primeros en demostrar que un $NLR \geq 5$ era un marcador de supervivencia en pacientes con CCR. Posteriormente, Halazun *et al* [262]. analizaron la relación del NLR con respecto a la supervivencia en pacientes operados de MHCCR, demostrando una relación estadísticamente significativa entre la SG a los 5 años, entre pacientes con un NLR elevado vs NLR normal (22% vs 43%) y de igual forma en la SLE a los 5 años (12% vs 43%). Este fue el primer estudio que asociaba la elevación del NLR con una reducción en la supervivencia, después de la resección quirúrgica de las MHCCR.

También se ha demostrado su valor predictivo o de inutilidad en pacientes con MHCCR que están recibiendo tratamiento quimioterapéutico. Si el NLR disminuye a menos de 5 después del primer ciclo de quimioterapia con FOLFOX, la supervivencia podría aumentar en un 50%, mientras que, si el NLR se mantiene elevado, la supervivencia podría ser menor, con lo cual el tratamiento quimioterapéutico inútil [263].

1.10.1.3 Platelet/Lymphocyte Ratio (PLR)

Se trata de la proporción entre plaquetas y linfocitos totales y se calcula dividiendo el número total de ambos recuentos celulares por unidades por litro (*uL*). A lo largo de la literatura se han utilizado diferentes puntos de corte para definir los grupos de riesgo

que presentan una mayor respuesta inflamatoria sistémica. El valor de corte para el PLR establecido para metástasis CCR se sitúa en torno a 219 [112].

El mecanismo del PLR en la tumorigénesis podría ser producto del rol de las plaquetas en la estimulación de la angiogénesis, adhesión e invasión celular al incrementar la producción de factores de crecimiento vascular y al transformar el factor de crecimiento-beta formando un microambiente tumoral idóneo. Las plaquetas son promotores de metástasis, debido a su habilidad para enmascarar a las células tumorales, haciéndolas irreconocibles ante las células *natural killer* [264].

Es bien conocida la relación del pronóstico y agresividad clínica del CCR con el cociente PLR. Este principio parece ser similar en cuanto al CCR con metástasis hepáticas. Estudios recientes han demostrado que un PLR >220 está asociado a más del doble de riesgo de muerte en pacientes con enfermedad metastásica [265].

1.10.1.4 *Lymphocyte-to-monocyte ratio (LMR)*

Mientras que la presencia de infiltrados linfocitarios en varios tumores se ha relacionado con un aumento significativo en la esperanza de vida, los macrófagos asociados al tumor derivados de los monocitos circulantes, se han asociado a un peor pronóstico. Los monocitos promueven el crecimiento tumoral y tienen un efecto inmunosupresor que, actúa tanto de forma directa a través de los macrófagos o indirecta por medio de los monocitos mieloides-derivados de células supresoras [266].

Estudios han demostrado que un LMR con un valor mayor a 3 en pacientes con MHCCR, se asocia a una disminución en la probabilidad de sufrir muerte relacionada con el cáncer, aumentando la supervivencia post-recurrencia, la supervivencia de cáncer-específica y la SG, pero no se encontró correlación con la SLE. Demostrando ser un factor pronóstico independiente de supervivencia en pacientes sometidos a hepatectomías por MHCCR [267].

1.10.1.5 *Systematic inflammatory index (SII)*

Resulta de la multiplicación del número de neutrófilos por el resultado de los neutrófilos/linfocitos (PxN/L). Su valor óptimo de corte es de $1505 \times 10^9/L$ con una sensibilidad del 71% y una especificidad del 96,5% [13].

La influencia entre el SII y las metástasis hepáticas del CCR, todavía no está claro del todo. Los neutrófilos constituyen el mayor grupo de leucocitos que promueven la angiogénesis, proliferación y metástasis de las células cancerosas, a través, de la producción de citoquinas angiogénicas tales como las quimioquinas y el VEGF [268].

Los linfocitos producen las citoquinas que inhiben la metástasis y proliferación de las células tumorales e inducen la muerte de las células citotóxicas. La linfopenia es especialmente común en cánceres avanzados y refleja un sistema inmune ineficiente que puede favorecer el microambiente para la diseminación de las células tumorales. En el proceso de la carcinogénesis se observa un elevado número de neutrófilos con una disminución de linfocitos [269].

Estos datos indican que el SII tiene una fuerte susceptibilidad para predecir la ocurrencia de metástasis hepáticas en pacientes con CCR [13].

II. HIPÓTESIS

2 Hipótesis

En los pacientes con metástasis hepáticas de cáncer colorrectal, las características tanto del tumor primario como de las metástasis, así como el estado inflamatoria y molecular del paciente, influirían en su supervivencia.

Nos planteamos la posibilidad de identificar factores pronósticos que nos permitan reconocer pacientes con metástasis hepáticas de cáncer colorrectal resecables con mayor riesgo de recidiva y morbi-mortalidad.

III. OBJETIVOS

3 Objetivos

3.1 Objetivo principal

Establecer los factores pronósticos relacionados con el tumor primario colorrectal y con las metástasis hepáticas que afecten a la supervivencia global y a la supervivencia libre de enfermedad.

3.2 Objetivos Secundarios

1. Conocer los resultados oncológicos de los pacientes intervenidos por metástasis hepáticas de cáncer colorrectal en el Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid.
2. Conocer la tasa de complicaciones y morbilidad asociados a la cirugía de las metástasis hepáticas de nuestra serie revisada.
3. Identificar los factores asociados a la recidiva tumoral y determinar si nuestras tasas de recidiva son similares a las de la literatura.

IV. PACIENTES Y MÉTODOS

4 PACIENTES Y MÉTODOS

4.1 Tipo de Estudio

El estudio es observacional ambispectivo, combinando una recogida retrospectiva de los datos comprendida entre enero de 2010 a diciembre de 2015 y prospectiva desde enero 2016 hasta agosto de 2018.

El seguimiento de los pacientes se prolongó hasta noviembre de 2020, para tener el máximo número posible de pacientes con seguimiento a largo plazo.

4.2 Ámbito Geográfico

Este trabajo se realiza sobre los pacientes operados en el Hospital Universitario Río Hortega. Hospital público dependiente de la Gerencia Regional de Salud de la Junta de Castilla y León (SACYL) y que, junto con Atención Primaria de Valladolid Oeste conforman el Área de Salud de Valladolid Oeste.

Se trata de un centro hospitalario de tercer nivel, cuya población de referencia (Área de Salud Valladolid Oeste) es de 257.940 habitantes. Al ser un centro reconocido de cirugía hepática avanzada, recibe también enfermos pertenecientes a otras áreas de salud de Castilla y León, incluyendo Soria, Ponferrada, Segovia y Zamora.

4.3 Población de Estudio

La población de estudio son los pacientes sometidos a cirugía curativa por metástasis hepáticas de origen en cáncer de colon y recto, intervenidos en el Hospital Universitario Río Hortega (HURH) de Valladolid entre el 1 de enero de 2010 y el 31 de agosto de 2018.

En aquellos casos donde se realizó más de una resección hepática, por metástasis de novo dentro del período de recolección de datos, se contó cada cirugía como un episodio nuevo.

Se incluyeron datos epidemiológicos, analíticos, operatorios, histología de la resección hepática, morbilidad/mortalidad postoperatoria y seguimiento postoperatoria a largo

plazo. Se utilizaron claves para la identificación de los pacientes, teniéndose en cuenta las normas de confidencialidad a ese respecto.

4.3.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Los criterios empleados para la inclusión de enfermos son los siguientes:

- Edad mayor o igual a 18 años.
- Pacientes sometidos a resección hepática curativa por metástasis hepáticas, confirmada histológicamente en el estudio de la pieza quirúrgica.
- Resección hepática precedida de la resección del tumor colorrectal primario
- Resección hepática sincrónica con el tumor colorrectal primario.

4.3.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Se excluyeron del presente estudio todos aquellos pacientes que presentaron uno o más de los siguientes criterios:

- La imposibilidad de llevar a cabo una cirugía curativa (incluidos aquellos en los que sólo se realizó tratamiento con termoablación)
- El examen histológico de la pieza quirúrgica que no confirmara el diagnóstico de metástasis hepática de origen colorrectal.
- Modalidad quirúrgica de cirugía hepática primero (*Liver first*).

4.3.3 TAMAÑO MUESTRAL

La muestra está formada por todos aquellos individuos de la población de estudio que quedaron seleccionados tras aplicar los criterios de inclusión y exclusión.

Se empleó una base de datos creada específicamente para la elaboración de este trabajo, con los pacientes intervenidos por la Unidad de Cirugía Hepatobiliopancreática del HURH de Valladolid.

Para completar datos de los pacientes cuya intervención quirúrgica del cáncer colorrectal primario fue realizada en un centro distinto al nuestro, se recurrió a los informes remitidos desde los propios centros al proponer la cirugía de resección hepática. En caso de no conservarse los informes, o de resultar insuficientes para la recolección de datos necesarios para este estudio, se diseñó una tabla con los datos

específicos a completar y se solicitó el cumplimiento de ésta a un facultativo determinado del centro correspondiente y, también, se obtuvieron datos a partir de los informes recopilados por Atención Primaria.

4.4 CIRCUITO ASISTENCIAL DEL PACIENTE

4.4.1 PREOPERATORIO

El paciente llega a la consulta de la Unidad de Cirugía Hepatobiliopancreática con diagnóstico de metástasis hepática de cáncer colorrectal, de dos maneras:

1. Enfermos del Área de Salud Valladolid Oeste: A través de la derivación del mismo servicio de Cirugía - Sección de Cirugía Colorrectal de nuestro hospital, por presencia de metástasis hepáticas durante el seguimiento de los pacientes operados por cáncer colorrectal primario.
2. Enfermos de diferentes áreas de salud, pertenecientes a Castilla y León: A través de la derivación del hospital en donde se ha realizado la cirugía primaria del cáncer colorrectal y se lleva a cabo el seguimiento oncológico, previa aceptación por parte del jefe de la Unidad de Cirugía Hepatobiliopancreática de nuestro hospital y su discusión por parte del Comité de tumores Hepatobiliopancreáticos.

4.4.2 DIAGNÓSTICO

1. Metástasis metacrónicas:

En pacientes con tumor primario ya reseado, se realiza un seguimiento intensivo durante los tres primeros años, cada 3-6 meses y cada 6 meses a partir del tercer año hasta el quinto año. Se solicitan niveles de CEA, CA 19.9 y TC abdominal.

A partir de estos estudios se detecta la elevación de los marcadores tumorales y/o imágenes de LOES hepáticas en el TC, haciendo el diagnóstico de enfermedad metastásica hepática.

2. Metástasis sincrónicas:

Al hacer el diagnóstico del cáncer colorrectal, se realiza un estudio de extensión para la detección de enfermedad metastásica, que incluye TC abdominopélvico.

En ambos casos, en el momento de confirmar la enfermedad metastásica hepática, y para su correcto estudio preoperatorio, se solicita una RMN hepática y se decide el manejo terapéutico.

En todos los casos, los pacientes serán discutidos por un grupo multidisciplinar integrados por cirujanos hepatobiliares, oncólogos, radiólogos y patólogos.

4.4.3 DECISIÓN DE MANEJO TERAPÉUTICO

1. Metástasis metacrónicas:

- I. **Metástasis resecable:** Si el tumor se consideraba anatómicamente resecable con alta seguridad de cirugía sin márgenes afectos y dejando un adecuado remanente hepático futuro (RHF) junto a la ausencia de enfermedad extra-hepática (exceptuando metástasis pulmonar única-resecable), se indicaba cirugía directamente.
- II. **Metástasis borderline:** Quimioterapia de conversión. Serán evaluados mediante TC abdominal cada 2-3 meses para determinar su respuesta a la QT, aplicando los criterios RECIST (*Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*). Si existe buena respuesta, se reevaluarán por el comité MTD, para la indicación de cirugía.
- III. **Metástasis irresecable:** Quimioterapia paliativa.

2. Metástasis sincrónicas:

- I. **Cirugía secuencial:** Resección cólica o rectal, seguida de cirugía hepática según las características de la metástasis (**resecable o borderline**).
- II. **Cirugía simultánea:** Siguiendo criterios de edad y de la característica de la metástasis (número/tamaño), se puede realizar la resección cólica seguida de la resección hepática en el mismo acto quirúrgico.
- III. **Cirugía inversa:** En casos con enfermedad colorrectal asintomática, se puede iniciar el tratamiento con la resección hepática y en un segundo tiempo cirugía del cáncer colorrectal (**Figura 7**).

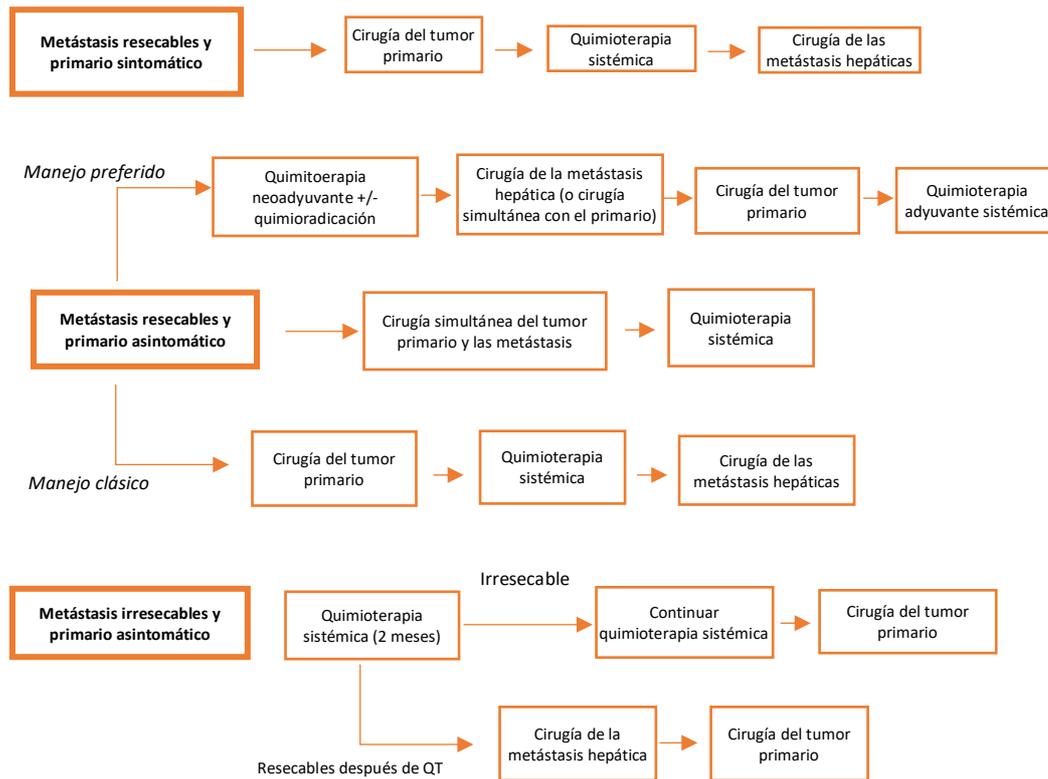


Figura 7. ALGORITMO DE TRATAMIENTO PARA LAS METÁSTASIS SINCRÓNICAS.

(Algoritmo obtenido de Adam R, de Gramont A, Figuera J, et al. *Managing synchronous liver metastases from colorectal cancer: a multidisciplinary international consensus*, 2015;41(9):729-41)

3. Quimioterapia pre-hepatectomía.

Aquellos pacientes, en donde la resección hepática, previera el riesgo de dejar un RHF insuficiente, se indicó quimioterapia sistémica preoperatoria.

Con la debida evaluación individualizada por parte del equipo MDP del hospital, para definir la resecabilidad de cada caso, posterior a la quimioterapia (**Figura 8**).

1. Los pacientes con terapia de conversión, fueron evaluados mediante TAC abdominal cada 2 meses para determinar su respuesta a la QT, aplicando los criterios RECIST.

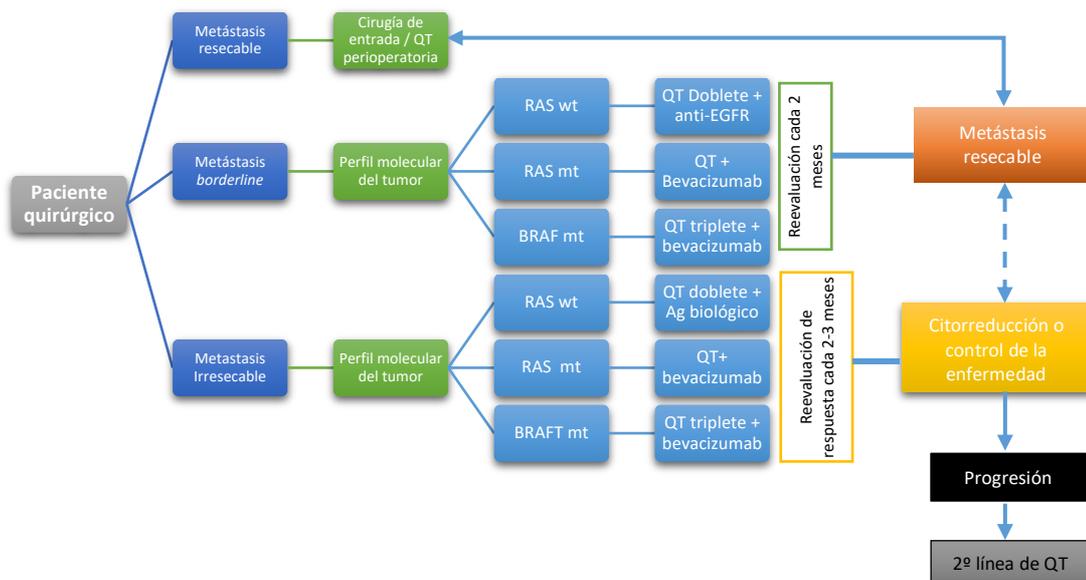


Figura 8. DIAGRAMA DE MANEJO QT PREOPERATORIA

*QT doblete: fluorpirimidinas + oxaliplatino o irinotecan (FOLFOX/FOLFIRI)

4. Técnicas para aumentar el remanente hepático futuro.

En nuestro centro se manejan dos técnicas para garantizar hipertrofia del RHF, la embolización portal y la cirugía hepática en dos tiempos. La indicación es sobre todo en pacientes con metástasis hepáticas bilobulares, sin embargo, nuestra experiencia es limitada con pocos casos realizados.

4.4.4 CONSULTA PREOPERATORIA

Cuando se indica la cirugía se le explica al paciente la técnica prevista, si se va a realizar mediante un abordaje laparotómico o laparoscópico (con su riesgo de conversión a cirugía abierta). Se advierte, también, el riesgo que existe durante la cirugía de modificar la técnica planteada inicialmente, hacia otra diferente según los hallazgos intraoperatorios. Una vez informado, al paciente se le solicita por escrito el consentimiento para realizar la intervención quirúrgica, autorizando con su rúbrica la realización de la técnica elegida y asumiendo el riesgo de la misma.

Se realiza también, la valoración preanestésica junto a la determinación del riesgo quirúrgico mediante la escala ASA, por parte del Servicio de Anestesiología.

4.4.5 INTRAHOSPITALARIO

4.4.5.1 Preoperatorio Inmediato

El paciente ingresa un día antes del procedimiento quirúrgico, a su ingreso se lleva a cabo la exploración del paciente por parte del equipo médico y revisión de la historia clínica y de las pruebas complementarias, para comprobar que no existe ninguna contraindicación para la realización de la cirugía.

El día de la intervención, antes de que el paciente vaya a quirófano, se obtiene una analítica sanguínea con hemograma, bioquímica básica, coagulación, PCR y marcadores tumorales.

Se pauta la profilaxis antitrombótica y antibiótica preoperatoria:

Administración de antibiótico en el momento del traslado al quirófano: Cefazolina 2g por vía intravenosa. En alérgicos a betalactámicos, se sustituye la cefazolina por ciprofloxacino 400 mg por vía intravenosa.

Administración de heparina de bajo peso molecular a dosis adecuado: bemiparina 3500 UI o enoxaparina 40mg, por vía subcutánea, 12h antes de la cirugía (siguiendo recomendaciones vigentes). Medias de compresión elástica en las extremidades inferiores o dispositivos neumáticos antitrombosis.

4.4.5.2 Técnica quirúrgica

Con el paciente colocado en decúbito dorsal y sometido a una anestesia general balanceada, se inicia el procedimiento quirúrgico.

El tipo de incisión varía según la anatomía del enfermo, la incisión realizada con mayor frecuencia en nuestro hospital es la incisión en "J" descrita por Makuuchi.

El tipo resección hepática se basa en los criterios anatómicos de Couinaud y la clasificación de Brisbane. No obstante, dependiendo del caso y la cantidad de enfermedad hepática presente, muchas veces se opta por resecciones no anatómicas-conservadoras para preservar la mayor cantidad de tejido hepático posible.

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 del hígado.

Aunque no de forma sistemática, pero según las necesidades de cada procedimiento, se realizaron maniobras de exclusión vascular hepática total sin clampaje de la vena cava inferior (maniobra de Pringle intermitente), de 10 minutos de duración seguida de 5 minutos de reperfusión.

De igual forma, la transección hepática fue realizada usando el *Cavi-Pulse Ultrasonic Surgical Aspirator* (CUSA) junto a métodos de electrocoagulación convencional. Se consideró hepatectomía menor a las resecciones menores a dos segmentos hepáticos y hepatectomía mayor a las que incluían tres o más segmentos.

4.4.5.3 Protocolo postoperatorio

Después de la cirugía, los pacientes pasan a la Unidad de Reanimación Quirúrgica para el control hemodinámico, respiratorio y balance hidroelectrolítico. Cuando el paciente está estabilizado, a criterio del anesthesiólogo, se traslada a la planta, pasadas las primeras 24h.

Ante el eventual diagnóstico de complicaciones postoperatoria, ya sean médicas o quirúrgicas, se actúa con el tratamiento más adecuado incluyendo nuevo traslado a la Unidad de Reanimación, reintervención quirúrgica o tratamiento por radiología intervencionista según el caso.

4.4.5.4 Evaluación de las complicaciones.

Se ha definido como complicación a cualquier desviación de la normalidad durante los 30 días después de la cirugía. Se usó la clasificación estandarizada de complicaciones Clavien-Dindo [270].

Tabla 9. Clasificación de complicaciones quirúrgicas Clavien-Dindo.

Grado	Definición
I	Cualquier desviación del postoperatorio normal que no requiera reintervención a cielo abierto ni endoscopia. Se considera el incluir el uso de soluciones electrolíticas, antieméticos, antipiréticos, analgésicos y fisioterapias. Incluye infección de herida quirúrgica (IHQ) que se explora al pie de cama del enfermo.
II	Se requiere de tratamiento farmacológico con drogas distintas de las permitidas para las complicaciones de grado I; incluye transfusiones de sangre.

III		Requiere reintervención quirúrgica, endoscópica o radiológica
	a	Sin anestesia general
	b	Con anestesia general
IV		Complicación que amenaza la vida que requiere tratamiento en unidades de cuidados intermedios
	a	Disfunción orgánica única (incluye utilización de diálisis)
	b	Disfunción orgánica múltiple
V		Muerte del paciente.

4.4.6 SEGUIMIENTO ONCOLÓGICO

Tras recibir el alta hospitalaria, todos los pacientes son derivados al servicio de Oncología para valoración de tratamiento adyuvante, en función de la estadificación anatomopatológica y del estado general y comorbilidades del paciente. Generalmente los regímenes administrados en la adyuvancia estuvieron basados en oxaliplatino: FOLFOX o XELOX (**Figura 8**).

En todos los casos y con el objeto de detectar recidivas de forma temprana, se realiza un seguimiento intensivo que incluye controles clínicos (anamnesis y exploración física), controles analíticos (enzimas hepáticas, CEA y CA 19.9) y pruebas de imagen (TC toraco-abdominal) en intervalos de 3-6 meses durante los primeros 3 años y posteriormente cada 6 meses.

Durante el seguimiento no se perdió a ningún paciente y los fallecimientos estuvieron en relación con la enfermedad.

En los casos donde se detectó una recidiva metastásica hepática tratable fueron sistemáticamente reevaluados por el comité MTD 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 RHF suficiente y se hubiera descartado la presencia de enfermedad metastásica extrahepática irresecable mediante TC toraco-abdominal y PET-TC si era necesario.

4.5 VARIABLES DESCRITAS

4.5.1 VARIABLES DEMOGRÁFICAS

Las variables demográficas que se analizaron fueron las siguientes:

- Sexo: variable cualitativa dicotómica (hombre/mujer).
- Edad: variable cuantitativa, medida en años.

4.5.2 VARIABLES PREOPERATORIAS

Las variables preoperatorias que se evaluaron fueron:

- Antecedentes médicos personales:
 - Hipertensión arterial (HTA): variable cualitativa dicotómica (sí/no).
 - Diabetes mellitus: variable cualitativa dicotómica (sí/no).
 - Cardiopatía isquémica: variable cualitativa dicotómica (sí/no).
 - Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC): variable cualitativa dicotómica (sí/no).
- Riesgo anestésico según la clasificación ASA. Se crearon dos grupos: riesgo alto (III y IV) y bajo (grados I y II).
- Características del tumor primario colorrectal:
 - Fecha de intervención quirúrgica: variable cuantitativa medida en fechas.
 - Tipo de cirugía: variable cualitativa dicotómica (urgente/programada).
 - Sitio del tumor colorrectal primario: variable cualitativa nominal (derecho, izquierdo, recto).
 - Tipo de T: variable cualitativa nominal (T1, T2, T3, T4).
 - Tipo de N: variable cualitativa nominal (N0, N1a, N1b, N1c, N2a, N2b).
 - Invasión linfovascular: cualitativa dicotómica (sí/no).
 - Invasión perineural: cualitativa dicotómica (sí/no).
 - Niveles de CEA al momento del diagnóstico del cáncer de colon: variable cuantitativa (valores en U/ml).
 - QT neoadyuvante al tratamiento quirúrgico de cáncer colorrectal: variable cualitativa dicotómica (sí/no).
 - QT adyuvante al tratamiento quirúrgico de cáncer colorrectal: variable cualitativa dicotómica (sí/no).
- Características de la metástasis hepática:
Recopiladas a partir de las imágenes de TC y RMN previas a la cirugía.

- Tipo de metástasis: variable cualitativa dicotómica (sincrónica/metacrónica).
- Intervalo de tiempo transcurrido desde la cirugía colorrectal hasta el diagnóstico de la metástasis hepática: variable cuantitativa (medida en meses).
- Tipo de metástasis metacrónica: (variable dicotómica) metacrónica temprana/metacrónica tardía.

Las metástasis metacrónicas tempranas son aquellas que se diagnostican en los primeros 12 meses desde el diagnóstico del tumor primario, mientras que las metástasis metacrónicas tardías son aquellas que se diagnostican después de los 12 meses del tumor primario.

- Número de metástasis: variable cuantitativa.
- Diámetro de la metástasis más grande: variable cuantitativa medida en centímetros.
- Localización: variable cualitativa nominal (lóbulo hepático derecho, lóbulo hepático izquierdo, bilobares).
- Enfermedad extrahepática en el momento del diagnóstico de la metástasis hepática: variable cuantitativa dicotómica (si/no).
- QT preoperatoria a la cirugía hepática: variable cualitativa dicotómica (si/no).
- *Wt-KRAS* estatus (obtenida del estudio molecular de la pieza del tumor primario): variable cualitativa dicotómica (si/no).
- Rehépatectomía: variable cualitativa dicotómica (si/no).

○ Datos de la analítica pre-hepatectomía:

- Marcadores tumorales CEA y Ca 19,9: Variables cuantitativas (ambos valores recogidos en ng/ml)
- Datos completos de la hematimetría: Leucocitos, neutrófilos, linfocitos, plaquetas (Variables cuantitativas)
- Ratio Neutrófilos/linfocitos: Variable cuantitativa resultante de la división entre el valor de neutrófilos y linfocitos.

4.5.3 VARIABLES INTRAOPERATORIAS

- Fecha de Intervención quirúrgica: variable cuantitativa medida en fechas (día-mes-año).
- Tipo de secuencia quirúrgica: variable cualitativa nominal (colon-hígado, hígado primero, sincrónica).

- Tipo de hepatectomía: variable cualitativa dicotómica (mayor/menor).
 - Tiempo de intervención quirúrgica: variable cuantitativa, medida en minutos. Considerando desde la primera incisión hasta la colocación de la última grapa en la piel. No se incluye el tiempo de anestesia previo ni posterior a la cirugía.
 - Transfusión intraoperatoria de concentrados de hematíes: variable cualitativa dicotómica (sí/no).
 - Pérdida hemática: variable cuantitativa recogida en mililitros.
 - Tratamiento local adicional, radiofrecuencia en el acto quirúrgico: variable dicotómica (si/no)
- Datos anatomopatológicos:
 - Número de lesiones hepáticas: variable cuantitativa.
 - Tamaño de la lesión mayor resecada: variable cuantitativa medida en centímetros.
 - Tamaño total de todas las lesiones resecadas: variable cuantitativa medida en centímetros.
 - Grado de diferenciación de la metástasis resecada: variable cualitativa nominal (Pobrementemente diferenciada, moderadamente diferenciada, bien diferenciada, indiferenciada, fibrosis con respuesta completa a tratamiento quimioterapéutico)
 - Tipo de resección: variable cualitativa nominal (R0: márgenes libres, R1: márgenes afectos microscópicamente, R2: márgenes afectos visibles). Se consideró un margen R0 cuando el margen libre alcanzaba 1mm o más. A partir de este concepto se generó la variable cualitativa dicotómica: Margen libre: si/no
 - Tamaño del margen de resección: variable cuantitativa medida en milímetros.
 - Invasión linfovascular: cualitativa dicotómica (si/no).
 - Invasión perineural: cualitativa dicotómica (si/no).
 - Presencia de nódulos linfáticos perihiliares: variable cualitativa dicotómica si/no

4.5.4 VARIABLES POSTOPERATORIAS

- Presencia de complicaciones: Variable cualitativa dicotómica si/no
- Tipo de complicaciones: Variable cualitativa dicotómica: Complicaciones médica/ Complicaciones quirúrgicas.
- Complicaciones quirúrgicas: Variable cualitativa nominal.

- ★ Hemoperitoneo: definida como la caída de la hemoglobina > 3g/dL sobre la línea-base establecida postquirúrgicamente, cualquier transfusión postquirúrgica por pérdida de hemoglobina durante una reintervención para controlar el sangrado (embolización o relaparotomía) o evidencia de sangrado, como pérdida sanguínea por un dren o hemorragia activa demostrada en estudios de imagen.
 - ★ Fuga biliar, definida como la elevación de 3 veces el valor de la bilirrubina sérica en el drenaje, o la necesidad de radiología intervencionista o quirúrgica de una colección biliar o de una peritonitis biliar.
 - ★ Colección intraabdominal: Presencia de secreción purulenta aislada del resto de la cavidad peritoneal por adherencias inflamatorias, asas de intestino, mesenterio o alguna víscera abdominal, comprobada mediante una prueba de imagen (TC o ecografía).
 - ★ Infección del sitio quirúrgico: es la infección relacionada con la operación que ocurre en la incisión quirúrgica, o cerca de ella, durante los primeros 30 días de la operación.
 - ★ Insuficiencia hepática leve/grave: Deterioro de una o más de las funciones de síntesis, excreción o detoxificación del hígado que incluye hiperbilirrubinemia, hipoalbuminemia, tiempo prolongado de protrombina o del INR, lactato sérico elevado y encefalopatía durante o después del día 5 postquirúrgico.
- Complicaciones graves: variable cualitativa dicotómica (sí/no). Se define como aquella complicación que representa un grado \geq III de la clasificación de Clavien-Dindo.
 - Días de ingreso: Variable cuantitativa determinada en días, contabilizados desde el día de su ingreso hasta el día del alta.

4.5.5 VARIABLES DE SEGUIMIENTO A LARGO PLAZO

- QT adyuvante al tratamiento de resección hepática: variable cualitativa dicotómica (si/no).
- Aparición de recidiva o progresión de la enfermedad: variable dicotómica (si/no). Determinada en el seguimiento del paciente y debidamente documentada con las pruebas de imagen correspondiente (TC, RMN y/o PET)
- Fecha de diagnóstico, por imagen, de la recidiva: variable cuantitativa.

- Tratamiento quirúrgico de la recidiva: variable cuantitativa dicotómica (si/no)
- Tratamiento QT paliativo en caso de recidiva: variable cualitativa dicotómica (si/no)

4.5.6 ESTADO AL FINAL DEL ESTUDIO

- Estado del paciente al final del estudio: variable cualitativa dicotómica (muerto/vivo)
- Estado de la enfermedad al final del estudio: variable dicotómica (paciente sano sin recidiva/paciente con recidiva o progresión de la enfermedad)
- Tiempo de supervivencia: variable cuantitativa medida en meses, desde la fecha de la resección hepática hasta el final del seguimiento o de la muerte del paciente.
- Tiempo libre de enfermedad: variable cuantitativa medida en meses, desde la fecha de la resección hepática hasta la aparición de la recidiva tumoral o de la muerte del paciente.

4.6 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

4.6.1 RECOGIDA Y TRATAMIENTO DE DATOS

Se confeccionó una base de datos para obtener la información estadística de este estudio, con el paquete estadístico SPSS® versión 25 (IBM Corporation®, Armonk, New York, EE.UU.). Los valores fueron introducidos por una sola persona y revisados por un experto. Tras su depuración fueron analizados utilizando el mismo programa estadístico.

Dado que la recopilación de los datos fue un 50% prospectiva, las pérdidas se limitaron al 5%, de modo que la pérdida de valores superior a esta cifra en una determinada variable fue considerada como un posible sesgo del estudio e informada en el análisis de los resultados.

4.6.2 ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA

Para el análisis descriptivo de las variables cuantitativas se emplearon, como índices de tendencia central y de dispersión: la media aritmética y su desviación típica (*ds*) o la mediana y el rango intercuartílico (RIQ), en función de asumirse o no, el supuesto de la normalidad de las distribuciones, determinado mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov (K-S).

Las variables cualitativas y cuantitativas discretas fueron descritas mediante las frecuencias absolutas y relativas (porcentajes) de sus categorías. Se calcularon los intervalos de confianza al 95% (IC 95%) de los parámetros.

La representación gráfica de las variables cuantitativas se efectuó mediante histograma de frecuencias; mientras que, para las variables cuantitativas se usaron gráficos de barras o de sectores. Para los estudios de supervivencia, se representaron con las curvas de Kaplan Meier.

4.6.3 ESTADÍSTICA INFERENCIAL

Para el estudio estadístico, se han considerado todos los pacientes de la muestra, incluyendo aquellos con resultados oncológicos diferentes a R0.

Los pacientes con mortalidad posquirúrgica (dentro de los 30 días posterior a la cirugía) fueron incluidos para el estudio estadístico descriptivo. Sin embargo, estos pacientes fueron descartados, en el momento del análisis estadístico a largo plazo en relación a cifras de supervivencia global y libre de enfermedad.

1. Análisis Univariante

Mediante las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier, se analizó cada una de las variables dependientes del tumor primario, de la cirugía hepática y de las características de la pieza de resección quirúrgica, para determinar cual de ellas influía sobre la supervivencia global y libre de enfermedad de nuestra serie.

2. Análisis Multivariante

El método estadístico regresión de Cox fue usado para determinar los factores pronósticos asociados con la supervivencia global y la supervivencia libre de

enfermedad. Fueron seleccionados para participar en este modelo todos aquellos potenciales factores pronósticos que obtuvieron una significación estadística en el análisis univariante, con una $p \leq 0,10$

El sistema proporciona todos los pasos, con las variables introducidas en cada uno de ellos hasta que se obtiene una ecuación final con las variables significativas (proporciona los coeficientes y sus intervalos de confianza del 95%).

3. Análisis bivariante

Se empleó el test T de Student para el estudio de diferencias entre dos promedios, según se verificara o no la hipótesis de normalidad.

En caso de comparar tres promedios, se utilizó el test paramétrico de Kruskal-Wallis.

El estudio de relación entre dos variables cualitativas se llevó a cabo utilizando el test Chi Cuadrado de Pearson o Fisher, según se cumpliera o no la hipótesis sobre frecuencias esperadas y en el caso de las tablas de 2x2 se empleó el test de Barnard.

Se consideraron diferencias estadísticamente significativas aquellas en las que se obtuvieron valores con $p < 0,05$.

4.7 ASPECTOS ÉTICO-LEGALES

Se solicitó autorización al Comité de Ética de la Investigación Clínica del Hospital Universitario Río Hortega para la realización de este trabajo.

Este estudio ha respetado los principios de la Declaración de Helsinki de 1964 (Última revisión Edimburgo 2000), las Normas de Buena Práctica Clínica, las directrices ICH (International Conference on Harmonisation) y cumpliendo la Ley 14/2007 de 3 de julio vigente, de Investigación Biomédica.

Se ha garantizado la confidencialidad y manejo adecuado de la información, por lo que los datos aquí recogidos no podrán ser vistos ni utilizados por otras personas ajenas al estudio ni con un propósito diferente de lo establecido en este estudio, cumpliendo así, la normativa legal sobre confidencialidad de los datos (Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo de 27 de abril de 2016).

No existe conflicto de intereses por parte de los investigadores en la elaboración de este estudio, así como tampoco se ha recibido financiación económica de ningún tipo, por parte de la entidad privada, para la realización del mismo.

4.8 BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA

La búsqueda bibliográfica se ha realizado en la base de datos PubMed/MEDLINE, cuyos datos han sido desarrollados y se mantienen actualizados por la *National Library of Medicine* de los Estados Unidos de América.

La búsqueda inicial se planteó en base a términos libres y la definitiva mediante términos MeSH (*Medical Subject Headings*), utilizando los operadores booleanos, los límites de tiempo y el filtro de idioma para confeccionar la estrategia más adecuada. Los términos MeSH empleados fueron: *colorectal liver metastasis, liver resection, colorectal cancer, disease free-survival, prognosis factors*. Los idiomas seleccionados fueron inglés y español.

La búsqueda bibliográfica se completó con la consulta de manuales y libros de texto actualizados, la consulta de las páginas web de diversas sociedades científicas y la comunicación directa con expertos.

V. RESULTADOS

5 RESULTADOS

Se efectuaron un total de 171 hepatectomías por MHCCR (154 primarias y 17 rehepatectomías), de éstas se descartaron 6 pacientes por haber recibido tratamiento de radiofrecuencia exclusivo, 9 por haber sido abordados con la estrategia terapéutica *liver first* y 2 por no tener resultados anatomopatológicos consistentes con metástasis hepáticas de CCR.

Quedando finalmente una muestra de 154 pacientes operados por metástasis hepáticas de CCR por nuestra Unidad de Cirugía Hepatobiliopancreática (Servicio de Cirugía General y Digestiva, HURH, Valladolid) entre el 1 de enero de 2010 y el 31 de agosto de 2018.

5.1 ANÁLISIS DESCRIPTIVO

5.1.1 PACIENTES

De la muestra estudiada, 61 pacientes correspondían al sexo femenino (39,6%) y 93 al sexo masculino (60,4%) [\[Gráfico 1\]](#). La variable “edad” presentó una distribución no normal, con una mediana de 65,50 años (RIQ 57 a 72,25 años) [\[Gráfico 2\]](#).

Gráfico 1. Gráfico de sectores que muestra distribución por sexo

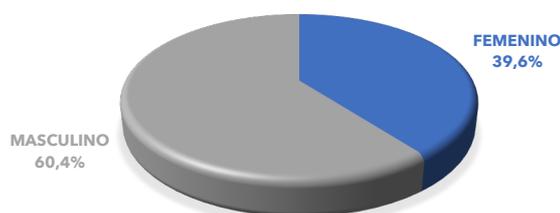
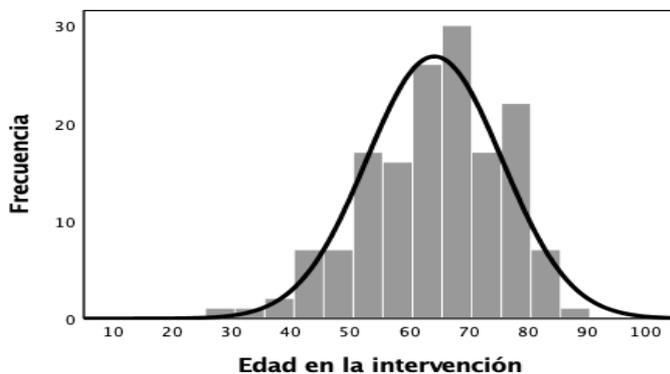
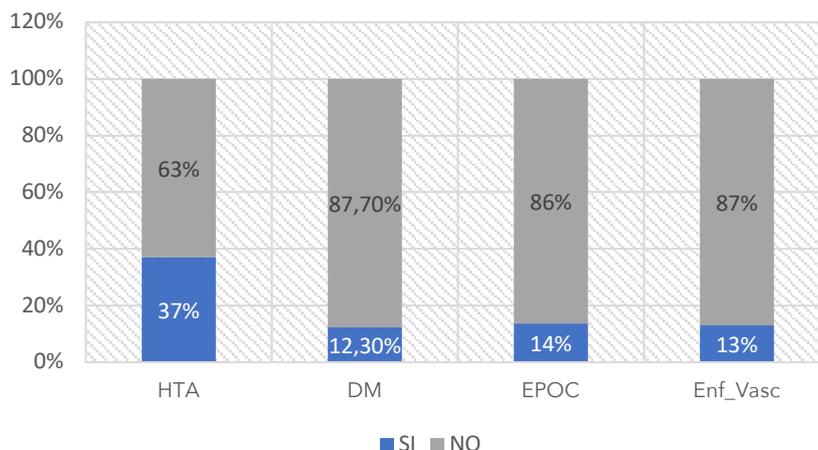


Gráfico 2. Histograma que muestra la distribución por edad.



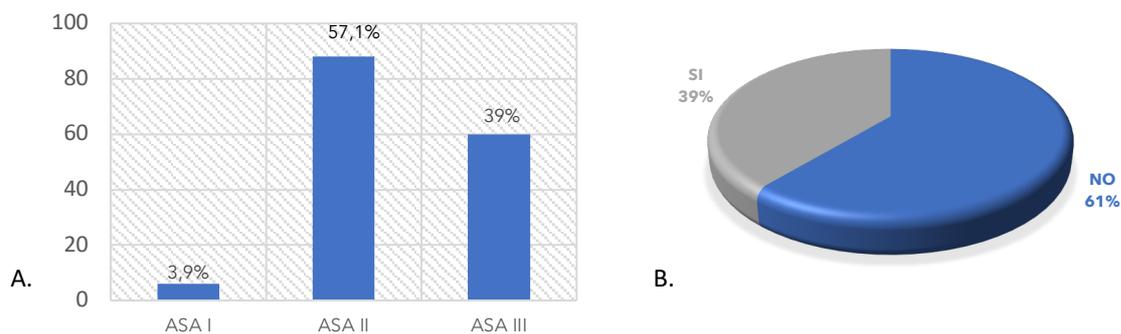
En cuanto a los antecedentes médicos de interés, 57 (37%) pacientes presentaron HTA, 19 (12,3%) DM, 21 (13,6%) EPOC y 20 (13%) algún tipo de enfermedad cardiovascular [Gráfico 3].

Gráfico 3. Gráfico de barras de distribución de enfermedades preoperatorias.



El riesgo anestésico medido con la clasificación de la *American Society of Anesthesiologists* (ASA), se distribuyó de la siguiente forma: tipo III en 60 pacientes (39%), tipo II en 88 pacientes (57,1%) y tipo I en 6 pacientes (3,9%) [Gráfico 4.A]. A partir de esta variable, se generó la variable “ASA riesgo alto”, agrupando los casos ASA I y II, como ASA riesgo alto NO y los casos ASA III como ASA riesgo alto SI [Gráfico 4.B].

Gráfico 4. A. Diagrama de barras que muestra la distribución en cada uno de los grados de la clasificación de la ASA y B. Diagrama de sectores que muestra la distribución de la variable "ASA riesgo alto".



5.1.2 TUMOR PRIMARIO

Respecto al origen del tumor primario, 35 (22,7%) casos correspondieron a tumor de colon derecho, 71 (46,1%) a tumor de colon izquierdo, 46 (29,9%) a tumor de recto, y en 2 (1,3%) casos tumor sincrónico derecho e izquierdo [Gráfico 5].

A partir de esta variable se obtuvo una nueva variable en donde se agruparon los tumores con origen en colon (108) y recto (40) [Gráfico 6].

Gráfico 5. Diagrama de sectores, que representan la distribución del origen del tumor primario

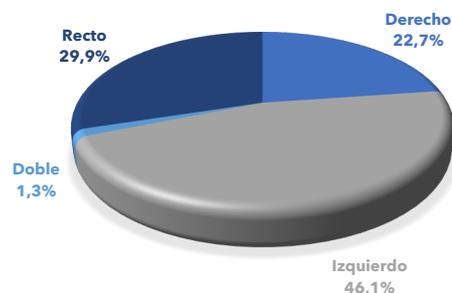
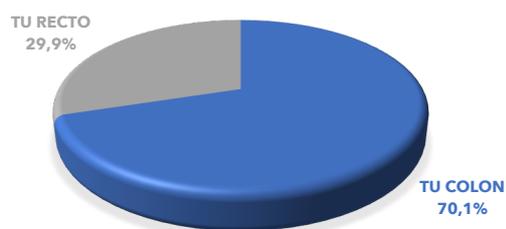
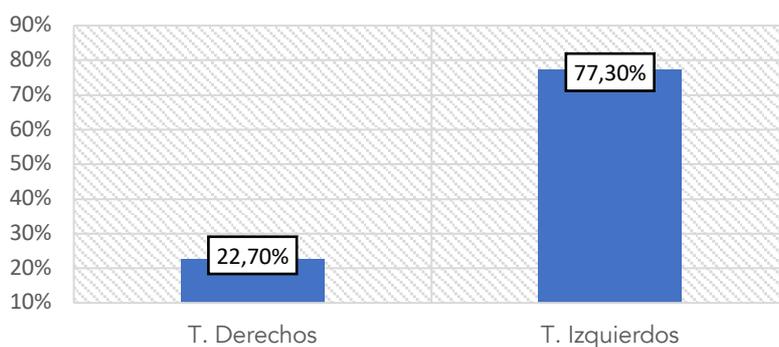


Gráfico 6. Gráfico de anillo, que muestra la distribución de los tumores según su localización en colon o recto.



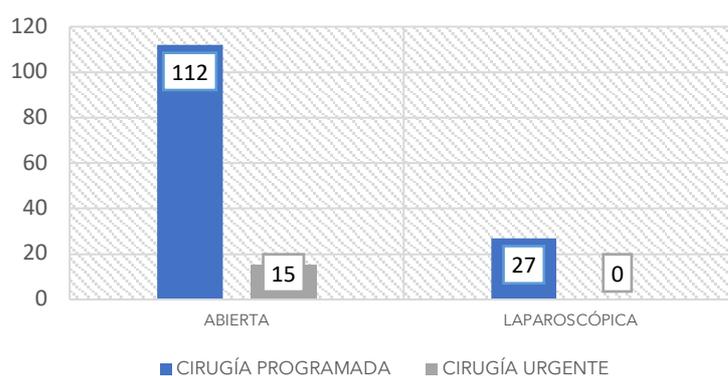
Y otra variable en donde se dividen los tumores de acuerdo a su origen embriológico, tumores derechos (35) a los que corresponden los tumores de ciego, colon ascendente, ángulo hepático y transversal. Y en tumores izquierdos (119), que corresponden con los tumores de ángulo esplénico, colon descendente, sigma y recto [Gráfico 7].

Gráfico 7. Gráfico de barras que muestra la distribución del tumor primario según su origen embriológico.



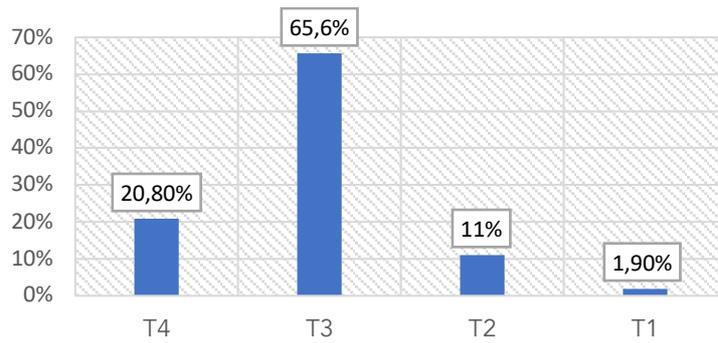
Del total de casos del tumor primario en el 90,3% (139) se intervino de forma programada, y de éstos en 27 casos se realizó cirugía colorrectal laparoscópica [Gráfico 8]. No se pudieron obtener datos completos sobre el tipo de procedimiento quirúrgico realizado sobre el colon.

Gráfico 8. Diagrama de barras, que representan la distribución del tipo de cirugía que se llevo a cabo con el tumor colorrectal primario.



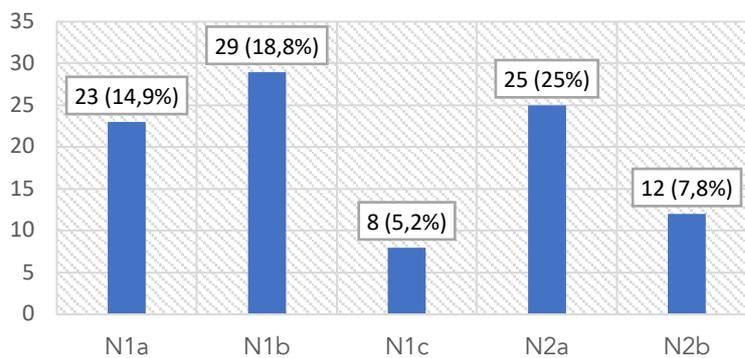
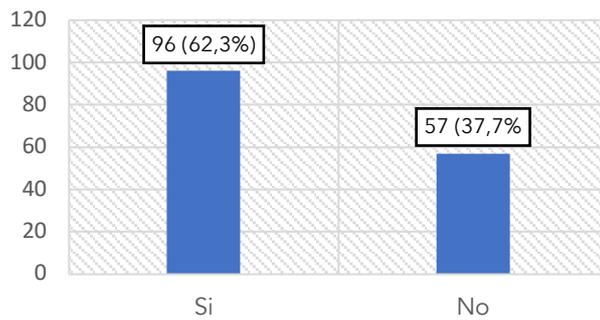
En cuanto al estudio anatomopatológico del tumor primario, 32 (20,8%) casos fueron T4, 101 (65,6%) T3, 17 (11%) T2 y 3 (1,9%) T1, en 1 caso no se pudo encontrar detalles de la anatomía patológica del tumor primario [Gráfico 9].

Gráfico 9. Diagrama de barras, que representan la distribución del tumor colorrectal según el tipo de T, según la clasificación TNM.



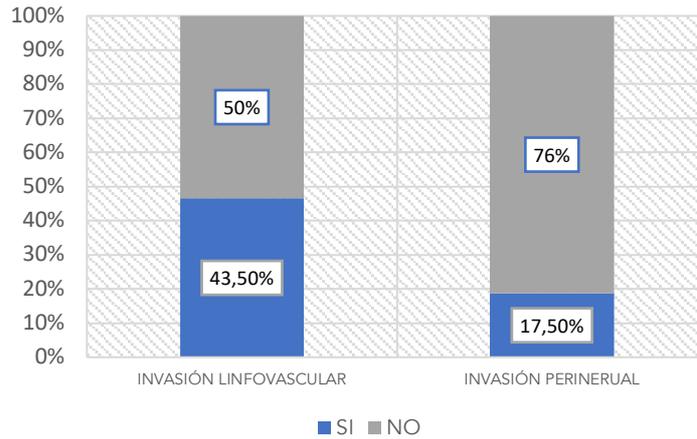
En 96 (62,3%) casos se hallaron nódulos metastásicos positivos, de ellos 37 (38,5%) casos correspondían a N2 o más (≥ 4 nódulos metastásicos) [\[Gráfico 10\]](#).

Gráfico 10. Diagrama de barras, que representan el número de casos de cáncer colorrectal con N positivas, según la clasificación TNM. A continuación, se puede observar un diagrama de barras con la distribución de los tipos de N, según la clasificación TNM (AJCC 8)



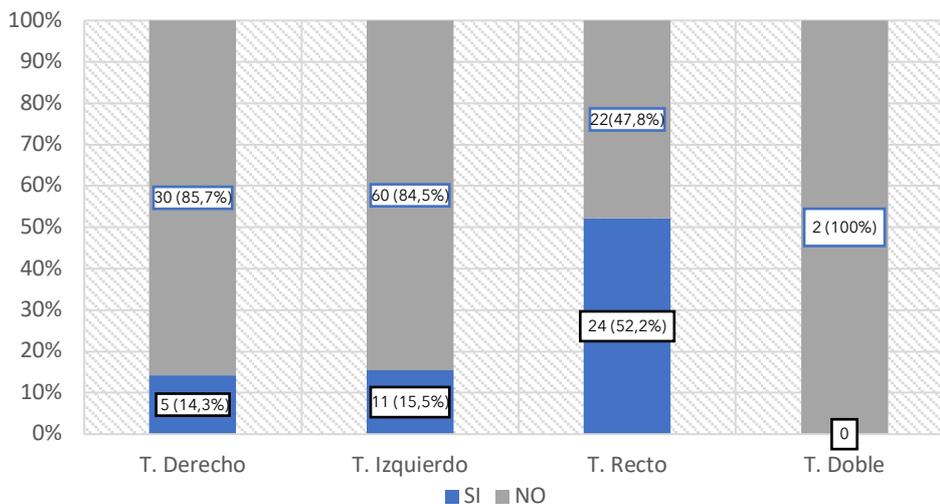
Del total de la muestra, sólo se reportaron datos de invasión linfovascular en 144 estudios anatomopatológicos, de los cuales 67 casos tuvieron presencia de invasión linfovascular. En el caso de invasión perineural también estuvo disponible en 144 casos, de los cuales tan sólo 27 tuvieron invasión perineural presente, mientras que en 117 casos fue negativa [Gráfico 11].

Gráfico 11. Diagrama de barras horizontales, que representan el número de casos de cáncer colorrectal con afectación perineural y perivascular.



En cuanto al tratamiento neoadyuvante del cáncer colorrectal, éste fue indicado en 40/154 (26%) casos, siendo más frecuente en pacientes con cáncer de recto (24 [52,2%] de 46 casos) [Gráfico 12].

Gráfico 12. Diagrama de barras combinadas, que representan en azul el número de casos de cáncer colorrectal sin tratamiento neoadyuvante y en color verde el número de casos que recibieron neoadyuvancia.



El tratamiento adyuvante fue indicado en 114 (74%) pacientes, a 74/108 con neoplasia cólica y a 40/46 con neoplasia rectal [Gráfico 13]. [Gráfico 11]. Si tomamos como referencia los pacientes que resultaron con nódulos positivos, se dio adyuvancia al 83,3% de éstos (80/96) [Gráfico 14].

Gráfico 13. Diagrama de barras, que muestra la distribución del tratamiento adyuvante según el tipo de cáncer colorrectal.

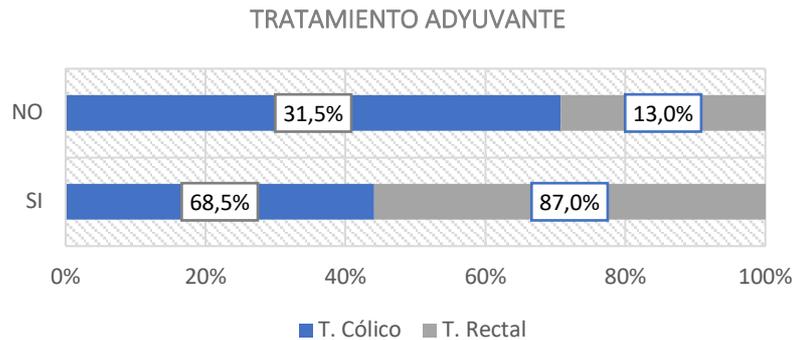
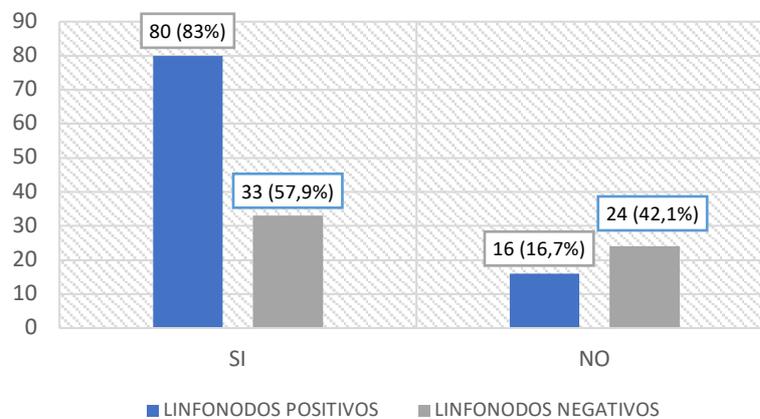


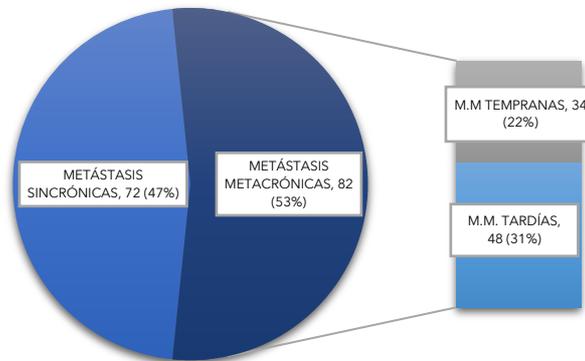
Gráfico 14. Diagrama de líneas, que muestra la distribución del tratamiento neoadyuvante según el tipo de N.



5.1.3 METÁSTASIS HEPÁTICAS

De nuestra muestra, 72 (46,8%) pacientes tuvieron metástasis sincrónicas y 82 (53,2%) metástasis hepáticas (MH) metacrónicas. En cuanto a las metástasis metacrónicas, el tiempo transcurrido desde el diagnóstico del tumor primario hasta la aparición de la metástasis, tuvo una distribución no normal, con una mediana de 14,50 meses (RIQ de 10,75 a 24 meses). De éstas 82 metástasis metacrónicas, 34 fueron metástasis metacrónicas tempranas (41,5%), mientras que 48 fueron metástasis metacrónicas tardías (58,5%) [Gráfico 15].

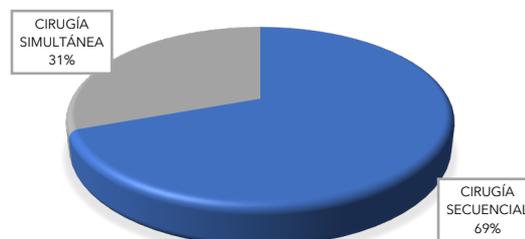
Gráfico 15. Gráfico circular con el tipo de metástasis hepáticas sincrónicas y metacrónicas, con subgráfico de barras con las metástasis metacrónicas (MM) tempranas y tardías.



En 132 (85,7%) casos se realizó cirugía secuencial colon-hígado, incluidos 82 casos de metástasis metacrónicas y 50 casos de metástasis sincrónicas.

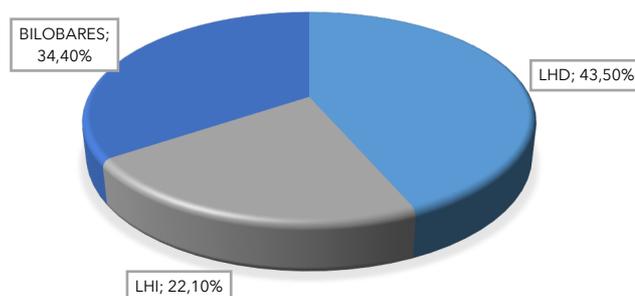
De las metástasis sincrónicas, 22 casos (14,3%) la estrategia quirúrgica fue de cirugía simultánea [Gráfico 16].

Gráfico 16. Diagrama de barras, que muestra el tipo de tratamiento quirúrgico en las metástasis sincrónicas.



La localización de las metástasis hepáticas fue más común en el lóbulo derecho con 67 casos (43,5%), mientras que se presentaron 34 casos (22,1%) en el lóbulo izquierdo y en 53 casos (34,4%) fueron bilobares [Gráfico 17]. De forma global, en 101 casos (65,6%) existió afectación unilobar y en 53 casos (34,4%) afectación bilobar.

Gráfico 17. Diagrama circular, que muestra la distribución de las metástasis hepáticas (MH) en cada lóbulo hepático (LHD: Lóbulo hepático derecho, LHI: Lóbulo hepático izquierdo).



La variable de segmentos afectados según la clasificación de Couinaud de la serie, tuvo una distribución no normal, obteniendo una mediana de segmentos afectados de 2 (RIQ de 1 a 3). [Gráfico 18].

La mediana del número total de metástasis de los casos fue de 1,5 (RIQ de 1 a 3) metástasis. En 77 (50%) casos se trató de metástasis únicas y en 34 (22,1%) casos de dos metástasis [Gráfico 19].

El tamaño de la metástasis más grande, también mostró una distribución no normal, con una mediana de 3cm (RIQ de 1,7 a 4cm). En 119 (77,3%) casos la metástasis hepática tuvieron un tamaño menor-igual a 4 centímetros y en 35 (22,7%) casos fue mayor a 4 centímetros.

El tamaño total de las metástasis (suma de todas las metástasis) tuvo una mediana de 3,85cm (RIQ de 2,5 a 6 centímetros).

Gráfico 18. Histograma que muestra el número de segmentos hepáticos de Couinaud afectados por metástasis hepáticas (MH) (Distribución no normal).

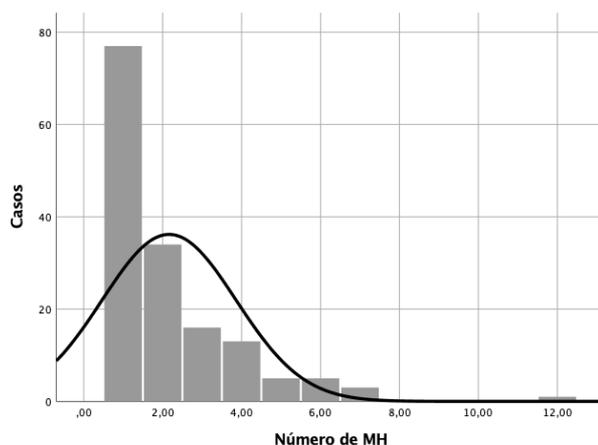
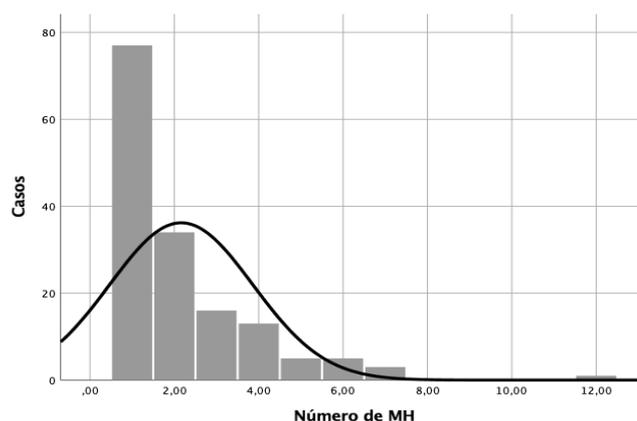


Gráfico 19. Histograma, que muestra la distribución del número de metástasis hepáticas (MH) de los casos de la muestra (Distribución no normal).

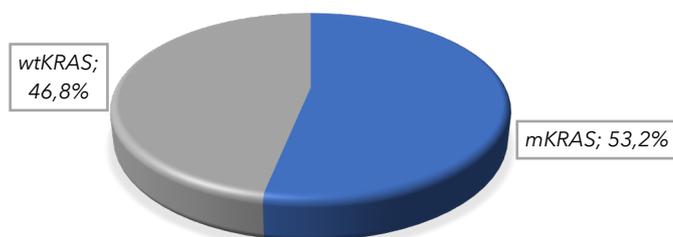


5.1.4 VARIABLES BIOLÓGICAS DE LA METÁSTASIS HEPÁTICAS.

Al hacer el diagnóstico clínico de metástasis hepáticas, se remitió por parte de Oncología, el estudio del *K-RAS* en la pieza del tumor primario, en caso de no haber resección del tumor primario previa, el estudio se obtuvo directamente de la pieza quirúrgica posterior a la cirugía de la MH. El estudio se indicó sobre todo para preparar la estrategia quimioterapéutica con anti-EGFR, en los de pacientes no subsidiarios a quimioterapia no se hizo el estudio del *K-RAS* (45 pacientes).

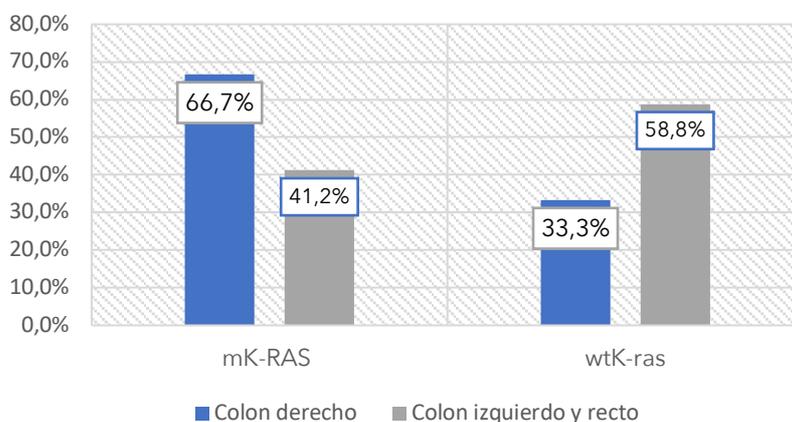
Se obtuvo la determinación del tipo de *K-RAS*, salvaje (*wild type*, *wt*) o mutado (*mutated*, *m*) en 109/154 pacientes (70,8%). Siendo del tipo salvaje (no mutado) en 58 casos (53,2%), mientras que en 51 casos fue mutado (46,8%) [Gráfico 20]

Gráfico 20. Diagrama circular, que muestra la distribución del tipo de *KRAS* en la muestra.



En cuanto a la distribución del *K-RAS* según el origen embriológico del tumor primario, estuvo presente en 24/35 pacientes con tumor de colon derecho y en 85/119 pacientes con tumor de colon izquierdo y de recto. Se detectó *mKRAS* en 16/24 (66,7%) casos de colon derecho, mientras que en caso del colon izquierdo y recto se encontró 35/85 (41,2%) casos con *mK-RAS* [Gráfico 21]

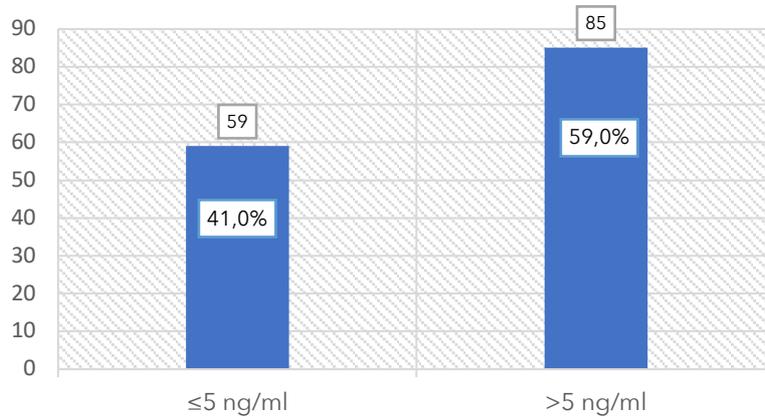
Gráfico 21. Diagrama de barras, que muestra la distribución del tipo de *KRAS* según la localización del tumor primario.



Antes de la cirugía hepática se obtuvo los valores del marcador tumoral CEA. La variable *CEA prehepatectomía* estuvo disponible en 144 casos, siguiendo una distribución no normal, la mediana de su valor fue de 7,5 ng/ml (RIQ 2,9 a 23,93 ng/ml).

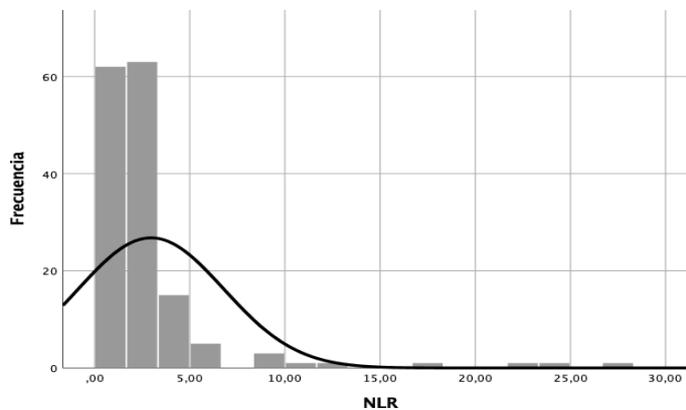
A partir de esta variable, se estableció como valor patológico un CEA > 5ng, mostrando un 41% (59/144) de los casos con CEA ≤ 5 ng/ml, y en el 59% (85/144) de los casos CEA >5 [Gráfico 22].

Gráfico 22. Diagrama de barras, con la distribución de la muestra, según su valor de CEA pre-hepatectomía



Se determinó también, en base a los datos de la analítica preoperatoria, el score del estado inflamatorio “NLR”, que siguió una distribución no normal, con una mediana de 1,95 (RIQ de 1,40 a 3) [Gráfico 23].

Gráfico 23. Histograma que muestra la distribución del score NLR.



5.1.5 CIRUGÍA DE LA METÁSTASIS HEPÁTICA

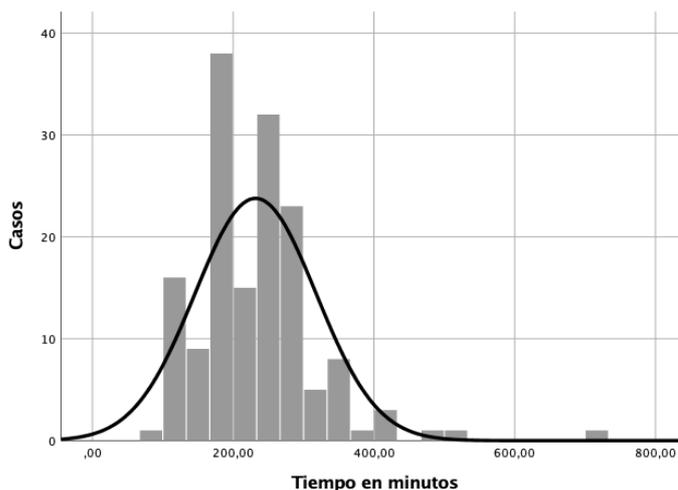
De las 154 hepatectomías realizadas, 15 (9,7%) fueron rehepatectomías.

78 (50,6%) pacientes recibieron tratamiento neoadyuvante, mientras que los 76 (49,4%) restantes recibieron tratamiento quirúrgico directo.

De los 154 pacientes de la muestra, sólo en 3 casos se realizó embolización portal previa.

El tiempo quirúrgico tuvo una distribución no normal, teniendo como mediana 230 minutos (RIQ de 180 a 270 minutos) [\[Gráfico 24\]](#).

Gráfico 24. Histograma que muestra la distribución del tiempo quirúrgico en los casos de la muestra (Distribución no normal).



En 33 casos (21,4%) se precisó transfusión de concentrados hemáticos.

En 66 (42,9%) casos el tratamiento quirúrgico consistió en una hepatectomía mayor (resección de más de 3 segmentos de Couinaud) y en 88 (57,1%) casos se realizó una hepatectomía menor.

En 25 casos la hepatectomía se acompañó de radiofrecuencia. Esta decisión se tomó en base a la imposibilidad de resección total de las metástasis por su localización según los hallazgos de la ecografía intraoperatoria.

En el momento del diagnóstico de la metástasis hepática 10 pacientes presentaron enfermedad metastásica extrahepática, 9 de los cuales fueron metástasis pulmonares resecables, y en 1 caso una metástasis de cúpula diafragmática que fue resecada durante la cirugía de la metástasis hepática.

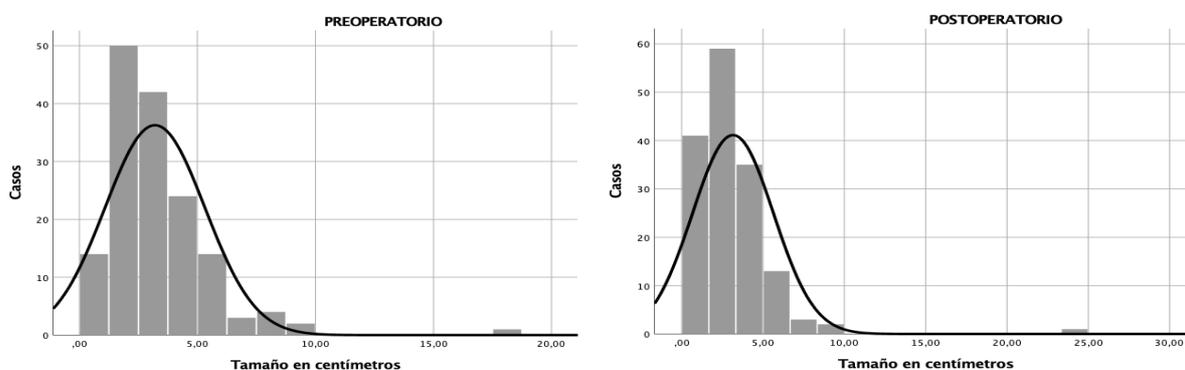
5.1.5.1 Pieza quirúrgica

En 127 casos (82,5%) se alcanzó una resección tipo R0, en 24 (15,6%) de los casos una resección tipo R1 y en 3 (1,9%) casos una resección tipo R2. Sólo se obtuvo el valor del margen de resección en 84 casos, con una mediana de 0,95 cm (RIQ de 0,20 a 1cm).

El número de metástasis resecaadas según los resultados anatomopatológicos, tuvo una distribución no normal, con una mediana de 1 (RIQ de 1 a 3 metástasis). En 78 (50,6%) casos se resecó 1 sola metástasis, y en los restantes 76 (49,5%) casos, se resecaron más de una metástasis. Estos datos son muy similares a los datos obtenidos del diagnóstico prequirúrgico de las MH.

De la misma forma, el tamaño mayor de las metástasis resecaadas, con distribución no normal, tuvo una mediana de 2,65 cm (RIQ de 1,5 a 4 cm). Difiriendo mínimamente de los obtenidos en los estudios preoperatorios (3cm, RIQ 1,7- 4cm) [\[Gráfico 25\]](#).

Gráfico 25. Histogramas, que muestran, a la izquierda la distribución del tamaño en centímetros de la metástasis más grande en el estudio preoperatorio y a la derecha la distribución del tamaño de la metástasis mas grande según los datos anatomopatológicos.

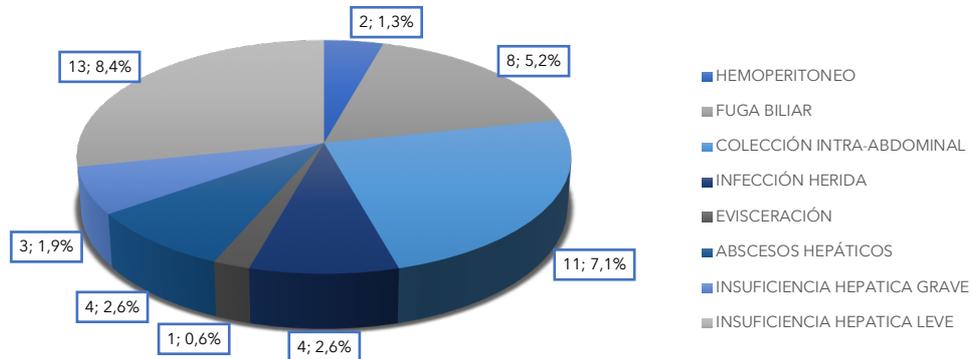


En cuanto a la invasión vascular y perineural de las MH, hubo invasión vascular en 23/142 casos (14,9%), mientras que en 11/142 casos (7,1%) se encontró invasión perineural. No se pudieron recabar datos de adenopatías perihiliares.

5.2 VARIABLES POSTOPERATORIAS

La distribución en función de las complicaciones acontecidas durante los primeros 30 días posterior a la cirugía fue la siguiente: En 84 pacientes (54,5%) se produjo algún tipo de complicación, en 38 (24,7%) de estos casos se trató de una complicación médica, mientras que en 46 (29,9%) casos se produjo una complicación quirúrgica. Se especifican las complicaciones quirúrgicas en el [Gráfico 26](#).

Gráfico 26. Diagrama circular, que muestra la distribución de los pacientes con complicaciones quirúrgicas.



De los 84 pacientes con complicaciones, 12 (7,8%) registraron una complicación grado I según la clasificación de Clavien-Dindo, 4 (31,8%) grado II, 12 (7,8%) grado IIIA, 5 (3,2%) grado IIIB, 4 (2,6%) grado IV y 2 (1,3%) grado V [Gráfico 27]. Teniendo en cuenta esta distribución, 23 (14,9%) de los pacientes sufrieron complicaciones graves (grado \geq III de la clasificación de Clavien-Dindo) [Gráfico 28].

Gráfico 27. Diagrama de barras, que muestra la distribución de las complicaciones postquirúrgicas según la clasificación de Clavien-Dindo.

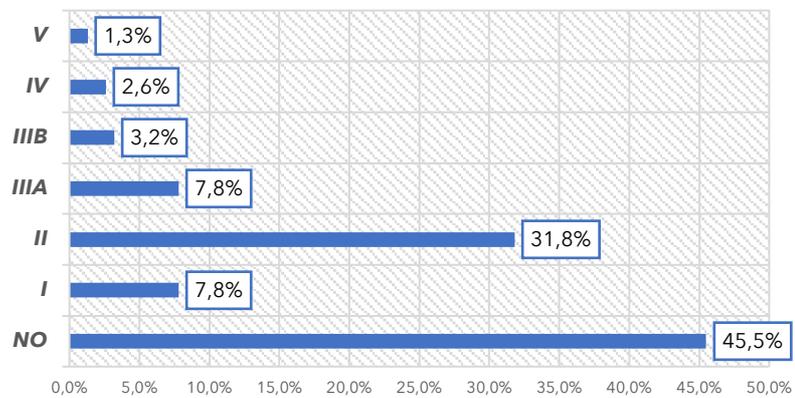
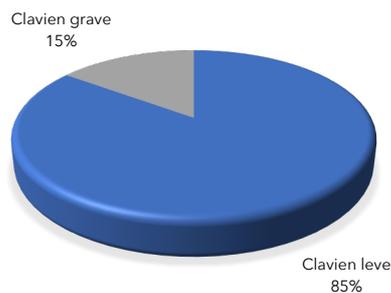
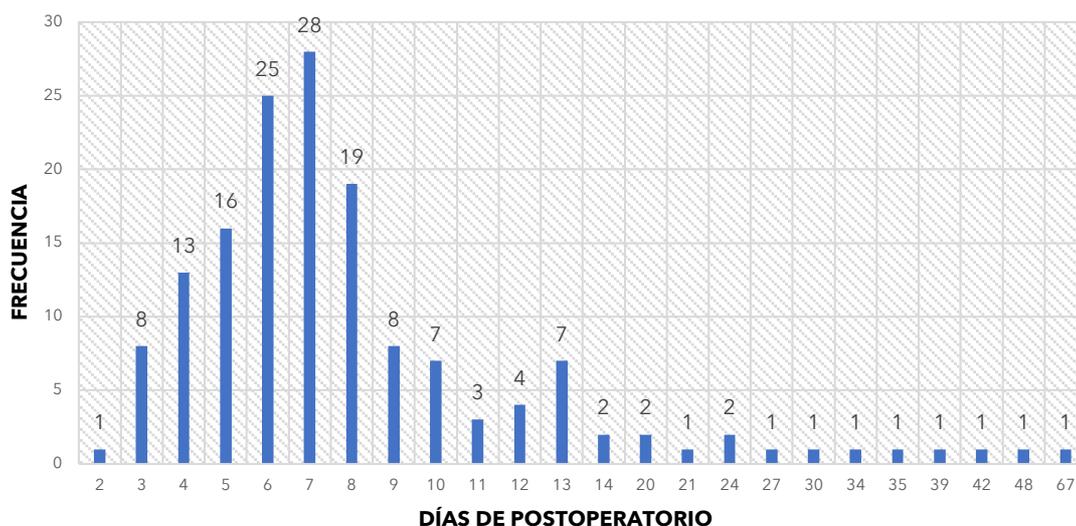


Gráfico 28. Distribución de complicaciones graves (C-D \geq III) vs complicaciones leves (C-D \leq II).



La estancia postoperatoria siguió una distribución no normal, con una mediana de 7 días (RIQ de 5,75 a 9 días). Tomando como punto de corte el valor de 7 días de la mediana, generamos la variable “estancia postoperatoria prolongada”, que mostró la siguiente distribución: el 59,1% de los pacientes (91/154) tuvieron una estancia hospitalaria menor a 7 días, mientras que el 40,9% de los pacientes estuvieron hospitalizados durante 8 o más días (63/154) [Gráfico 29].

Gráfico 29. Diagrama de barras, que muestra la distribución de la estancia hospitalaria postoperatoria medida en días.

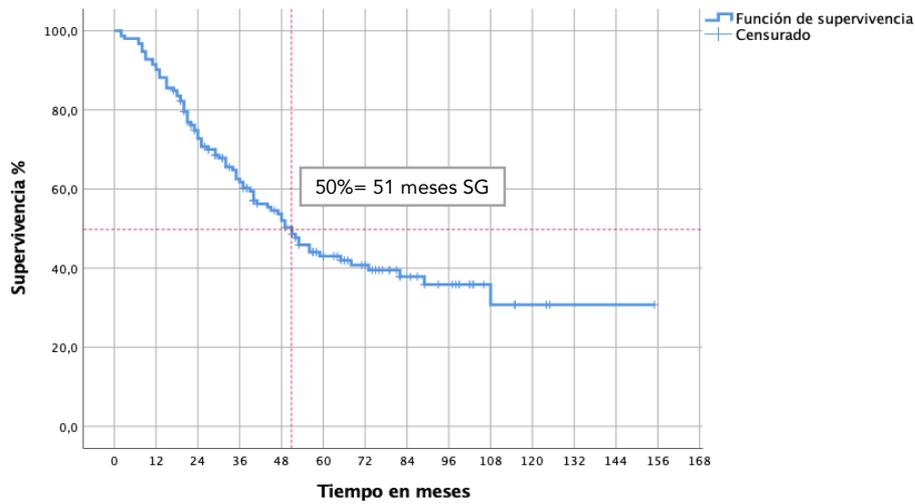


5.3 VARIABLES DE SEGUIMIENTO

La variable “tiempo de seguimiento” tuvo una distribución no normal, con una mediana de 38 meses (RIQ 21 a 65 meses). El tiempo de seguimiento máximo fue de 155 meses. 86 pacientes fallecieron durante el seguimiento.

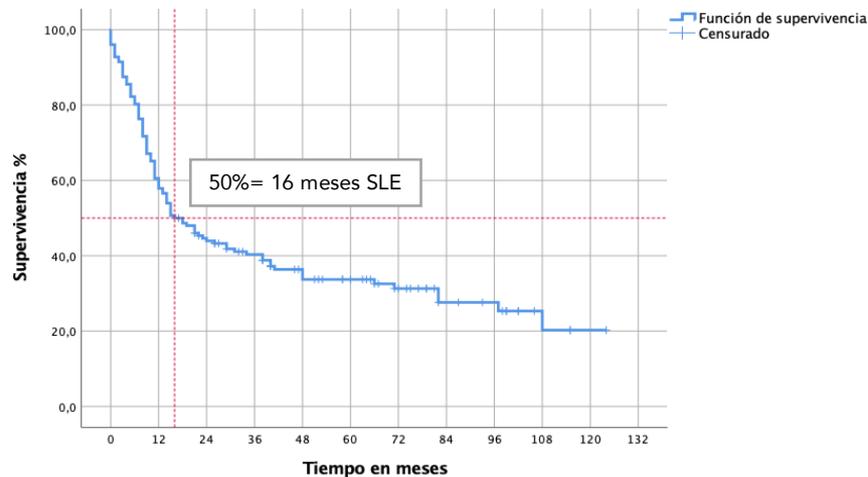
El tiempo medio de supervivencia global (SG) para nuestra muestra fue de 75 meses (RIQ 64-86), mientras que la mediana de SG fue de 51 meses (RIQ 42-59). Con una SG a los 3 años del 62% y a los 5 años del 43% [Gráfico 30].

Gráfico 30. Curva de Supervivencia Global de Kaplan-Meier.



El tiempo medio de supervivencia libre de enfermedad (SLE) para nuestra muestra fue de 46 meses (RIQ 38-54), mientras que la mediana de SLE fue de 16 meses (RIQ 9-23). Con una SLE del 40% a los 3 años y del 33% a los 5 años [\[Gráfico 31\]](#).

Gráfico 31. Curva de Supervivencia Libre de Enfermedad de Kaplan-Meier



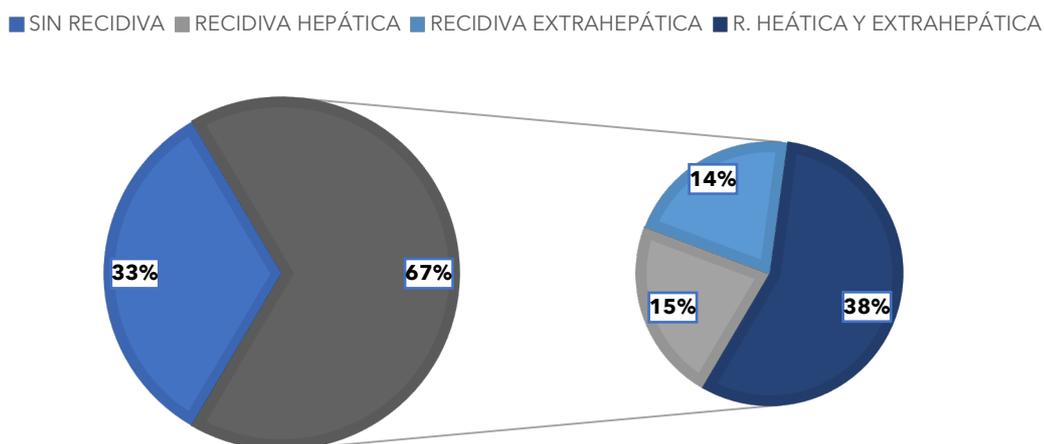
En total 103/154 pacientes sufrieron recidiva metastásica, que corresponde al 66,9% de la muestra, de éstos 65 tuvieron una recurrencia temprana (recurrencia durante el primer año de la cirugía).

La recidiva específica por enfermedad hepática ocurrió en 23/103 casos (14,94%), 58/103 (37,67%) tuvieron recidiva extrahepática concomitante con recidiva hepática, y

22/103 (14,29%) tuvieron recidiva exclusivamente extrahepática con hígado remanente sano. 51/103 (33,1%) de pacientes no mostraron recidiva.

Al final del estudio 48/154 (31,17%) pacientes permanecían vivos y sanos (3 pacientes fallecieron por otras causas sin recidiva en el momento de su muerte) [Gráfico 32].

Gráfico 32. Gráfico circular con subgráfico, que muestra la distribución de las recidivas al final del estudio.



5.4 ANÁLISIS INFERENCIAL

5.4.1 SUPERVIVENCIA GLOBAL

Es el porcentaje de pacientes que siguen vivos transcurrido un período de tiempo que comprende desde la instauración del tratamiento, que en nuestro caso es la cirugía. En nuestra serie la supervivencia global fue del 90% de los pacientes el 1er año, el 62% a los 3 años, el 43% a los 5 años, y el 31% a los 10 años.

A continuación, analizaremos todas las variables con respecto a las características del tumor primario, a las metástasis hepáticas y a los resultados de la anatomía patológica y complicaciones postquirúrgicas para determinar cual de ellas tienen influencia significativa sobre la SG.

5.4.1.1 ANALISIS UNIVARIANTE

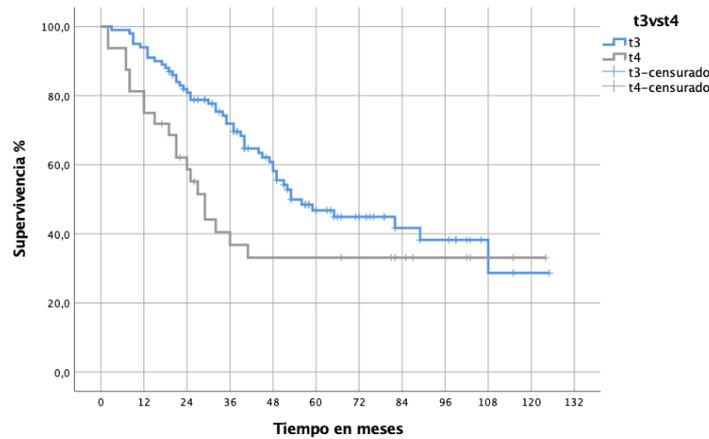
Tras aplicar las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier, y el test comparativo de Log Rank, catorce variables obtuvieron una $p < 0,10$:

Tabla 10. Resultados del análisis de supervivencia global para las variables relacionadas con el tumor primario.

ANÁLISIS UNIVARIANTE			
<i>Característica clinicopatológicas</i>	No. ptes	SG 5 años(%)	Valor P
EDAD			
<70	102	46	0,19
>70	50	34,5	
SEXO			
Femenino	61	43,3	0,90
Masculino	91	43	
ASA			
ASA I-II	93	43,2	0,59
ASA III	59	40,2	
CARACTERÍSTICAS TU PRIMARIO			
Localización Tu primario			
Colon	108	45,2	0,50
Recto	44	37,6	
Tu primario origen embriológico			
Colon Derecho	35	44,1	0,94
Colon Izquierdo	117	41,6	
Estado T			
T1-2 vs T3-4			
T1-T2	20	37,1	0,27
T3-T4	132	44,0	
T3 vs T4			
T3	100	46,8	0,045
T4	32	33,1	
Estado N			
N0	57	52,7	0,011
N+	95	37,2	
Invasión Linfovascular			
SI	67	40	0,745
NO	76	42,3	
Invasión Perineural			
SI	27	31,5	0,085
NO	116	44	

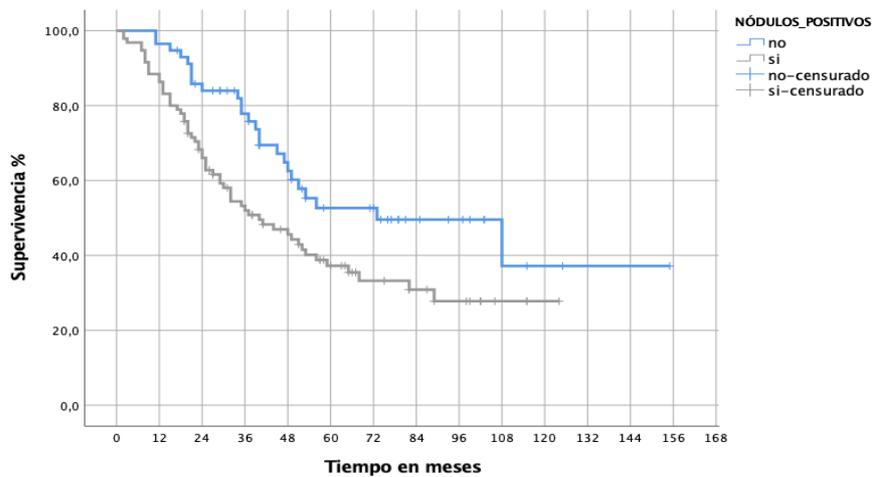
- 1) Tipo de T: Se agruparon los tumores primarios según el tipo de T, haciendo un grupo con los T1-T2 y otro grupo con los T3-T4, el análisis de supervivencia no fue significativo obteniendo una mediana de SG para las T1-T2 de 35 meses comparada con 51 meses para los T3-T4 ($p=0,268$). Al comparar la supervivencia entre los tumores primarios T3 versus T4, se obtuvo que los tumores T3 tuvieron una mediana de SG de 53 meses (IC 95%36,7-69,3 meses comparado con una mediana de SG de 29 meses (IC 95% 22,5-35,5 meses) de los tumores T4 ($p=0,045$) [Gráfico 33].

Gráfico 33. Supervivencia global mayor en tumores primarios T3 comparado con tumores T4.



- 2) Nódulos positivos: Los pacientes con nódulos positivos del tumor primario tuvieron una mediana de SG de 40 meses (IC 95% 26-54 meses) versus 73 meses (IC 95% 28-118 meses) en pacientes con N0 del tumor primario ($p = 0,011$) [Gráfico 34].

Gráfico 34. Supervivencia global en función a la presencia o no de nódulo positivos en el tumor primario



- 3) Invasión perineural del tumor primario, los pacientes con invasión perineural tuvieron una mediana de SG de 32 meses (IC 95% 21 – 44 meses) frente a los que no tuvieron invasión perineural que presentaron una mediana de SG de 53 meses (IC 95% 44-62 meses) ($p = 0,085$) [Gráfico 35].

Gráfico 35. Supervivencia global en función de presencia o no de invasión perineural del tumor primario.

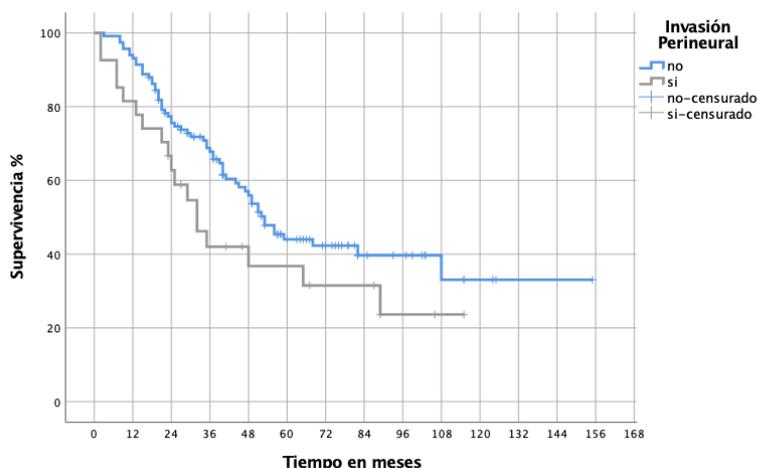
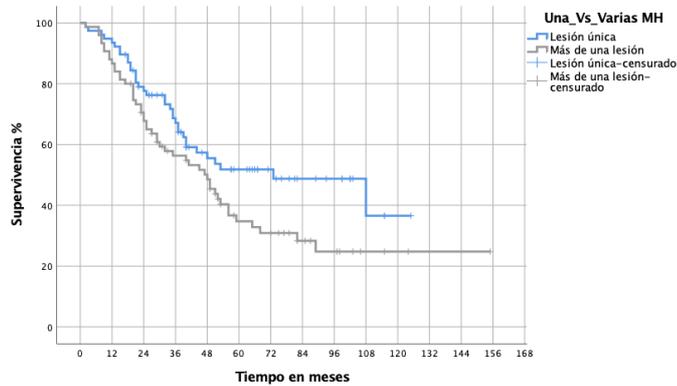


Tabla 11. Análisis de supervivencia con las variables relacionadas con las características de las metástasis hepáticas antes de la cirugía

CARACTERÍSTICAS METÁSTASIS HEPÁTICAS	No. ptes	SG 5 años(%)	Valor P
Tipo de metástasis			
Metacrónicas	81	46,8	0,404
Sincrónicas	71	36,7	
Tipo de metástasis metacrónica			
M.M. temprana	34	43,0	0,430
M.M. tardía	47	50,3	
Número de metástasis			
1 metástasis	77	48,7	0,040
>1 metástasis	75	34,7	
Mayor tamaño de MH más grande			
> 4cm	34	25,2	0,001
<4cm	118	48,2	
Distribución de las metástasis			
Unilobar	100	48,9	0,019
Bilobar	52	32,4	
QT prehepatectomía			
Si	77	32,9	0,011
No	75	51,8	
Metástasis Extrahepáticas			
Si	10	15,6	0,039
No	142	44,9	
K-RAS tipo salvaje			
Si	57	48,5	0,000
No	51	20,0	
CEA Prehepatectomía			
CEA < 5	59	52,0	0,008
CEA > 5	84	38,7	
NLR >5			
Si	13	35,9	0,487
No	139	43,9	

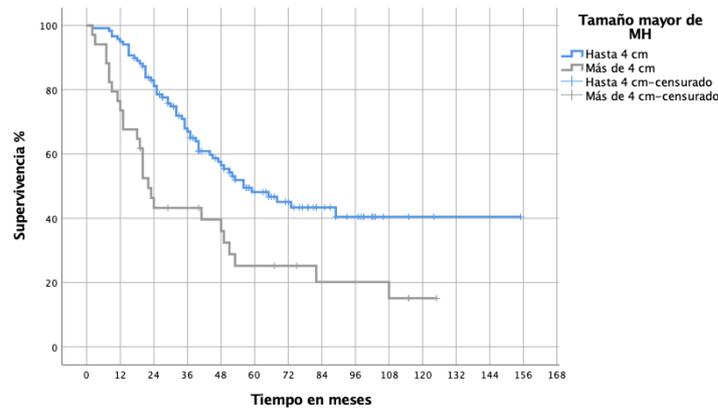
- 4) Número de metástasis: Los pacientes con una sola metástasis tuvieron una mediana de SG de 73 meses (IC 95% 32-114 meses) comparada con la mediana de SG de 48 meses (IC 95% 33-62 meses) de los pacientes con más de una metástasis ($p = 0,042$) [Gráfico 36].

Gráfico 36. Supervivencia global en pacientes con 1 metástasis hepática, comparado que aquellos con más de 1 metástasis hepática.



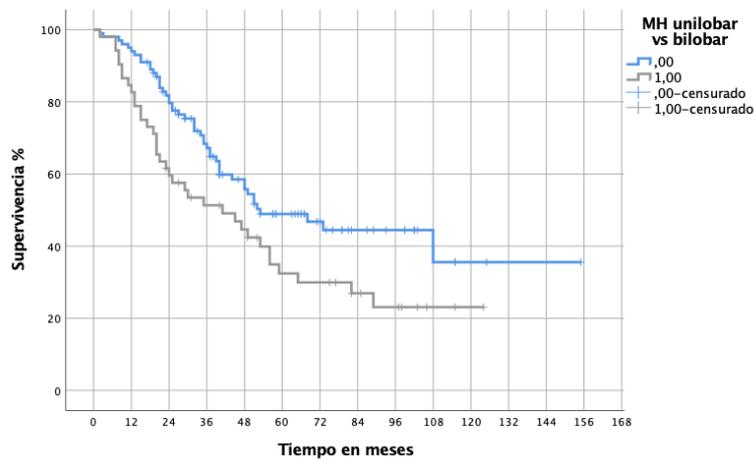
- 5) Tamaño de la metástasis grande >4cm: En los casos de la metástasis hepática más grande >4cm la mediana de SG fue de 22 meses (IC 95% 17-26 meses) frente a los casos con metástasis ≤ 4 cm con una mediana de supervivencia global de 56 meses (IC 95% 36-75 meses) ($p = 0,001$) [Gráfico 37].

Gráfico 37. Supervivencia global según el tamaño mayor de las metástasis hepáticas.



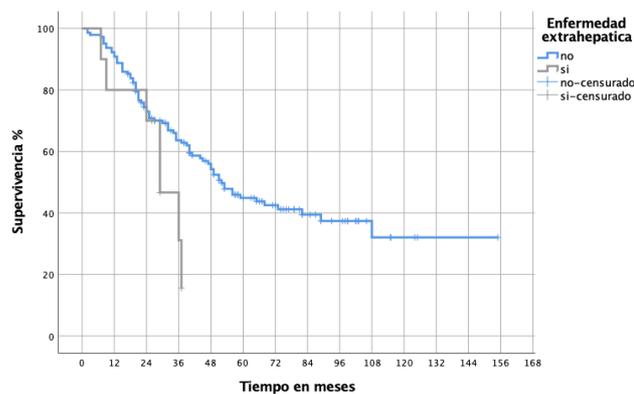
- 6) Afectación hepática bilobar: Cuando existió una afectación bilobar la mediana de SG fue de 41 meses (IC 95% 18-64 meses) frente a la mediana de SG de 53 meses (IC 95% 29-77 meses) en los pacientes con afectación unilobar ($p = 0,019$) [Gráfico 38].

Gráfico 38. Supervivencia global en función de distribución unilobar vs bilobar de las metástasis hepáticas.



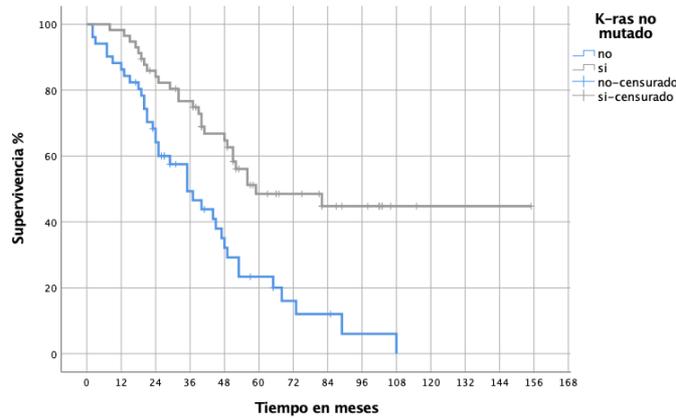
- 7) Enfermedad extrahepática: Pacientes con presencia de enfermedad extrahepática en el momento del diagnóstico de la metástasis hepática tuvieron una mediana de SG de 29 meses (IC 95% 19-39 meses) frente a 52 meses (IC 95% 43-62 meses) de mediana de SG de los que no presentaban enfermedad extrahepática ($p = 0,039$) [Gráfico 39].

Gráfico 39. Supervivencia global en función de presencia o no de enfermedad extrahepática.



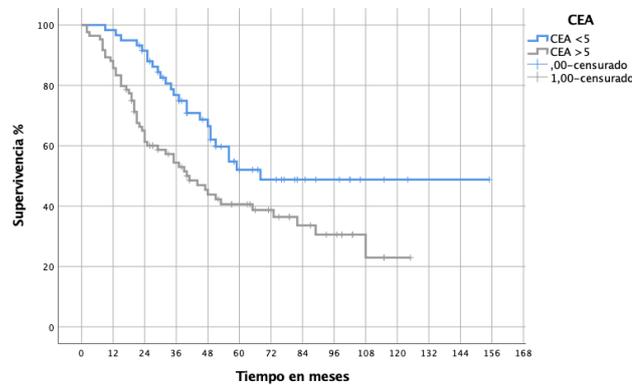
- 8) Presencia de *K-RAS* mutado: la presencia del *K-RAS* mutado determinó una mediana de SG de 35 meses (IC 95% 23-47 meses) versus una mediana de SG de 59 meses (IC 95% 21-97 meses) en los pacientes con *K-RAS* salvaje ($p = 0,000$) [Gráfico 40].

Gráfico 40. Supervivencia global según presencia o no de K-RAS no mutado.



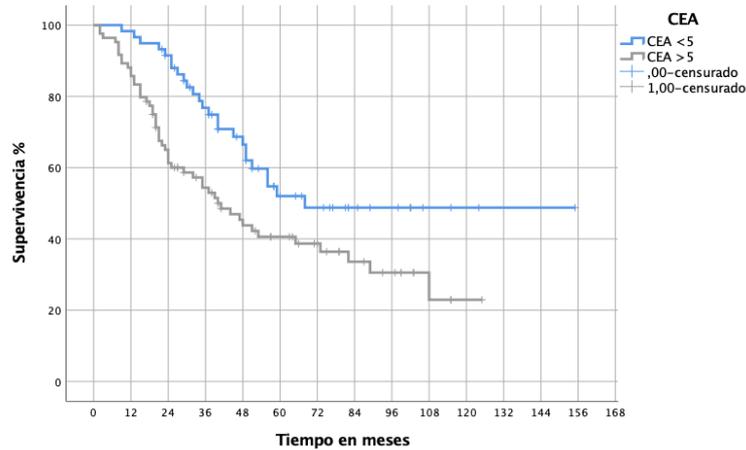
- 9) CEA >5 ng/mL: Los pacientes con CEA \leq 5ng/mL presentaron una media de SG de 95 meses (IC 95% 79-113 meses), comparado con los pacientes con un CEA >5 ng/mL que presentaron una media de SG de 59 meses (IC 95% 48-70 meses) ($p=0,008$) [Gráfico 41].

Gráfico 41. Supervivencia global en función del CEA < 5 ug/ml vs >5ug/ml.



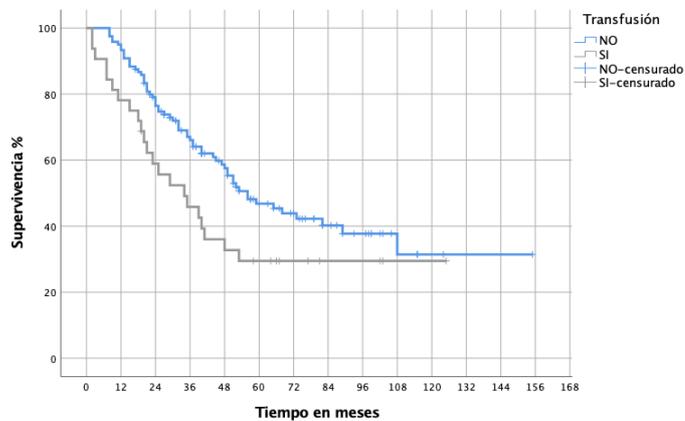
- 10) Quimioterapia prehepatectomía: La mediana de SG para los pacientes que no recibieron QT prehepatectomía fue de 73 meses frente a los pacientes que sí recibieron QT prehepatectomía que fue de 40 meses (IC 95% 24-56meses) ($p = 0,011$) [Gráfico 42].

Gráfico 42. Supervivencia global en función la presencia o no de quimioterapia prehepatectomía.



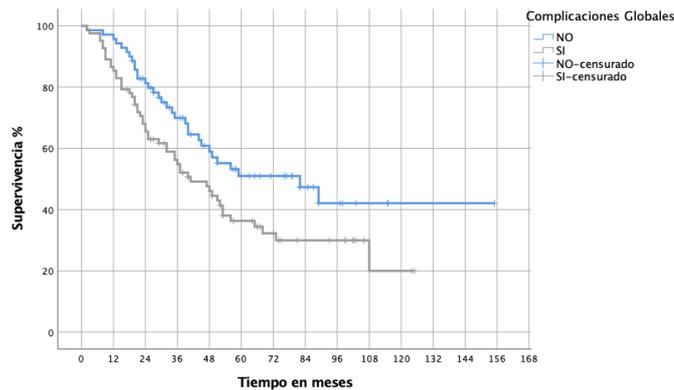
11) Transfusión intraoperatoria: Los pacientes que recibieron transfusión durante la cirugía tuvieron una mediana de SG de 34 meses (IC 95% 15-53 meses) frente a aquellos que no recibieron transfusión con una mediana de SG de 56 meses (IC 95% 40-72 meses), ($p = 0,038$) [Gráfico 43].

Gráfico 43. Supervivencia global según transfusión de concentrado de glóbulos rojos durante la cirugía.



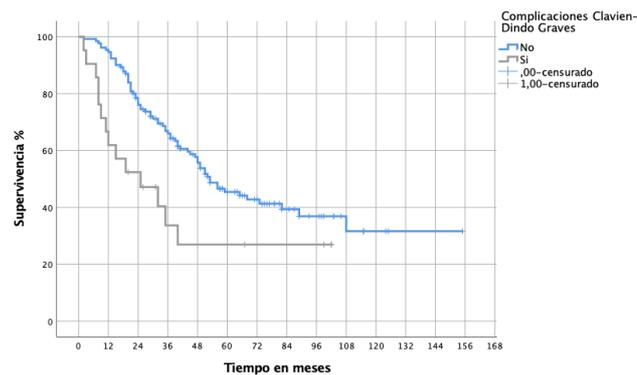
12) Complicaciones globales: Los pacientes que presentaron complicaciones globales tuvieron una mediana de SG de 41 meses (IC 95% 28-54 meses) frente a los que no, con una mediana de SG de 82 meses (IC 95% 42-122 meses) ($p = 0,025$) [Gráfico 44].

Gráfico 44. Supervivencia global en función de la presencia o no de las complicaciones globales.



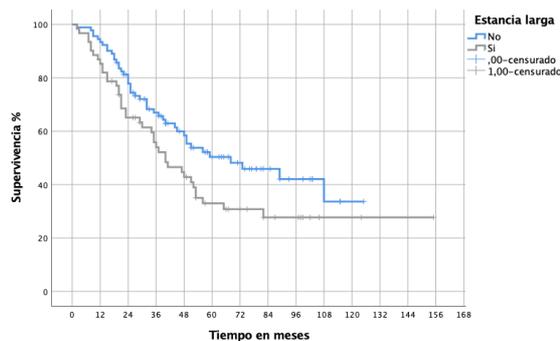
13) Complicaciones Clavien-Dindo graves: Pacientes con complicaciones grado III, IV y V de Clavien-Dindo, presentaron una mediana de SG de 25 meses (IC 95% 3-47 meses) frente a los que no, con una mediana de SG de 53 meses (IC 95% 40-67 meses) ($p = 0,011$) [Gráfico 45].

Gráfico 45. Supervivencia global según la presencia de complicaciones Clavien-Dindo graves ($\geq III$)



14) Estancia postoperatoria prolongada: Pacientes que permanecieron más de 7 días de hospitalización posterior a la cirugía tuvieron una mediana de SG DE 40 meses (IC 95% 26-54 meses) versus los pacientes con menor tiempo de hospitalización con una mediana de SG de 68 meses (IC 95% 33-103 meses) [Gráfico 46].

Gráfico 46. Supervivencia global en función de la estancia postoperatoria prolongada.



15) Márgenes afectados: Los pacientes con margen libre en el resultado de anatomía patológica de la pieza tuvieron una mediana de SG de 68 meses (IC 95% 33-103 meses), mientras que los pacientes con margen afecto < 1mm tuvieron una mediana de SG de 40 meses (IC 95% 26-54 meses) ($p = 0,045$) [Gráfico 47].

Gráfico 47. Supervivencia global según la presencia o no de márgenes afectados.

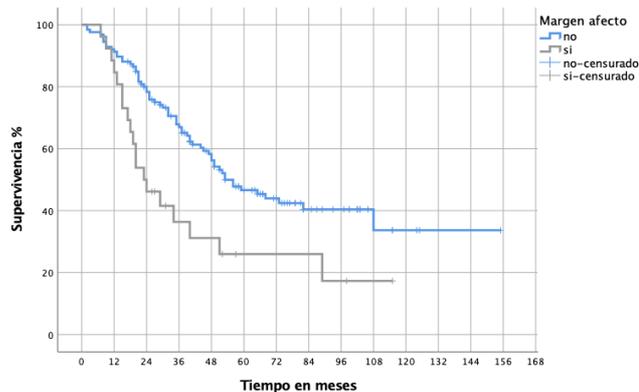


Tabla 12. Análisis de supervivencia global de variables quirúrgicas y postquirúrgicas.

VARIABLES QUIRÚRGICAS	No. pctes	SG 5años(%)	Valor P
Transfusión intraoperatoria			
Si	32	29,5	0,038
No	120	46,8	
Tipo de hepatectomía			
Hepatectomía menor	88	47,3	0,128
Hepatectomía mayor	64	36,7	
VARIABLES POSTQUIRÚRGICAS			
Estancia postquirúrgica larga			
Si	61	30,8	0,045
No	91	50,4	
Complicaciones Globales			
Si	82	34,4	0,025
No	70	51	
Clavien Grave \geqIII			
Si	21	45,4	0,011
No	131	26,9	
Margen afecto			
Si	26	26	0,003
No	126	46,6	
QT Posthepatectomía			
Si	106	43,6	0,184
No	44	38,6	

5.4.1.2 ANALISIS MULTIVARIANTE

El análisis multivariante se realizó mediante la aplicación del modelo de regresión de Cox, en donde se introdujeron todas las variables que consiguieron una $p < 0,10$ en el análisis de supervivencia, identificando 5 factores de riesgos independientes asociados con la SG (**Tabla 13**):

- 1) Los pacientes con el *K-RAS* salvaje tuvieron una probabilidad 0,26 veces (IC 95% 0,15-0,48) menos de fallecer que los pacientes con *K-RAS* mutado, $p = 0,000$.
- 2) Aquellos que precisaron de transfusión de concentrados hemáticos intra-operatorios tuvieron una probabilidad 4,05 veces (IC 95% 2,07-7,92) más de fallecer frente a los pacientes que no precisaron transfusión intraoperatoria, $p = 0,000$.
- 3) Los pacientes con un tamaño > 4 cm de la metástasis hepática más grande tuvieron una probabilidad 2,02 veces (IC 95% 1,10-3,68) mayor de fallecer que los que tuvieron una metástasis mayor < 4 cm, $p = 0,021$.
- 4) Aquellos que presentaron complicaciones Clavien-Dindo \geq III tuvieron una probabilidad de 2,72 veces (IC 95% 1,19-6,24) más de morir comparado con los que no sufrieron este tipo de complicaciones (IC 95% 1,19-6,24), $p = 0,018$.
- 5) El margen afecto, también mostró aumentar la probabilidad de fallecer, hasta en 2,13 veces (IC 95% 1,11-4,08) comparado con aquellos que presentaron margen libre, $p = 0,23$.

Tabla 13. Factores de riesgo para la supervivencia de pacientes operados de metástasis hepáticas.

ANALISIS MULTIVARIANTE			
FACTORES DE RIEGO	Hazard ratio	IC (95%)	Valor P
K-RAS tipo salvaje	0,263	0,14-0,48	0,000
Tamaño de MH > 4 cm	2,021	1,11-3,68	0,021
Transfusión intraoperatoria	4,052	2,07-7,92	0,000
Clavien-Dindo grave \geq III	2,721	1,19-6,24	0,018
Margen afecto	2,131	1,11-4,08	0,023

5.4.2 SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD

Es el tiempo transcurrido desde la aplicación del tratamiento curativo hasta que ocurre la recidiva de la enfermedad.

Como relatamos ya en el gráfico 26, la SLE para nuestra serie fue del 40% a los 3 años, del 33% a los 5 años, y del 20% a los 10 años.

Analizamos todas las variables con respecto a las características del tumor primario, a las metástasis hepáticas y a los resultados de la anatomía patológica y complicaciones postquirúrgicas para determinar cual de ellas tienen influencia significativa sobre la SLE.

5.4.2.1 ANÁLISIS UNIVARIANTE

De todas las variables estudiadas, nueve variables tuvieron significación estadística ($p < 0,10$) con respecto a la SLE (Tabla 14, 15 y 16).

Tabla 14. Análisis de supervivencia de las variables relacionadas con las características clínicas del paciente y las características del tumor primario

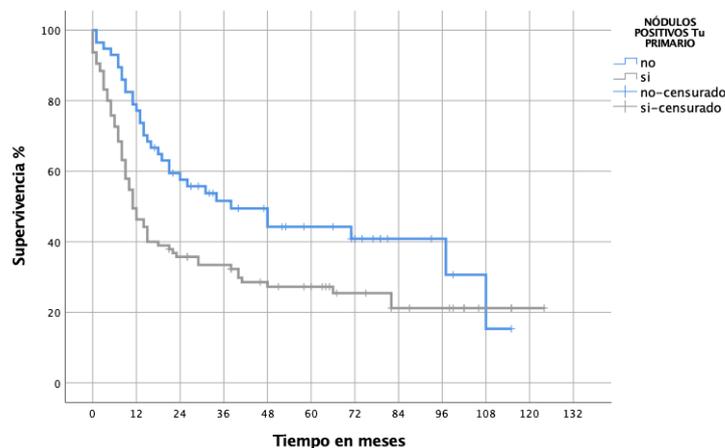
ANÁLISIS UNIVARIANTE			
Característica clinicopatológicas	No. ptes	SLE 5 años(%)	Valor P
EDAD			
<70	102	35,2	0,529
>70	50	24,9	
SEXO			
Femenino	61	34,8	0,950
Masculino	91	30,9	
ASA			
ASA I-II	93	31,6	0,879
ASA III	59	33,8	
CARACTERÍSTICAS TU PRIMARIO			
Localización Tu primario			
Colon	108	35,8	0,500
Recto	44	25,2	
Tu primario origen embriológico			
Colon Derecho	35	25,1	0,420
Colon Izquierdo	117	34,6	
Estado T			
T1-2 vs T3-4			
T1-T2	20	27,4	0,871
T3-T4	132	33,4	
T3 vs T4			
T3	100	35,7	0,154
T4	32	25,6	
Estado N			
N0	57	40,8	0,008
N+	95	25,4	
Invasión Linfovascular			
SI	67	22,4	0,086
NO	76	38,4	
Invasión Perineural			
SI	27	20	0,110
NO	116	35,2	

Tabla 15. Análisis de supervivencia global para las variables relacionadas con las metástasis hepáticas, y de prequirúrgicas.

CARACTERÍSTICAS METÁSTASIS HEPÁTICAS	No. ptes	SLE 5 años(%)	Valor P
Tipo de metástasis			
Metacrónicas	81	34	0,040
Sincrónicas	71	27,9	
Tipo de metástasis metacrónica			
M.M. temprana	34	32,4	0,111
M.M. tardía	47	39,3	
Número de metástasis			
1 metástasis	77	39,2	0,011
>1 metástasis	75	25,8	
Mayor tamaño de MH más grande			
> 4cm	34	22,7	0,017
<4cm	118	35,3	
Distribución de las metástasis			
Unilobar	100	38,5	0,001
Bilobar	52	20,8	
QT prehepatectomía			
Si	77	21,6	0,001
No	75	41,3	
Metástasis Extrahepáticas			
Si	10	15,0	0,046
No	142	34,4	
K-RAS tipo salvaje			
Si	57	36,5	0,001
No	51	7,8	
CEA Prehepatectomía			
CEA ≤ 5	59	43,7	0,007
CEA > 5	84	28,4	
NLR >5			
Si	13	33,0	0,947
No	139	28,8	

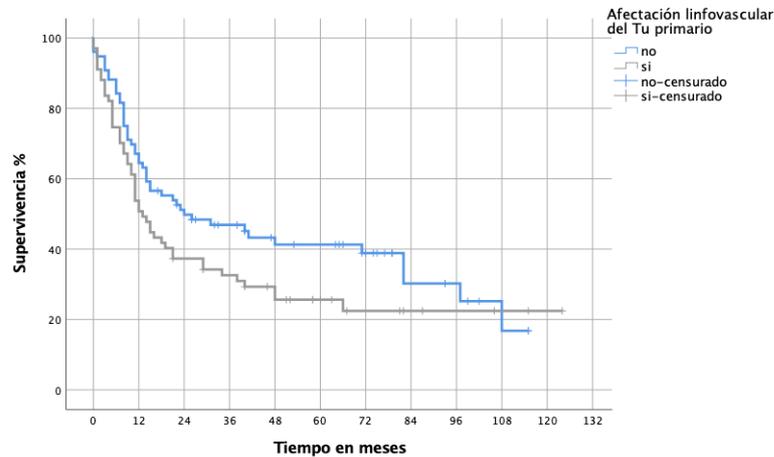
- 1) Nódulos positivos de tumor primario: Los pacientes con N+ del tumor primario mostraron una mediana de la SLE de 11 meses (IC 95% 7-15 meses) comparada con los casos N0 cuya mediana a de SLE fue de 38 meses (IC 95% 13-64 meses) ($p = 0,008$) [Gráfico 48].

Gráfico 48. Supervivencia libre de enfermedad para pacientes con afectación nodular del tumor primario.



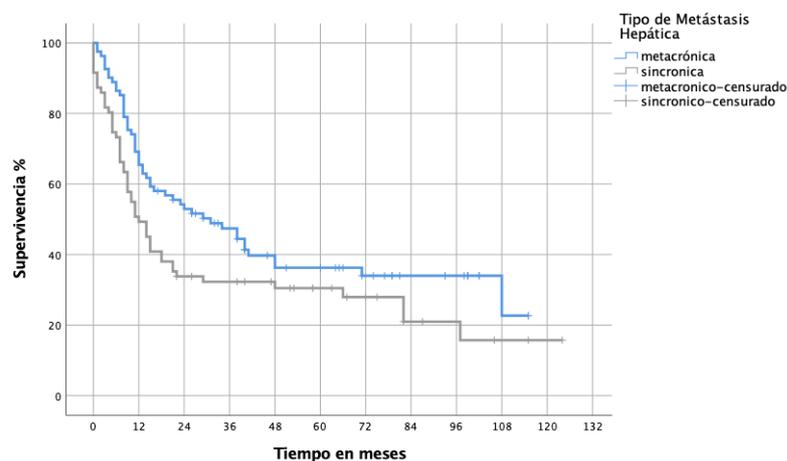
- 2) Invasión linfovascular del tumor primario: Los pacientes con invasión linfovascular presentaron una mediana de SLE de 13 meses (IC 95% 9-17 meses) mientras que, los pacientes sin invasión linfovascular del tumor primario presentaron una mediana de SG de 24 meses (IC 95% 2-46 meses), ($p=0,086$), [Gráfico 49].

Gráfico 49. SLE en pacientes con afectación linfovascular del tumor primario.



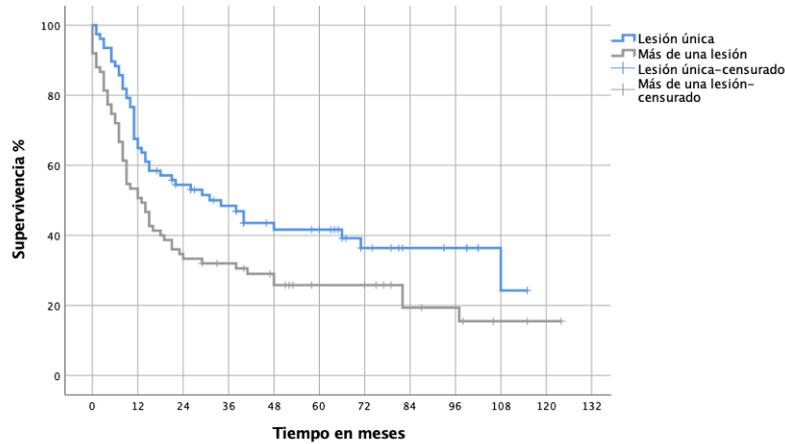
- 3) Metástasis Sincrónicas: Aquellos pacientes con metástasis sincrónicas tuvieron una mediana de SLE de 12 meses (IC 95% 8-16 meses) comparada con la mediana de SLE de los pacientes con metástasis metacrónicas que fue de 31 meses (IC 95% 14-48 meses), ($p = 0,040$) [Gráfico 50].

Gráfico 50. SLE según el tipo de metástasis: sincrónica vs metacrónica.



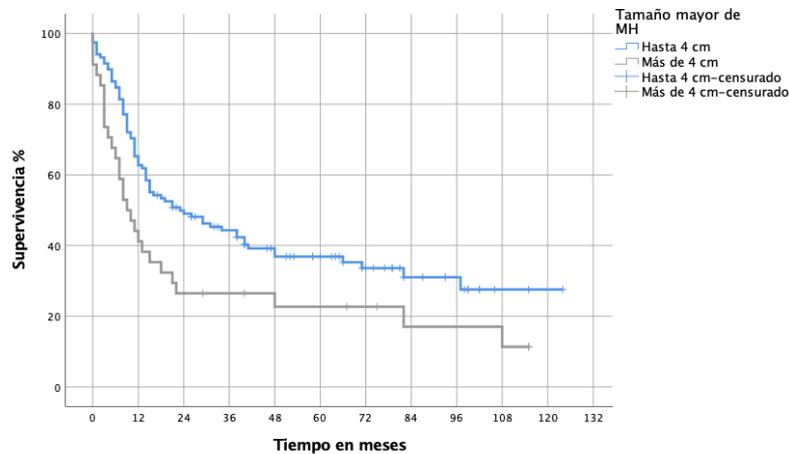
- 4) Metástasis hepática única: Tuvieron una mediana de SLE de 31 meses (IC 95% 14-49 meses) comparado con los pacientes con varias metástasis con una mediana de SLE de 13 meses (IC 95% 9-17 meses) ($p = 0,011$) [Gráfico 51].

Gráfico 51. SLE en función de la presencia de una o varias metástasis hepáticas.



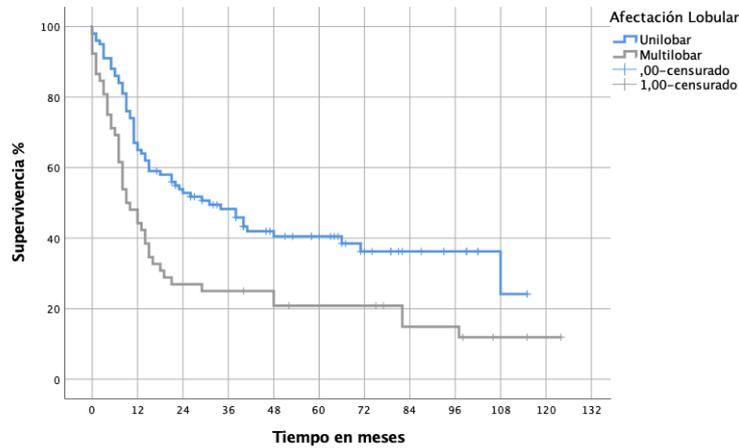
- 5) Tamaño de la metástasis más grande > 4cm: La mediana de SLE fue de 9 meses (IC 95% 4-14 meses) para los casos con metástasis grandes > 4cms comparado con aquellos con la metástasis mayor \leq 4cm con una mediana de SLE de 23 meses (IC 95% 7-39 meses) ($p=0,017$) [Gráfico 52].

Gráfico 52. SLE en función de la presencia de metástasis hepática más grande mayor o menor a 4 centímetros.



- 6) Lesión unilobar: En los pacientes con metástasis que afectaron a un lóbulo (derecho o izquierdo) la mediana de SLE fue de 31 meses (IC 95% 16-46 meses) frente a aquellos con afectación de ambos lóbulos que tuvieron una mediana de SLE de 9 meses (IC 95% 5-13 meses) ($p = 0,001$) [Gráfico 53].

Gráfico 53. SLE en función de la distribución de las metástasis hepáticas unilobar o bilobar.



7) Quimioterapia prehepatectomía: La mediana de SLE para los pacientes que no recibieron QT prehepatectomía fue de 38 meses (IC 95% 26-50 meses) frente a los pacientes que si recibieron QT prehepatectomía que fue de 12 meses (IC 95% 8-16 meses) ($p = 0,001$) [Gráfico 54].

Gráfico 54. SLE en función de los pacientes que recibieron quimioterapia preoperatoria.

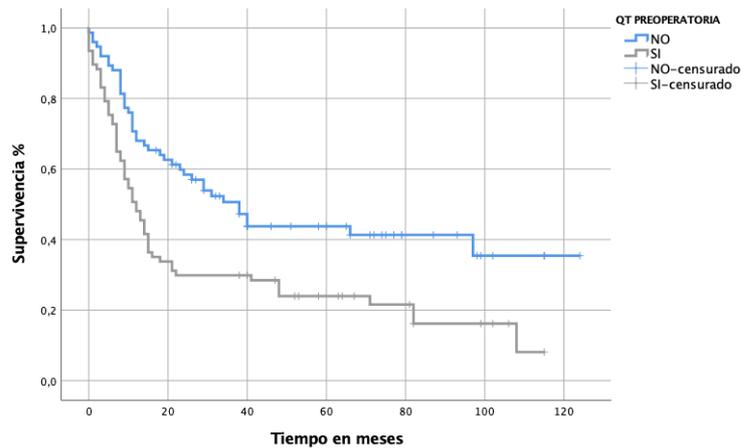
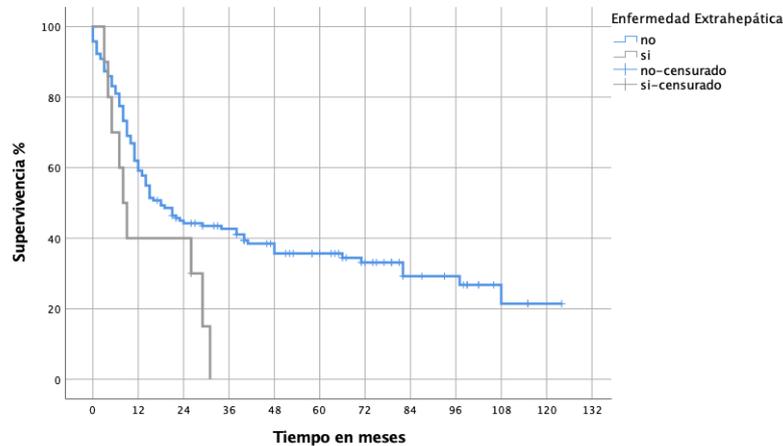


Tabla 16. Análisis de supervivencia libre de enfermedad de las variables relacionadas con la cirugía y el postoperatorio.

VARIABLES QUIRÚRGICAS	No. ptes	SLE 5años(%)	Valor P
Transfusión intraoperatoria			
Si	32	20,8	0,033
No	120	36,0	
Tipo de hepatectomía			
Hepatectomía menor	88	34,6	0,282
Hepatectomía mayor	64	27,0	
VARIABLES POSTQUIRÚRGICAS			
Estancia postquirúrgica larga			
Si	61	26,4	0,036
No	91	34,7	
Complicaciones Globales			
Si	82	28,3	0,171
No	70	37,6	
Clavien Grave ≥III			
Si	21	28,6	0,104
No	131	33,3	
Margen afecto			
Si	26	13,2	0,004
No	126	36,7	
QT Posthepatectomía			
Si	107	31,6	0,434
No	44	30,9	

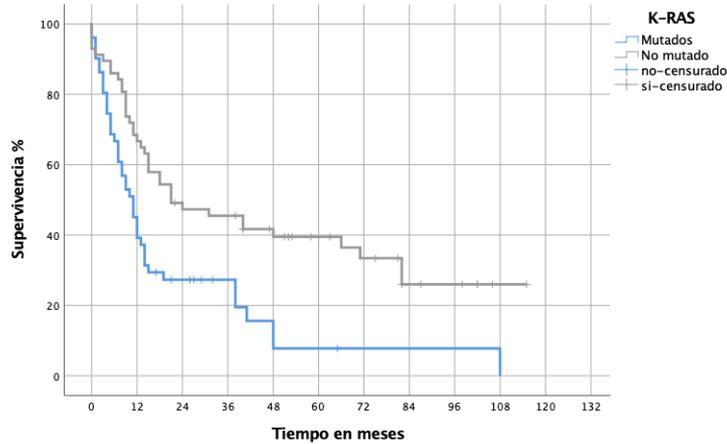
- 8) Enfermedad extrahepática: Para los pacientes con enfermedad extrahepática la mediana de SLE fue de 8 meses (IC 95% 5-11 meses) comparada con la mediana de SG de los pacientes sin enfermedad extrahepática que fue de 18 meses (IC 95% 12-24 meses) (p=0,046) [Gráfico 55]

Gráfico 55. SLE según la presencia o no de enfermedad extrahepática en el momento de la cirugía de la metástasis hepática.



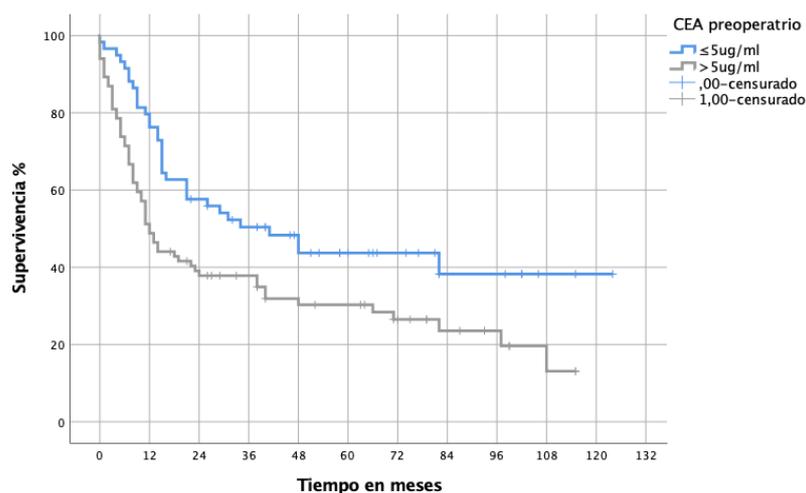
- 9) Tipo de *K-RAS*: La presencia del *K-RAS* no mutado determinó una mediana de SLE de 21 meses (IC 95% 141 meses) comparada con los pacientes con *K-RAS* mutado con una mediana de SLE de 11 meses (IC 95% 8-14 meses) ($p = 0,001$) [Gráfico 56].

Gráfico 56. SLE en función de la presencia o no del *K-RAS* mutado.



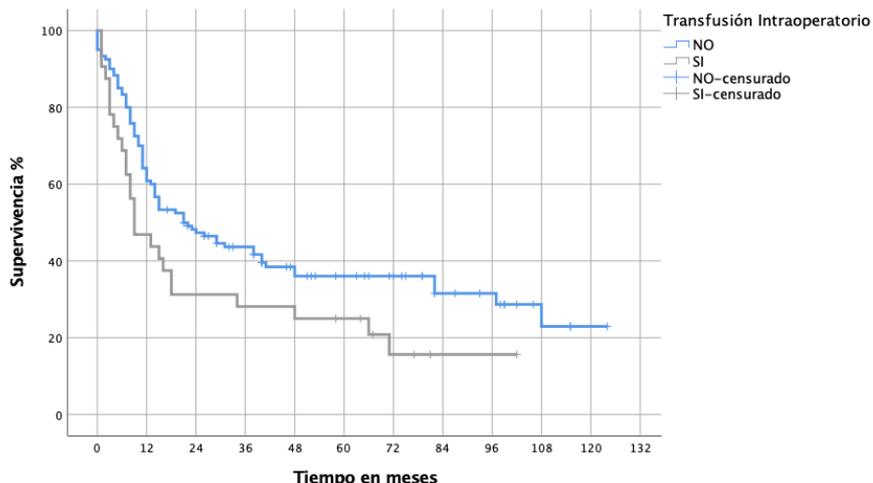
- 10) CEA prehepatectomía: En los pacientes con un CEA ≤ 5 ng/ml la mediana de SLE fue de 41 meses (IC 95% 18-65 meses) comparado con la mediana de la SLE en aquellos con un CEA preoperatoria >5 ng/ml que fue de 12 meses (IC 95% 8,74-15,27), $p = 0,007$ [Gráfico 57].

Gráfico 57. SLE en función de los niveles de CEA, obtenidos de una analítica previa a la cirugía.



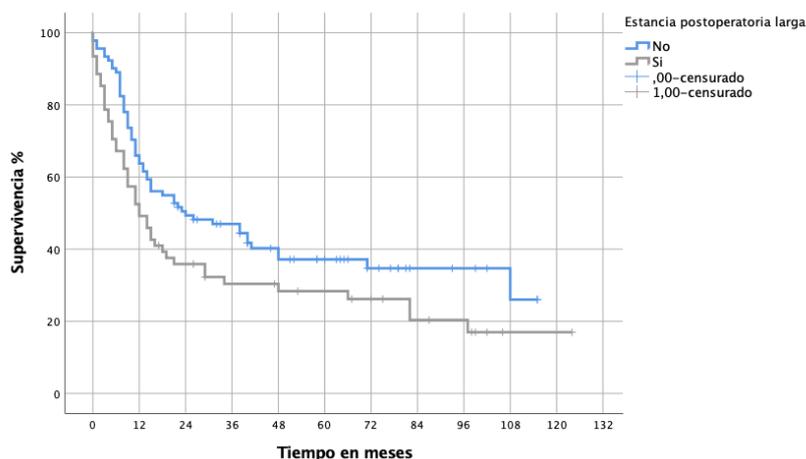
11) Transfusión de concentrados hemáticos: El tiempo mediano de SLE para los pacientes que recibieron transfusión intraoperatoria fue de 9 meses (IC 95% 2-16 meses, mientras que para los que no recibieron transfusión la mediana de SLE fue de 21 meses (IC 95% 10-32 meses) ($p = 0,033$) [Gráfico 58].

Gráfico 58. SLE según la presencia o no de transfusión durante la cirugía hepática.



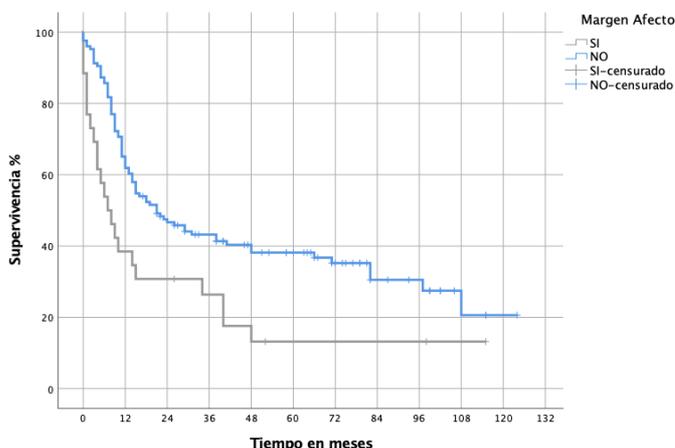
12) Estancia postquirúrgica larga: Los pacientes que estuvieron un tiempo superior a 7 días ingresados posterior a la cirugía tuvieron una mediana de SLE de 12 meses (IC 95% 7 - 17 meses), comparado con los que estuvieron un tiempo inferior, con una mediana de SLE de 24 meses (IC 95% 4-44 meses), $p = 0,036$ [Gráfico 59].

Gráfico 59. SLE en función de si los pacientes tuvieron o no estancia postquirúrgica prolongada intrahospitalaria.



13) Márgenes afectos: Para los pacientes con resultado anatómico-patológico de la pieza con margen libre la mediana de SLE fue de 21 meses (IC 95% 12-31 meses) comparada con márgenes afectos <1mm, con una mediana de SLE de 7 meses (IC 95% 2-12 meses), ($p = 0,004$) [Gráfico 60].

Gráfico 60. SLE en función de la afectación o no del margen de resección.



5.4.2.2 ANÁLISIS MULTIVARIANTE

Se realizó la regresión de Cox con las trece variables que consiguieron una $p < 0,10$ en el univariante, alcanzando significación estadística tres variables (**Tabla 17**):

- 1) Los pacientes con el *wtK-RAS* tuvieron 0,39 veces (IC 95% 0,23-0,64) menos riesgo de recidiva de la enfermedad, que los pacientes con *mK-RAS*, ($p = 0,000$).
- 2) Los pacientes con metástasis bilobares presentaron mayor riesgo de recidiva de la enfermedad frente a las metástasis unilobares, HR 2,10 (IC 95% 1,29-3,41), $p = 0,003$.
- 3) Aquellos que precisaron transfusión de concentrados hemáticos intraoperatorios tuvieron 2,79 veces (IC 95% 1,58-4,93) mayor riesgo de recidiva frente a los pacientes que no precisaron transfusión intraoperatoria ($p = 0,000$).

Tabla 17. Factores de riesgo sobre la SLE, después del análisis multivariante.

ANÁLISIS MULTIVARIANTE			
FACTORES DE RIEGO	Hazard ratio	IC (95%)	Valor P
K-RAS tipo salvaje	0,385	0,23-0,64	0,000
Lesión bilobar	2,099	1,29-3,41	0,003
Transfusión intraoperatoria	2,79	1,58-4,93	0,000

5.4.3 RECIDIVA HEPÁTICA

5.4.3.1 ANÁLISIS BIVARIANTE

Existe una asociación estadísticamente significativa entre la presencia de enfermedad extrahepática y la recidiva hepática ($p = 0,017$)

Se encontró, también asociación estadísticamente significativa entre metástasis hepáticas bilobares y recidiva hepática ($p = 0,022$)

De la misma forma, se encontró asociación estadísticamente significativa entre pacientes que recibieron quimioterapia prehepatectomía y la recidiva hepática ($p = 0,007$) (Tabla

5.4.3.2 ANÁLISIS MULTIVARIANTE

La enfermedad extrahepática demostró ser un factor de riesgo para la aparición de recidiva hepática con OR 10,5 (IC 95% 1,24-88.80).

La quimioterapia prehepatectomía demostró, también ser un factor de riesgo para la aparición de recidiva hepática con OR 2,28 (IC 95% 1,15-4,54) (Tabla 9 y 10).

Tabla 18. Odds ratios de las variables que influyen sobre la recidiva hepática de nuestra serie.

VARIABLES	ODD RATIO	IC (95%)	p Valor
Enfermedad Extrahepática	10,502	(1,242-88,795)	0,033
Mestástasis Bilobares	2,078	(0,997-4,331)	0,051
QT prehepatectomía	2,288	(1,154-4,538)	0,018

Tabla 19. Resultados del análisis bivariante y multivariante de todas las variables estudiadas y su relación con la recidiva hepática específica.

VARIABLES		ANÁLISIS BIVARIANTE			MULTIVARIANTE
		SI	NO	P-VALOR	P VALOR
SEXO	MUJER	32 (52,5)	29 (47,5)	0,810	
	HOMBRE	49 (54,4)	41 (45,6)		
EDAD	<70	56 (55,4)	45 (44,6)	0,528	
	>70	25 (50,0)	25 (50,0)		
ASA	I, II	50 (53,8)	43 (46,6)	0,970	
	≥ III	31 (53,4)	27 (46,6)		
LOCALIZACIÓN TU PRIMARIO	COLON	58 (54,2)	49 (45,8)	0,829	
	RECTO	23 (52,3)	21 (47,7)		
TIPO DE T	T1-T2	12 (60,0)	8 (40,0)	0,54	
	T3-T4	69 (52,7)	62 (47,3)		
NODULOS POSITIVOS	SI	53 (56,4)	41 (43,6)	0,386	
	NO	28 (49,1)	29 (50,9)		
INVASIÓN LINFOVASCULAR	SI	39 (58,2)	28 (41,8)	0,255	
	NO	37 (48,7)	39 (51,3)		
INVASIÓN PERINEURAL	SI	18 (66,7)	9 (33,3)	0,118	
	NO	58 (50,0)	58 (50,0)		
K-RAS WILD TYPE	SI	31 (54,4)	26 (45,6)	0,097	
	NO	35 (70,0)	15 (30,0)		
NLR	>3,5	13 (52,0)	12 (48,0)	0,857	
	<3,5	68 (54,0)	58 (46,0)		
TIPO DE METASTASIS	SINC	42 (60,0)	28 (40,0)	0,145	
	METAC	39 (48,1)	42 (51,9)		
INTERVALO DE APARICION MH	<30 meses	33 (49,3)	34 (50,7)	0,334	
	>30 meses	48 (57,1)	36 (42,9)		
NÚMERO DE METÁSTASIS	1	36 (46,8)	41 (53,2)	0,083	
	≥ 2	45 (60,8)	29 (39,2)		
DISTRIBUCIÓN METÁSTASIS	UNILOBAR	47 (47,0)	53 (53,0)	0,022	0,051
	BILOBAR	34 (66,7)	17 (33,3)		
TAMAÑO MAYOR	<4cm	66 (55,9)	52 (44,1)	0,286	
	>4cm	15 (45,5)	18 (54,5)		
ENFERMEDAD EXTRAHEPÁTICA	SI	9 (90,0)	1 (10,0)	0,017	0,033
	NO	72 (51,1)	69 (48,9)		
CEA PREHEPATECTOMÍA	<10	43 (51,2)	41 (48,8)	0,889	
	>10	29 (50,0)	29 (50,0)		
TIPO DE HEPTATECTOMÍA	MAYOR	29 (45,3)	35 (40,2)	0,078	
	MENOR	52 (59,8)	35 (40,2)		
QT PREHEPATECTOMÍA	SI	49 (65,5)	27 (35,5)	0,007	0,018
	NO	32 (42,7)	43 (57,3)		
TRANSFUSIÓN INTRAOPERATORIA	SI	17 (53,1)	15 (46,9)	0,947	
	NO	64 (53,8)	55 (46,2)		
COMPLICACIONES GLOBALES	SI	43 (51,2)	41 (48,8)	0,702	
	NO	38 (54,3)	32 (45,7)		
GRADO CLAVIEN DINDO	I, II	71 (55,5)	57 (44,5)	0,382	
	III, IV, V	9 (45,0)	11 (55,0)		
TIPO DE MARGEN	LIBRE	66 (52,0)	61 (48,0)	0,735	
	AFECTO	15 (55,6)	12 (44,4)		

VI. DISCUSIÓN

6 DISCUSIÓN

La cirugía hepática ha recorrido un largo camino, desde la resección de segmentos tumorales hepáticos mal definidos, con altas tasas de mortalidad, debido al mal control de la hemorragia, hasta convertirse en una cirugía anatómica y hemostáticamente controlada acompañada de una serie de técnicas refinadas que han reducido de forma marcada las tasas de morbilidad y mortalidad asociadas al procedimiento, permitiendo la expansión de las indicaciones de las resecciones hepáticas.

Este progreso ha implicado, también, un cambio en el tratamiento de las metástasis hepáticas de cáncer colorectal (MHCCR), dejando de ser una patología con opciones puramente paliativas, permitiendo conseguir un control eficiente de la enfermedad e, incluso, su completa erradicación. Alrededor del 30% de los pacientes intervenidos quirúrgicamente alcanzarán 5 años de supervivencia, y a pesar de que la recidiva puede presentarse entre los 5 y 10 años después de la cirugía, el 20% de ellos todavía estarán vivos hasta entonces.

El control de la enfermedad que se puede alcanzar con la cirugía en este tipo de cáncer, no se ha observado en los pacientes que no recibieron tratamiento quirúrgico, incluso en aquellos con enfermedad indolente. Esto ha permitido posicionar a la cirugía hepática como el tratamiento *gold standard* de las MHCCR [271].

Gracias a la combinación en el avance en las terapias médicas como la quimioterapia sistémica, y de la propia cirugía hepática, se ha logrado un descenso constantes en las tasas de morbimortalidad de las cirugía de las MHCCR, lo que ha permitido también, mejorar el pronóstico de estos pacientes, con una prolongación en la tasa de supervivencia y de curación, permitiéndonos alcanzar tasas de supervivencias a los 5 años tan altas como del 71% para MHCCR solitarias [25,272].

De forma histórica, se ha buscado determinar el pronóstico de los pacientes sometidos a resección hepática, evaluando detalladamente las características clinicopatológicas preoperatorias. Varios estudios se han publicado, validando el valor pronóstico de los factores inherentes al paciente y al tumor, con diversos resultados, muchos de ellos no concluyentes. En esta intensa búsqueda, han emergido nuevos marcadores biológicos y moleculares que aseguran mayor efectividad pronóstica a la hora de evaluar a estos pacientes, aunque sigue sin existir un claro consenso de cuál es el mejor valor pronóstico.

Creemos que el conocimiento de factores pronósticos de supervivencia y recidiva de la enfermedad nos va a permitir desarrollar estrategias de tratamientos adecuadas e individualizadas aplicables para cada caso, garantizando los mejores resultados oncológicos posibles.

Por esta razón, nuestro estudio se ha enfocado en determinar los factores pronósticos de supervivencia de una serie de pacientes sometidos a resección hepática por metástasis de cáncer colorrectal. Hemos realizado un estudio observacional, con recolección de datos de forma retrospectiva y prospectiva con el consiguiente análisis retrospectivo de los datos, para determinar la supervivencia y la identificación de factores pronósticos en los pacientes con cirugía curativa de metástasis hepática.

6.1 SOBRE EL MATERIAL Y MÉTODO EMPLEADO

El Hospital Universitario Río Hortega, es el único hospital de la comunidad autónoma en donde se realiza el trasplante ortotópico hepático, desde hace dos décadas, lo que sumado a la amplia experiencia en el manejo de la patología hepato-bilio-pancreática ha permitido que sea un centro de referencia en cirugía hepática.

Nuestro estudio busca conocer los resultados de este centro de tercer nivel, en el que se realizan una media de 25 intervenciones anuales de resecciones hepáticas por MHCCR, en términos de morbilidad, supervivencia y recidiva, así como elucidar si los factores relacionados con las dos últimas, siguen los patrones descritos en la literatura.

Para evaluar nuestros resultados, hemos realizado un estudio retrospectivo revisando las historias recopiladas de forma retrospectiva y prospectiva de los casos intervenidos entre los años 2010 y 2018 de resección de MHCCR con intención curativa en base a registros de quirófanos, centrándonos en los pacientes resecados, por lo que no disponemos de datos de pacientes no resecados para establecer el índice de resecabilidad del centro ni la tasa de pacientes de metástasis hepáticas que no llegaron a ser considerados candidatos a cirugía.

Ciertos datos no se han podido analizar en todos los pacientes, debido a que la recogida de los datos se vio dificultada por la dispersión de los hospitales de origen de los

pacientes donde, en general, se realizan los estudios de diagnóstico y en muchas ocasiones el seguimiento. Pese a que con la nueva digitalización de las historias clínicas y el programa informático universal de la comunidad autónoma, pudimos tener acceso al historial de todos los pacientes aquí analizados, no siempre estuvo disponible toda la información en detalle con respecto a la intervención del tumor primario y diagnóstico de la metástasis. No obstante, gracias a este mismo sistema informático universal, hemos podido obtener datos fiables de seguimiento y supervivencia.

Dentro de la literatura publicada, la mayoría de los estudios que analizan la supervivencia y factores pronósticos de las metástasis hepáticas de origen colorrectal provienen de cohortes retrospectivas o datos recogidos de forma prospectiva pero analizados posteriormente de forma retrospectiva, como es nuestro caso. Una revisión de los diferentes factores pronósticos publicados desde 1996 hasta el 2009, incluyó 15 artículos de los cuales sólo 4 estudios eran prospectivos [249,273–280].

Se ha determinado que los estudios retrospectivos son los que mejor muestran la práctica clínica real y por lo tanto son muy útiles a la hora de determinar factores pronósticos. Sin embargo, debemos tener presente que al ser un estudio retrospectivo hay posibilidades de sesgo de selección explicados por la propia naturaleza del estudio y por la variación en los criterios de selección de los pacientes durante el período de recogida de datos (8 años). De igual modo, otra limitación podría ser el hecho de que nuestro hospital es un centro de referencia, esto podría incidir en sesgos de selección en cuanto a que los pacientes más complejos se derivan a este centro [249,273–280].

Nuestra muestra fue de 154 pacientes intervenidos entre enero de 2010 y agosto de 2018, ambos incluidos. Se han descartado las cirugías que incluían el procedimiento de cirugía invertida primero metástasis hepática después colon (conocido como *liver-first approach*), ya que en muchas de ellas no se alcanzó a completar la resección colorrectal, y por lo tanto no se contaba con datos del tumor primario. De la misma forma, aquellas cirugías en las que se realizó radiofrecuencia exclusivamente o en donde después de una exhaustiva exploración la reseccabilidad fue inviable, han sido descartados. Las rehepatectomías fueron incluidas como nuevos casos.

La muestra analizada en nuestro estudio se asemeja con otros estudios publicados como el de Tanaka *et al.* [281] (2004) que incluyó una $n=149$ o Lee *et al.* [282] con una $n=135$ pacientes, entre otros estudios, cuyas muestras abarcan desde 81 hasta 1568 pacientes, por lo que consideramos que el número de pacientes que hemos incluido es

aceptable para definir factores pronósticos de supervivencia en pacientes con MHCCR [280–282].

El tiempo de seguimiento de los pacientes incluidos en nuestra muestra tuvo una mediana de 38 meses (RIQ 21-65 meses), equivalente a la mediana de seguimiento de la mayoría de los estudios publicados en los que se basan las diferentes escalas pronósticas para los pacientes con MH, que ronda los 33 meses con un rango de 16 a 45 meses [281–283].

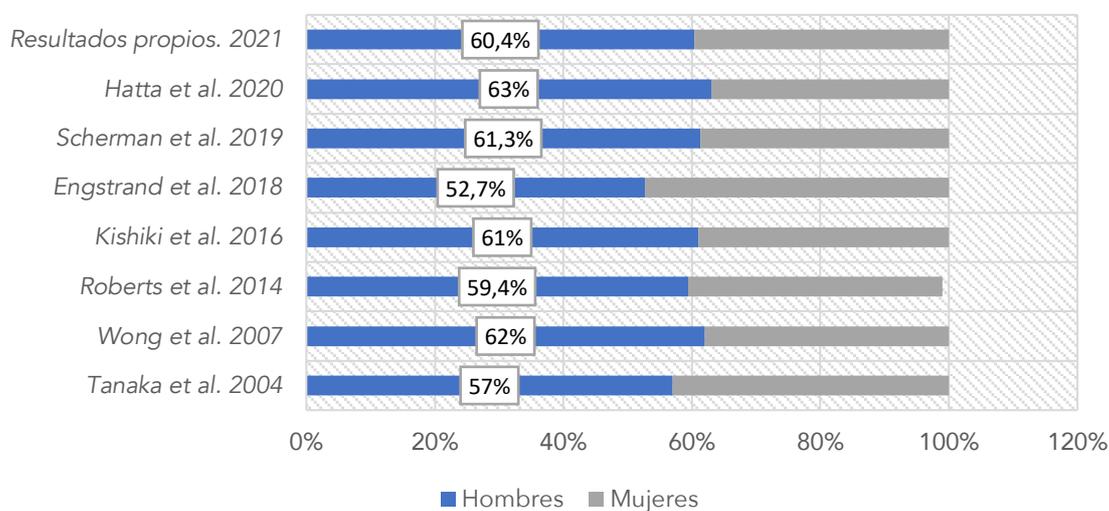
Para la obtención de las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier de la serie y por factores, así como para obtener las cifras de supervivencia global y libre de enfermedad a 1, 3, 5 y 10 años, tal como realizan otros grupos de la literatura revisada, se ha excluido del análisis estadístico a los dos pacientes que fallecieron durante el postoperatorio inmediato, considerado a los 30 días tras la hepatectomía. Sin embargo, estos dos pacientes se contaron para la estadística descriptiva global de la serie.

En nuestro medio, como en la mayoría de los grupos de trabajo no se utilizan las escalas pronósticas como herramienta en la toma de decisiones quirúrgicas. Actualmente, existe una variedad de escalas pronósticas, pero su aplicabilidad se puede ver limitada por su falta de discriminación y por su escasa reproducibilidad. No existe un criterio unificado y de la misma forma muchas escalas conocidas no toman en cuenta los cambios que se han producido tanto en las técnicas quirúrgicas, en el manejo posoperatorio ni tampoco en la terapia neoadyuvante y adyuvante actualmente disponibles, además de no tener en cuenta la biología tumoral, que en los últimos años ha cobrado una gran relevancia en el pronóstico de las metástasis hepáticas de cáncer colorrectal. No existe, por lo tanto, una escala pronóstica ideal aplicable de forma universal.

6.2 ANÁLISIS DE LAS CARACTERÍSTICAS BASALES DE LOS PACIENTES Y DEL TUMOR PRIMARIO

El 60,4% de nuestra muestra fueron varones (93 hombres frente a 61 mujeres), cifra similar a otros estudios publicados (en torno al 60%), en donde la proporción de MH es mayor en hombres [27,275,278,281,284–287].

Gráfico 61. Comparación de nuestros resultados con la literatura en cuanto a la distribución por sexo en pacientes con metástasis hepáticas.



La mediana de edad de nuestros pacientes en el momento de la intervención de las metástasis hepáticas fue de 65,5 años (RIQ 57-72,25 años), similar a otros estudios publicados con medianas de entre los 60 y 70 años [32,288,289].

El riesgo anestésico predominante en nuestra serie fue el correspondiente al grado II de la clasificación de la *American Society of Anesthesiologists* (ASA), con el 57,1% del total de la muestra. Los pacientes candidatos a tratamiento quirúrgico de MH suelen mostrar tendencia a grados bajos (I y II) de ASA, comparado con pacientes que van a precisar más que el tratamiento quirúrgico, como por ejemplo tratamiento quirúrgico combinado con radiofrecuencia [290].

En nuestra muestra el 53,2% (n=82) de los pacientes presentaron metástasis hepática metacrónicas frente al 46,8% (n=72) con metástasis sincrónicas, esta tendencia se repite en varios estudios publicados que muestran un predominio en el diagnóstico de metástasis metacrónicas frente a las sincrónicas. La frecuencia de las metástasis sincrónicas ronda entre el 23 y 46,8% según la literatura publicada y se relacionan con una evolución desfavorable comparadas con las MH metacrónicas debido, en principio, a una presentación tumoral más agresiva [10,282,287,288,291].

En cuanto al tumor primario, en nuestra serie fueron más frecuentes los tumores de colon izquierdo, alcanzado el 46,1% de los casos (n=71). Si tomamos en cuenta el

origen embriológico del tumor primario, clasificando a los tumores en derechos e izquierdos, incluyendo en los izquierdos a los tumores de recto, la frecuencia de los tumores izquierdos alcanzó 119 casos (77,3%). Es importante recalcar que una gran variedad de estudios que analizan diversas series MHCCR operadas suelen tener como característica una mayor frecuencia de tumores cólicos izquierdos que derechos [27,292–294].

En nuestro caso, el tumor primario fue T3-T4 en 133 casos (86,4%), con ganglios positivos en 96 casos (62,3%). Estos datos son compatibles con los publicados en la literatura; se ha visto que pacientes con tumores primarios con estadios T3-T4 y afectación ganglionar tienen mayor probabilidad de desarrollar metástasis hepáticas y, por lo tanto, suele ser la población diana en este tipo de estudios [27].

La tasa de transfusiones intraoperatorias fue del 21,4%, cifra acorde a la literatura. Los datos publicados muestran una tendencia en la disminución de las transfusiones con el paso de los años. Nanji *et al.* encontró que los pacientes operados entre el 2002 y el 2009, tuvieron una reducción en las transfusiones sanguíneas perioperatorias (TSP) del 10%, pasando del 35% al 25% [295].

La tasa de R1 fue del 14%, acorde con otras publicaciones de la literatura. Las nuevas técnicas quirúrgicas como hepatectomías en dos tiempos y la PVE han permitido incluir a más pacientes en el grupo de metástasis resecables. Pero, a la vez, esto nos ha llevado a un aumento en el riesgo de obtener resecciones con márgenes afectos (R1), cuyas tasas actualmente se sitúan entre un 6 y 41%, según la literatura revisada [296].

6.3 ANÁLISIS SOBRE LA ESTANCIA POSTOPERATORIA

Nuestra estancia operatoria tuvo una mediana de 7 días (RIQ 5,75 - 9 días). Con un 40,9% de pacientes con una estancia de 8 o más días. Al comparar nuestra estancia hospitalaria con la literatura tenemos que tomar en cuenta varios factores; entre ellos, que la cirugía realizada en los pacientes incluidos ha sido abierta, que en el 43% de los casos se ha practicado una hepatectomía mayor, en el 50% de los casos se intervinieron 2 o más metástasis y en el 23% de los casos la metástasis más grande fue mayor a 4 cm. Todos estos factores analizados, entre otros, se han relacionado de forma significativa ($p < 0,05$) con una estancia postoperatoria larga (**Tabla 18**).

Tabla 20. Factores relacionados con estancia posoperatoria prolongada

Factores relacionados con estancia hospitalaria larga	<i>p</i>
Metástasis múltiples	0,005
Metástasis grande >4cm	0,009
Metástasis Bilobares	0,012
Hepatectomía mayor	0,003
Complicaciones globales	0,000
Complicaciones mayores	0,002

Muchos centros se han enfocado en una cirugía menos invasiva a través de la laparoscopia y el robot, y en establecer un manejo perioperatorio encaminado a atenuar el estrés quirúrgico y mejorar la recuperación postoperatoria, hoy en día conocidos como *fast-track* o manejo multimodal del paciente. Varias publicaciones postulan que en centros donde se aplica cirugía mínimamente invasiva (CMI) y recuperación multimodal (*fast-track*) han alcanzado una media de 4 días en estancia hospitalaria. Está descrito que los pacientes sometidos a cirugía hepática, a través de programas de recuperación multimodal, consiguen una recuperación funcional precoz probablemente como resultado de menor estrés quirúrgico inducido, haciendo que estos programas sean seguros para su aplicación en la cirugía hepática e incluso disminuyan la morbilidad postoperatoria, acelerando la recuperación funcional y reduciendo la estancia hospitalaria sin aumentar la tasa de reingresos [297–300].

Del mismo modo, en la literatura podemos encontrar varios estudios que demuestran la igualdad de resultados entre la cirugía laparoscópica y abierta, sin afectar a la calidad oncológica. Llama la atención el número creciente de publicaciones sobre resecciones con preservación del parénquima, re-hepatectomías, hepatectomías mayores y hepatectomías secuenciales, a través de CMI, probando que este tipo de cirugía está asociada a una menor pérdida sanguínea y a la disminución de la estancia hospitalaria. La cirugía robótica también ha probado ser segura y equivalente desde el punto de vista oncológico, con la cirugía laparoscópica [301,302].

6.4 ANÁLISIS SOBRE LA MORBIMORTALIDAD

El manejo quirúrgico, cada vez más agresivo de las MH, ha permitido operar a un mayor número de pacientes sin que esto suponga un riesgo en la tasa de supervivencia. Gracias a las mejoras en las técnicas quirúrgicas y la quimioterapia de conversión, las resecciones extendidas para metástasis hepáticas avanzadas hoy son una opción. La morbilidad después de la resección hepática para la cirugía de MH se sitúa entre 20-56%, mientras que las tasas de morbilidad grado III/IV (Clasificación de Clavien-Dindo) fluctúan entre el 28-30%, según datos basados en la experiencia de centros médicos de alto volumen [300,303,304].

En nuestra serie de 154 pacientes sometidos a resección hepática, obtuvimos una morbilidad postquirúrgica global del 54,5%, correspondiendo el 29,9% a complicaciones de tipo quirúrgicas y 24,7% a complicaciones médicas. Tomando como referencia sólo los casos clasificados como Clavien-Dindo graves (\geq III), la tasa de morbilidad de nuestra serie fue del 14,9% [270].

La morbilidad de los pacientes operados de MHCCR se ha relacionado históricamente a la pérdida de sangre y a la disfunción hepática. En nuestro caso, la insuficiencia hepática fue la principal causa de morbilidad (8,4%), seguida de las infecciones intra-abdominales (7,1%), y en tercer lugar las fugas biliares (5,2%). Es muy difícil estimar una tasa de morbilidad específica debido a la falta de una definición estandarizada de las complicaciones postoperatorias, siendo un factor de confusión que limita la evidencia disponible y que, a su vez, hace difícil comparar la morbilidad entre instituciones [304].

Algunos estudios han demostrado que la morbilidad postoperatoria tiene un impacto negativo sobre la supervivencia a largo tiempo en los pacientes operados. Sin embargo, debemos tener en cuenta que otros factores pronósticos importantes como el volumen tumoral, la extensión, y/o distribución podrían actuar como factores de confusión a la hora de entender la relación entre la morbilidad postoperatoria y el pronóstico de la enfermedad [116,230].

Técnicas quirúrgicas complejas como la PVE, hepatectomías secuenciales y resecciones vasculares junto con esquemas de quimioterapia preoperatoria agresiva que nos han permitido extender la indicación de la cirugía a casos de tumores múltiples, masivos o de localización desfavorable, también tienen su efecto sobre el aumento de

complicaciones postquirúrgicas. Por lo que un aumento en las complicaciones postquirúrgicas seguida de cirugías complejas podría ser fácilmente entendible.

La quimioterapia preoperatoria está asociada a un aumento importante en la morbilidad, que se traduce en una mayor incidencia de hemorragia, fístula biliar y fallo hepático postoperatorio, así como un aumento en la tasa de reintervenciones. No obstante, este dato debe tomarse con mucha cautela, y excepto en casos específicos, la toxicidad hepática producida por la QT pre-operatoria no debería ser usada como argumento para proscribirla o contraindicarla.

Las transfusiones sanguíneas, también se asocian con un aumento de la morbilidad, y nos dan una idea indirecta del tipo de cirugía: presencia de sangrado intraoperatorio, cirugía compleja, amplia extensión de la enfermedad resecada, así como, la experiencia del cirujano y del anestesista [225,305].

Nuestros datos no mostraron una relación estadísticamente significativa de las complicaciones graves ni con el uso de quimioterapia prehepatectomía ni con el tipo de cirugía, ya sea simultánea o secuencial. Tampoco el tipo de hepatectomía o la presencia de transfusiones mostraron relación significativa con las complicaciones graves. No obstante, si hubo una relación estadísticamente significativa de la hepatectomía mayor con las complicaciones globales.

Por otro lado, las complicaciones graves (Clavien-Dindo III/IV) mostraron un impacto negativo en la supervivencia global de la serie ($p = 0,018$) en el análisis multivariante, siendo un factor de mal pronóstico para esta serie, en concordancia con las publicaciones de Laurent [306], Schiesser [307], Viganò [308] entre otros [309]. Más adelante discutiremos ampliamente sobre el papel pronóstico de las complicaciones postoperatorias mayores en los pacientes con MHCCR.

La mayoría de las complicaciones, actualmente, pueden ser manejadas de forma satisfactoria con la consiguiente recuperación completa del paciente y su eventual alta médica. Debemos reconocer que una eliminación completa de la morbilidad postquirúrgica después de una resección hepática parece improbable por muchas razones. Sin embargo, con todas las herramientas con las que contamos actualmente, avances en la cirugía hepática y en el tratamiento oncológico es importante discutir cada caso con un equipo multidisciplinar para establecer el mejor tratamiento posible para los pacientes con MHCCR, y así alcanzar la mejor supervivencia posible.

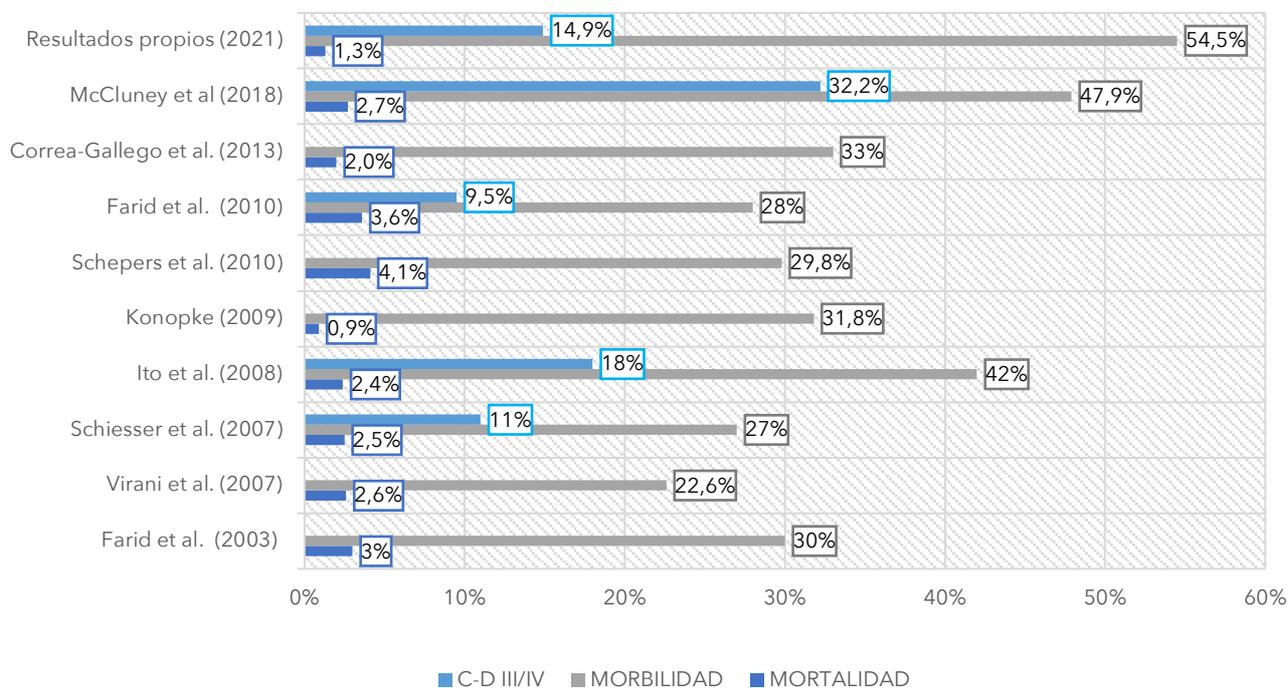
Nuestra tasa de mortalidad postquirúrgica se situó en 1,3%. A lo largo de los años, la tasa de mortalidad para la cirugía hepática oncológica ha disminuido desde el 10% en los años ochenta llegando hasta el 4% en la actualidad. Se considera que la cirugía hepática es segura cuando la tasa de mortalidad es menor al 5%. La mejoría en los resultados de morbi-mortalidad de la cirugía hepática se han logrado gracias a la disminución de hepatectomías mayores, disminución del tamaño tumoral por acción de la quimioterapia preoperatoria y el uso de nuevas técnicas quirúrgicas incluida la cirugía mínimamente invasiva [25,304].

Podríamos resumir que la disminución de las tasas de morbimortalidad se ha obtenido gracias a dos grandes avances: una mejor selección del paciente, y los progresos en el manejo perioperatorio del paciente.

Los dos fallecimientos reportados en nuestra serie (grado V de la clasificación de Clavien-Dingo), se debieron en ambos casos a insuficiencia hepática, con resección de una lesión de 9 cm en uno y en el otro caso de varias lesiones bilobares con una suma total de 5 cm.

Si bien nuestros resultados en cuanto a morbilidad muestran valores altos comparados con otros grupos, debemos enfatizar que el presente estudio ha registrado fielmente todos los eventos adversos postoperatorios, sin importar el tipo o severidad; y, como se ha mencionado antes dada la falta de estandarización en conceptos y gradación de las complicaciones, la comparación con otros grupos es difícil, considerando también que muchos autores solo publican el total de sus complicaciones graves. Sin embargo, nuestra tasa de mortalidad es comparable a los datos publicados, lo que nos permite decir que el manejo quirúrgico de nuestros pacientes es apropiado y comparable con los centros de alto volumen de cirugía hepato-bilio-pancreática (**Gráfico 62**).

Gráfico 62. Comparación de la morbimortalidad tras la resección de MHCCR publicadas en la literatura. (C-D: Clavien-Dindo)



6.5 ANÁLISIS SOBRE LA SUPERVIVENCIA GLOBAL

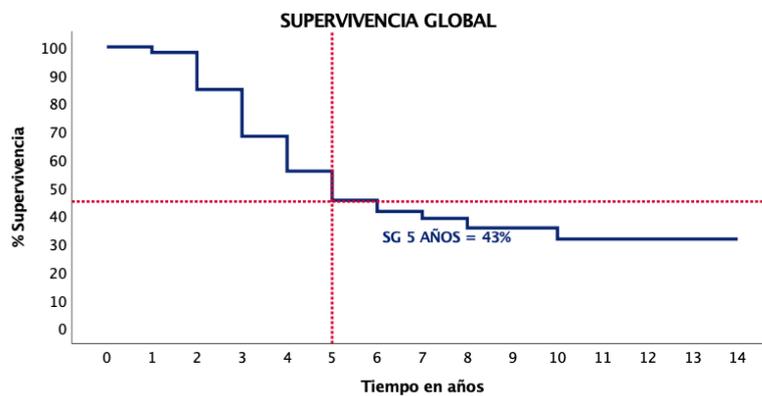
La implantación de quimioterapia dirigida, así como de nuevas técnicas quirúrgicas han mejorado los resultados del tratamiento quirúrgico de las MH, permitiendo un aumento en la supervivencia de estos pacientes, que ha pasado de un 30% hace más de 20 años, hasta un 60% en la actualidad. Se consideran aceptables tasas de SG a los 5 años, entre el 40 y el 60%. Datos publicados en el sitio web de *LiverMetSurvey* muestra para los pacientes operados de MHCCR una supervivencia a los 5 años del 40%. En nuestra serie de 152 pacientes, la SG alcanzada fue del 90%, 62%, 43% y 31%, a 1, 3, 5 y 10 años respectivamente. La SLE fue de 58%, 40%, 33% y 20% a 1, 3, 5 y 10 años. Cifras similares a las publicadas en la literatura médica [10,27,313–315,255,273,278,281,289,310–312] (**Gráfico 63**).

Se ha visto una mayor tasa de supervivencia en aquellos pacientes operados en centros de cirugía hepática centralizada y con previa discusión del caso por un equipo multidisciplinar (MTD). La tasa de supervivencia después de la valoración por un equipo

MTD puede aumentar del 25,6% al 38,2%, lo que demuestra la importancia de los equipos MTD para el tratamiento integral de estos pacientes. En nuestro caso, todos los pacientes intervenidos de nuestra serie fueron revisados por un equipo MTD del HURH [278,316].

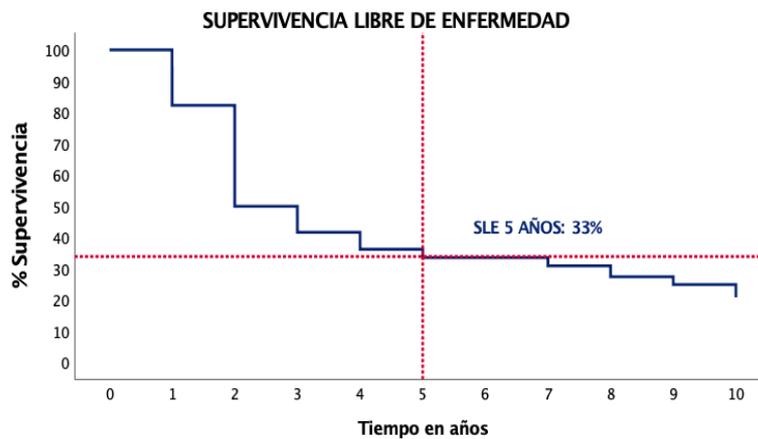
En cuanto a la centralización, podemos decir que nuestro hospital es un centro de tercer nivel con un volumen importante de cirugía hepato-bilio-pancreática y altamente especializado al contar con la experiencia aportada del trasplante hepático, servicio centralizado en nuestro hospital para toda la comunidad autónoma de Castilla y León.

Gráfico 63. Tabla de supervivencia (A. Supervivencia Global) (B. Supervivencia libre de enfermedad) con el número de pacientes en riesgo por cada año.



No. en riesgo

A. 152 148 122 88 64 46 33 23 14 9 3 1 1 0,5



No. en riesgo

B. 152 125 72 53 40 32 25 17 11 6 1,5

6.6 ANÁLISIS DE LOS FACTORES PRONÓSTICOS

Desde que se conoce que la cirugía de las MH, es el único tratamiento curativo y capaz de prolongar la vida en estos pacientes, la búsqueda incesante de factores que mejoren la indicación quirúrgica y sus resultados, para abarcar la mayor cantidad de pacientes con MH, ha generado numerosos estudios sobre factores pronósticos que faciliten la selección adecuada de pacientes para resultados postquirúrgicos y oncológicos superiores.

Las escalas pronósticas publicadas en la actualidad, se basan en diversos factores pronósticos, unos en los factores clínico-terapéuticos, otros en los factores histopatológicos del tumor primario y/o factores histopatológicos del tumor hepático; también, se ha visto en los últimos años un auge en estudios de factores pronósticos basados en el estado molecular e inflamatorio de los pacientes con MH, que incluye el estado *K-RAS* y *BRAF* de los pacientes operados, y ratios como *neutrophil-to-lymphocyte ratio* (NLR), *lymphocyte-to-monocyte ratio* (LMR), *platelet-to-lymphocyte ratio* (PLR) entre otros [247,253,261,317,318].

6.6.1 FACTORES PRONÓSTICOS RELACIONADOS A LAS VARIABLES DEMOGRÁFICAS

Dentro de la literatura algunas escalas predictivas exponen la edad como un importante factor pronóstico de supervivencia, la principal base que explica esta relación es que, a mayor edad, mayor correlación con el desarrollo de adenomas colorrectales y su capacidad de desarrollar enfermedad metastásica. Nordlinger *et al.* [46], determinaron que la edad mayor a 60 años tiene una relación negativa con la supervivencia. En el nomograma de Yuqiang Li *et al.* [319], que incluye solo pacientes con enfermedad metastásica sincrónica, a medida que aumenta la edad, se eleva el *score* de riesgo, especialmente en pacientes mayores de 70 años. No obstante, dado el aumento de la esperanza de vida que vivimos actualmente, cada vez más pacientes mayores de 70 años se han considerado para cirugía hepática, los estudios publicados demuestran que con un manejo integral del paciente (rehabilitación pulmonar, programas de recuperación optimizada, resecciones segmentarias, etc.), se puede alcanzar una cirugía segura con resultados oncológicos similares a los de la población en general. En nuestro estudio, no se encontró relación significativa de la supervivencia con la edad [320–322].

Referente al sexo, se sabe que el cáncer colorrectal difiere en su presentación en hombres y mujeres. Los estudios han demostrado que el cáncer de colon derecho, que muestra estadio avanzado mayor en el momento de su diagnóstico es más frecuente en mujeres, mientras que el cáncer de colon izquierdo suele diagnosticarse más en hombres. En este contexto, estudios univariantes sobre resultados oncológicos de los pacientes con MHCCR, han demostrado una relación favorable en cuanto a mejor supervivencia en hombres. Se puede considerar que, a pesar de que la frecuencia de diagnóstico de CCR metastásico en varones es mayor, la supervivencia es superior en varones que en mujeres. En nuestro estudio la SG a los 3 años para mujeres fue del 53,5% y 67,1% para varones, sin significación estadística [320,323,324].

Sobre el grado de ASA, pocos estudios reportan una relación significativa del grado ASA con respecto a la supervivencia de pacientes con MHCCR, entre ellos está Scherman *et al.* [278] que reportaron un aumento de mortalidad entre los pacientes sometidos a resección hepática con ASA III y IV. Nuestro estudio no demostró ninguna relación significativa del grado ASA con la supervivencia global o libre de enfermedad.

6.6.2 FACTORES RELACIONADOS CON EL TUMOR PRIMARIO

Los factores pronósticos relacionados con el tumor primario, descritos con mayor frecuencia en la literatura son el estadio nodular, la localización y la invasión linfovascular y perineural [278,289,325].

En el análisis univariante de los factores relacionados al tumor primario de nuestra serie, el estadio T4 del tumor primario, la presencia de nódulos metastásicos y la invasión perineural fueron los únicos factores en tener una significación estadística; sin embargo, al realizar el análisis multivariante, ninguno de los anteriores demostró ser un factor predictivo independiente en la supervivencia de nuestra serie.

Localización del Tumor primario

La localización del cáncer de colon (derecho o izquierdo) ha mostrado influir en el pronóstico de la enfermedad, esto se atribuye a las diferencias en las características tanto clínicas como biológicas que muestra el cáncer de colon según si es derecho o izquierdo [325–331].

Embriológicamente hablando, los carcinomas del colon derecho están localizados en el colon derivado del *midgut*, que comprende los dos-tercios proximales del colon

transverso, colon ascendente y ciego. Mientras que los carcinomas cólicos izquierdos, se localizan en el colon derivado del *hindgut*, que comprende el tercio distal del colon transverso, el ángulo esplénico, colon descendente, sigma y recto.

En los tumores primarios del colon derecho se ha visto una asociación con diversos factores pronósticos comparados con los tumores primarios del colon izquierdo como son: la mutación en el codón 600 de *BRAF*, mutaciones en los codones 12 y 13 del *KRAS* y 61 del *NRAS*, mutaciones en los exones 9 y 20 de la 3-cinasa foinositide, y en la inestabilidad microsatelite. En cambio, los tumores de colon izquierdo tienen más probabilidad que los derechos de estar asociados con la sobreexpresión del receptor del factor de crecimiento epidérmico (*epidermal growth factor receptor*, EGFR) o del factor de crecimiento epidérmico humano 2 (*human epidermal growth factor receptor*, HER2) y del factor de crecimiento del endotelio vascular, y en la inestabilidad cromosómica. De igual forma los tumores derechos son más comunes en mujeres que en hombres y se asocian con una edad mediana mayor en pacientes con tumores izquierdos.

Fruto de esta diversidad biológica y molecular varios estudios han encontrado diferencias significativas en cuanto a una mejor supervivencia y otros factores en los pacientes con cáncer de colon izquierdo comparado con los derecho, observando también una mayor agresividad oncológica de las metástasis hepáticas de colon derecho [27,325,328,332].

En pacientes en estadio IV de cáncer colorrectal, la localización del tumor primario parece influir en cuanto a los resultados de la terapia adyuvante y de la quimioterapia paliativa. En el ensayo clínico N0147 en fase III, se encontró que los pacientes que tuvieron CCR izquierdo que recibieron la terapia de FOLFOX y FOLFOX + cetuximab, tuvieron una mejor supervivencia libre de enfermedad comparado con los CCR derechos [331,333].

Otro estudio publicado por Weiss *et al.* [334] mostró una mejor supervivencia de los tumores izquierdos comparado con los derechos en pacientes con estadio III de la enfermedad, pero no así en aquellos con estadio II y de la misma forma las metástasis provenientes de tumores izquierdos tuvieron mejores resultados que las de tumores derechos en pacientes sin tratamiento.

También, se ha postulado que los tumores primarios localizados en el recto como un factor pronóstico negativo sobre la SG (HR 1.48, 95%IC 1,3-1,69; $p < 0,00001$) [306,335,336].

Al aplicar la clasificación embriológica antes mencionada a nuestra serie, encontramos que los tumores izquierdos tuvieron una SG del 41% a los 5 años, comparada con los tumores derechos que fue de 44%, sin diferencia significativa ($p=0,94$), mostrando resultados contrarios a los publicados, con una supervivencia mayor, aunque no significativa, en pacientes con metástasis hepáticas de colon derecho. En nuestro caso estos resultados de deben, probablemente, al bajo número de MH de colon derecho que incluye nuestra serie ($n=35$), por lo que estadísticamente es difícil comparar tumores de colon derecho e izquierdo; otra razón podría ser, en concordancia con datos publicados por otros autores, la baja tasa de resecabilidad que alcanzan las metástasis de colon derecho. Engstrand *et al.* encontraron que los pacientes con metástasis hepáticas de cáncer de colon derecho se resecaron menos a menudo que los del lado izquierdo, además de observar que el diagnóstico se hacía más tarde y en pacientes mayores [27,337].

A pesar de que varios estudios encuentran la localización del tumor primario como factor predictivo en cuanto a mayor supervivencia para los tumores primarios izquierdos, las escalas pronósticas de supervivencia para MHCCR hasta ahora publicadas, no contienen el sitio del tumor primario como factor predictivo [27,280,283].

Status TN

De nuestra serie, la mayoría de pacientes operados por MH, presentaron un tumor primario tipo T3 (65,6%), seguido del tipo T4 (20,8%). Mostrando una diferencia estadísticamente significativa en cuanto a SG, los T3 sobre los T4 ($p=0,04$). En varios estudios se asocia el estadio TN como factor influyente sobre la supervivencia de pacientes con MH, a expensas, sobre todo del estadio de la N. El tipo de T por sí solo no parece influir sobre la supervivencia de estos pacientes. A pesar, de que hay estudios que demuestran que, mientras más avanzado localmente es el tumor primario, mayor es su capacidad metastásica, esto no significa que los resultados de supervivencia sean peores [338,339].

En cuanto a la presencia de nódulos positivos del tumor primario, en nuestro caso los pacientes con N0 tuvieron una SG y SLE a los 5 años de 52,7% y de 40,8%

respectivamente versus los N+ con una SG de 37,2 % y SLE de 25,4% a los 5 años ($p=0,01$). Al igual que en nuestro estudio, muchos otros establecen la invasión nodal del tumor primario como uno de los factores pronósticos más potentes[197,340,341], demostrando una asociación independiente con la disminución de la supervivencia y con peores resultados en cuanto a tasas de recurrencia tumoral, afectando de forma negativa los resultados oncológicos postquirúrgico de pacientes con MH. Esto puede estar ligado a la biología tumoral y a las características de crecimiento tumoral, mostrando la particular agresividad de la enfermedad [342].

Sin embargo, el análisis multivalente de nuestro estudio no ha demostrado que los nódulos positivos del tumor primario sean un factor predictivo en la supervivencia de pacientes con MHCCR, si bien el *status* de los nódulos linfáticos del tumor primario es un factor pronóstico bien reconocido, su importancia se puede ver modificada por la quimioterapia preoperatoria. Varios estudios en donde se compararon escalas de riesgo, como la de Fong [343] y Nordlinger [46], que incluyen la variable nódulos linfáticos del tumor primario, antes y después de la quimioterapia prehepatectomía, concluyen que estos *scores* no pueden usarse como factores predictivos de supervivencia en el contexto de la quimioterapia neoadyuvante. Otro factor a tomar en cuenta, es la necesidad de un registro exhaustivo por parte del patólogo sobre la pieza quirúrgica, para evitar valores infraregistrados y la importancia del ratio de nódulos linfáticos (nódulos metastásicos/total de nódulos obtenidos), que varios estudios describen como un valor predictivo superior sobre el valor del número de nódulos linfáticos afectados [278,344,345].

Tomando en cuenta la frecuente presencia de metástasis hepáticas sincrónicas con tumores primarios N0, se refuerza la teoría de que la diseminación de las células tumorales ocurre en cualquier estadio en el desarrollo del cáncer, y que en estos casos las células tumorales se saltan la diseminación linfática. Lo que supone que probablemente este tipo de tumores (MH sincrónicas con tumor primario N0), sean más quimiorrespondedoras, al limitarse la enfermedad únicamente al hígado, y por lo tanto serían buenos candidatos a tratamiento neoadyuvante previo a la cirugía hepática[346].

Invasión linfovascular y perineural

Existen estudios que han demostrado que la invasión linfovascular y perineural del tumor primario, son factores independientes de supervivencia en pacientes con

MHCCR. Nuestro análisis univariante para la SG, mostró que la invasión perineural del tumor primario está asociada a menor SG (40% a los 5 años, $p=0,08$), mientras que no fue significativo en cuanto a la SLE ($p=0,11$). En el caso de la invasión linfovascular no resultaron estadísticamente significativo ni para la SG ($p=0,75$), ni tampoco para la SLE, aunque con una $p=0,08$ (22,4% a los 5 años).

La invasión perineural en pacientes con CCR en estadios II y III determina una disminución importante en la supervivencia y es un factor predictivo para decidir qué pacientes se pueden beneficiar de terapia adyuvante[347]. Estudios muestran la invasión perineural como un factor de riesgo para el desarrollo de metástasis metacrónicas hepáticas, en pacientes operados de CCR; no obstante, no han demostrado su valor predictivo en los análisis multivariantes. Se considera que la invasión perineural del tumor primario es un factor pronóstico de recurrencia muy importante en cáncer de colon sobre todo en los izquierdos (recto incluido), y debe ser tomado en cuenta para tratamientos más intensivos; sin embargo, no se ha visto una relación estadística significativa como valor predictivo de supervivencia de enfermedad colorrectal metastásica [347–350].

En cuanto a la invasión linfovascular, también se ha reportado su valor pronóstico negativo en el CCR y otros tumores malignos (colangiocarcinoma, de mama y melanoma). Pero pocos estudios han publicado su valor pronóstico en pacientes operados de MHCCR; Cardona *et al.* fue uno de los primeros en asociar la invasión linfovascular del tumor primario con una disminución de supervivencia de estos pacientes, pasando de 48 meses de supervivencia a 69 meses en pacientes que no presentaron invasión linfovascular del tumor primario ($p>0,001$) [340].

Aunque la presencia de invasión linfovascular muestra ser un factor de alto riesgo, no debería ser considerado como un factor de contraindicación de la cirugía hepática, pero si nos debería hacer pensar que la biología de estos tumores nos puede ayudar a identificar subgrupos de pacientes con enfermedad más agresiva, que precisen de terapias neo-adyuvantes en su tratamiento.

La discrepancia que existe entre el peso que los factores asociados al tumor primario, puedan o no tener relevancia sobre el pronóstico de los pacientes que se sometan a hepatectomía por metástasis hepáticas podría ser resultado, también, de las diferencias entre tumores sincrónicos y metacrónicas de cada estudio. Según algunos resultados, los factores del tumor primario suelen tener mayor importancia en las metástasis

sincrónicas; mientras que, en las metastasis metacrónicas el estadio del tumor primario no juega un rol importante en el pronóstico de estos pacientes [351].

6.6.3 FACTORES RELACIONADOS A LAS METÁSTASIS HEPÁTICAS

Número y tamaño de las metástasis hepáticas

Numerosas escalas pronósticas incluyen el número y tamaño de las metástasis hepáticas como factores predictivos después de la resección de MHCCR [46,343,352]. En la actualidad, debido a la introducción de quimioterapéuticos multidrogas y agentes biológicos, el valor predictivo de las características morfológicas de las metástasis hepáticas (número y tamaño) se ha visto modificado, llegando a ser inconcluyentes en algunos estudios [293].

Es reconocido el pronóstico favorable que muestran las metástasis solitarias, por lo que, en estos casos la indicación quirúrgica suele estar bastante clara; existe mayor controversia en caso de metástasis múltiples [351].

En la literatura publicada existen una variedad de puntos de corte en cuanto al número de metástasis como factor predictivo para la supervivencia y para la recurrencia de enfermedad metastásica hepática: >1 [343,351,353,354], >2 [355], >3 (SG ≤ 3 metástasis de 46% vs 24% para >3 metástasis) [310,335,356], ≥ 4 [46,305,351], ≥ 5 [357,358], >8 [359,360].

En nuestro caso, hemos comparado los pacientes con una sola metástasis frente a los que tenían dos o más metástasis; mostrando una mayor supervivencia, estadísticamente significativa, aquellos con una sola metástasis, tanto en la SG (51,7% vs 34,1%, $p=0,04$) como en la SLE (41,8% vs 23,7%, $p=0,005$) a los 5 años. Sin resultar ser un factor pronóstico independiente, después del análisis multivariante ni para la SG, ni para la SLE.

Tradicionalmente se consideraba que, si un paciente presentaba más de 4 metástasis hepáticas, era un factor de mal pronóstico y las posibilidades de resección quirúrgica eran muy bajas o incluso hasta una contraindicación de cirugía. Estudios actuales han demostrado que estos pacientes pueden llegar a alcanzar tasas de supervivencia de hasta 36% a los 5 años. Incluso, una comparación entre pacientes con 2 ó 3 metástasis, y aquellos con 4 o más mostraron curvas de supervivencia similares. Por lo que la

presencia de 2 o más metástasis no debería ser una contraindicación para la cirugía por sí misma, sino que debería ser usado para establecer grupos de alto riesgo de recidiva, con el objeto de evaluar la eficacia de tratamientos neo-adyuvantes a la cirugía [46,361,362].

El tamaño de la metástasis hepática más grande ha sido presentado como un factor pronóstico independiente en varios estudios, proponiendo varios valores de corte como diámetro máximo de la metástasis mayor de 4, 5 e incluso 8 cm [46,343,355,359,363]. En nuestra cohorte se fijó la variable dicotómica de tamaño mayor de MH en: $\leq 4 / > 4$ cm, resultando estadísticamente significativa la supervivencia en pacientes con el tamaño mayor de la MH ≤ 4 cm con una SG del 48,2% a los 5 años vs 25,2% en los pacientes con un tamaño > 4 cm ($p=0,001$). Después de aplicar el análisis multivariante, la variante de tamaño de MH > 4 cm resultó ser un factor predictivo independiente de peor SG (HR 2,02; $p=0,021$).

Considerando el papel que ha tenido la quimioterapia preoperatoria en las últimas décadas sobre los pacientes con MHCCR, muchos estudios han publicado que el valor predictivo del tamaño de la metástasis se ve afectado por la neoadyuvancia, y que los *scores clínicos* publicados previo al año 2000 pierden efectividad en su valor predictivo, debido a que el tamaño de la metástasis, así como su número, suele disminuir con la quimioterapia, con un aumento significativo de la supervivencia [364].

Otros estudios postulan por la combinación del tamaño y el número de MH (*Tumor Burden Score, TBS*), ya que se ha visto que esta combinación tiene una mejor discriminación predictiva que las dos variables por sí mismas, por lo que Sasaki *et al.* publicaron un *score* de carga tumoral basado en un índice entre el tamaño y el número de MH, que mostró ser superior a los valores tradicionales independientes del tamaño mayor de la MH y del número de metástasis, cuyos valores independientes no se asociaron, como en otros estudios publicados, con la SG [280,293].

Sin lugar a duda, las características morfológicas (tamaño y número) de las MH, se han mantenido como factores pronósticos tradicionales vigentes. En un metaanálisis publicado recientemente, que incluía 24 estudios sobre factores pronósticos en pacientes operados de MHCCR, dos de las variables más frecuentes fue el número y el tamaño de las metástasis, con una asociación significativa en 10 estudios para el número de MH, y en 8 estudios para el tamaño de la metástasis [336].

Sin embargo, sigue habiendo mucha dificultad en establecer un valor de corte universal para estas dos características. Kamphues *et al.* analizaron 1643 pacientes con MHCC, para establecer un valor de corte del número y el tamaño mayor de las MH, identificando 2,95 cm para el tamaño mayor y 1,5 para el número de MH, concluyendo que este nuevo valor de corte de cada variable ganaba un modesto poder discriminativo pero que seguramente serían más útiles al combinarlos con otros factores en futuras escalas pronósticas [365].

Aunque en nuestro estudios las MH >4cm resultaron ser un factor predictivo negativo independiente en la supervivencia de los pacientes, es importante considerar que la carga tumoral (tamaño y número) es un dato clave a la hora de estratificar el riesgo de los pacientes con MH [336].

DISTRIBUCIÓN BILOBAR

La distribución bilobar de las MHCCR desde siempre ha constituido un reto quirúrgico, pero gracias a la evolución vista en las últimas dos décadas, en cuanto a nuevas técnicas quirúrgicas, como las hepatectomías no anatómica con preservación de parénquima, hepatectomía en dos tiempos con o sin embolización portal, y la partición hepática y ligadura de vena porta en cirugía de intervalo (*Associating Liver Partition and Portal vein ligation for Staged hepatectomy*, ALPPS) junto con la quimioterapia de conversión, hoy en día estos pacientes ya no son descartados de entrada, sino que al contrario, se han convertido en resecables con tasas de supervivencia similares a los de pacientes con metástasis unilobares [366,367].

No obstante, la afectación metastásica bilobar se ha considerado por muchos autores un factor predictivo negativo sobre de supervivencia en pacientes con MH. Sin embargo, muchos otros estudios no reconocen a la distribución de las metástasis hepáticas múltiples, por sí mismas, como un efecto influyente en la supervivencia [30,274,281,355,368,369].

En nuestra serie, 52 pacientes tuvieron MH bilobares mostrando una SG del 32,4% y una SLE del 20,8% a los 5 años, comparada con una SG del 48,9% ($p=0,019$) y SLE del 38,5% ($p=0,001$) a los 5 años en pacientes con metástasis unilobares. Con una mediana de SG de 41 meses y de SLE de 9 meses, cifras superiores a otras

publicaciones como la de Di Carlo *et al.* que muestran medianas de 20 y 8 meses de SG y SLE, respectivamente, para pacientes con metástasis bilobares [366].

No obstante, existen series publicadas en donde se ha alcanzado medianas de SG de hasta 45 meses en este grupo de pacientes. Muchos de los estudios que no han encontrado relación entre de las metástasis bilobares y la supervivencia, se puede deber a sesgos por incluir pacientes con resecciones que no alcanzaron márgenes R0 o pacientes con enfermedad extrahepática. En nuestro caso la distribución bilobar, después del análisis multivariante, tampoco resultó ser un factor predictivo independiente de supervivencia global, pero sí resultó ser un factor predictivo negativo en la supervivencia libre de enfermedad (HR 2,09; p=0,003) [30,366].

A pesar de la complejidad en el abordaje de este tipo de pacientes, la bilobaridad no se debe considerar una contraindicación quirúrgica, debido a la demostrada supervivencia superior ($\geq 30\%$) que se alcanza en estos pacientes después de la hepatectomía comparada con aquellos que solo optan por técnicas paliativas como la quimioablación o terapia de infusión arterial hepática. Los esfuerzos deben estar encaminados a ofrecer una valoración integral por un equipo multidisciplinar que incluya al cirujano hepatobiliar, para conseguir dentro de lo posible, un tratamiento “a medida” que garantice la mayor supervivencia de estos pacientes [67,366,370–372].

QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE

EL papel de la quimioterapia neoadyuvante en el tratamiento de las MHCCR cumple dos funciones actualmente. La primera es su función, muy bien conocida y establecida, en la conversión de tumores que inicialmente son catalogados como irresecables en resecables. Mientras que, su segunda función es el beneficio clínico en pacientes con MH resecables, beneficio no claramente establecido hasta el momento.

En las dos últimas décadas, el paradigma del aumento de resecabilidad de metástasis hepáticas inicialmente calificadas de irresecables gracias a la quimioterapia preoperatoria ha aumentado progresivamente, encontrando abundantes publicaciones en la literatura [196,207,208,373,374].

Para las MH irresecables o *borderline*, el objetivo es convertir la enfermedad en resecable (terapia de conversión), aumentando la probabilidad de obtener resecciones tipo R0 y presumiblemente aumentar, por consiguiente, su supervivencia. Los estudios

publicados muestran un aumento importante de la supervivencia en estos pacientes, con tasas de SG a 5 años de entre el 25% y 58% (vs 5%-10% con QT únicamente). Bismuth *et al.* publicaron la primera serie más larga de resección quirúrgica en pacientes con enfermedad irresecable, que recibieron quimioterapia conversiva, con una tasa de supervivencia a los 5 años del 40%, muy similar a la tasa de supervivencia de pacientes con metástasis hepáticas resecables desde el inicio [46,204,343,345,361,375–377].

Para las metástasis resecables desde el inicio, se ha visto que la quimioterapia neoadyuvante (QTN) puede actuar como “test” de la biología tumoral, ayudando a identificar tumores agresivos que probablemente puedan recidivar tempranamente después de la cirugía. Estudios han demostrado que la respuesta patológica de la QTN es un fuerte factor pronóstico de resecabilidad. De la misma forma, el desarrollo de nuevas lesiones durante la QTN es uno de los predictores más reconocidos de malos resultados después de la hepatectomía [203,204,378].

En el ensayo clínico EORTC 40983, basado en una población de pacientes con MH resecables, demostró un aumento significativo en la SLE (20,9 meses vs 12,5 meses, $p=0,035$) entre los pacientes con QT perioperatoria frente a los pacientes que fueron a cirugía directamente, pero sin diferencia significativa con respecto a la SG (61,3 meses vs 54,3 meses, $p=0,34$), mostrando que la aplicación de la QTN en este tipo de pacientes, es controvertida [195,196,379].

También es importante considerar la toxicidad asociada a la QTN, que puede tener un impacto importante sobre el pronóstico. La QT puede provocar inmunosupresión y daño hepático dependiendo del tipo y tiempo de QT aplicada y, por tanto, aumentar el riesgo de sufrir complicaciones postquirúrgicas. Se han observado tasas de complicación del 54% para pacientes sometidos a más de 6 ciclos de QTN comparada con el 19% para aquellos que recibieron menos de 6 ciclos ($p=0,047$) [204,380].

En nuestra serie, los pacientes que recibieron quimioterapia preoperatoria tuvieron una SG y SLE del 32,9 y del 21,6% respectivamente, menor a la SG del 51,8% y SLE del 41,3% de los pacientes con metástasis que sólo tuvieron tratamiento quirúrgico. Nuestra serie presenta dos grupos de pacientes, los que tenían metástasis resecables en el momento del diagnóstico por lo que fueron designados a tratamiento quirúrgico de entrada, y el otro grupo que corresponde a pacientes con metástasis potencialmente resecables o irresecables inicialmente, ya sea por un mayor número de MH bilobares, afectación de vasos importantes, por la posibilidad de un remanente hepático futuro

<30% (más de 4 metástasis, metástasis > 5cms) o la presencia de enfermedad extrahepática resecable concomitante. En estos casos se decidió QT para optimizar su resección.

Si comparamos las características de las metástasis de los pacientes de nuestra serie sometidos a QTN con los que no tuvieron QTN, podemos ver que los pacientes con QTN tenían más de una metástasis (46 vs 29), afectación bilobar más frecuente (34 vs 18), metástasis más grandes mayores a 4cm (22 vs 12), y era más frecuente que tuvieran enfermedad sincrónica (50 vs 21) con tumores primarios pN+ (55 vs 40).

Cabe recalcar que en nuestro centro no se ofrece quimioterapia a pacientes con metástasis claramente resecables de entrada. Este dato es importante para comparar nuestros resultados con los que existen en la literatura, ya que la SG sí que mejora cuando se compara pacientes inicialmente irresecables que tras quimioterapia se consigue reseca frente a pacientes irresecables con tratamiento de QT exclusivo, pero empeora si se compara pacientes con terapia de conversión frente a pacientes resecables de entrada, como muestran nuestros resultados. Estas diferencias muestran que los pacientes con un tumor con biología favorable y buen pronóstico al momento del diagnóstico serán los que con toda seguridad se someterán a cirugía de entrada [207,363,381].

La aplicación de la QTN ha influido sobre el verdadero valor de las escalas pronósticas publicadas, ya que muchas de estas cuentan con muestras de los años 90s, con el cambio de las terapias oncológicas, en las últimas 2 décadas, los resultados en cuanto a supervivencia, también se han visto modificados. Ayez *et al* [364]. estudiaron el valor predictivo de las escalas pronósticas antes y después de la QTN concluyendo que los scores no eran predictores de supervivencia fiables si se calculaban antes de la QTN, pero sí cuando se calculaban al finalizar la QTN.

Wimmer *et al* [345]. por su parte, aplicaron las escalas predictivas de Fong [343], Nordlinger [46], Nagashima [354] y Konopke [305] de forma retrospectiva sobre 336 pacientes operados por MHCCR, de los cuales 227 había recibido QTN y 109 cirugía directa, concluyendo que la mejor escala de predicción es la de Nagashima dado su capacidad de predicción en SLE y SG, en todos los grupos de pacientes, independientemente de si fueron calculadas antes o después de la QTN. Mientras que la escala de Fong y de Nordlinger pueden ser una herramienta útil para estimar el riesgo en pacientes sometidos a quimioterapia preoperatoria. En nuestro estudio la QTN

después del análisis multivariante, no demostró ser un factor pronóstico independiente ni para la SG ni para la SLE.

Históricamente, en los pacientes diagnosticados de MHCCR la quimioterapia cumplía un papel, sobretodo, paliativo; hoy por hoy la quimioterapia ha evolucionado a tal punto que nos ha permitido mejorar las expectativas de vida de estos pacientes. No obstante, el papel de la quimioterapia preoperatoria continúa siendo una decisión claramente matizada. Para los pacientes con metástasis resecables su papel primario debería ser determinar la biología tumoral, de forma que nos ayude a elegir los pacientes que se beneficiarán de un tratamiento con intenciones curativas; mientras que para los pacientes con metástasis *borderline*, el objetivo de la QTN debe ser la conversión de éstas en resecables.

Enfermedad extrahepática

La presencia de la enfermedad extrahepática fue considerada durante varias décadas una contraindicación de cirugía de MH; sin embargo, en la actualidad este concepto ha evolucionado y la evidencia muestra que la resección de MHCCR con enfermedad extrahepática limitada se asocia a tasas de supervivencia aceptables, o incluso curación para pacientes debidamente seleccionados [358,382].

En nuestra serie, sólo 10 pacientes tuvieron enfermedad extrahepática (EEH), de los cuales 9 fueron en el pulmón. La mediana de SG para los pacientes con EEH fue de 29 meses ($p=0,039$) y la mediana de SLE fue de 8 meses ($p=0,046$), con una SG y SLE menor del 15% a los 5 años.

Estudios que incluyen una muestra mayor ($n=127$) de pacientes con MH y EEH, han alcanzado una supervivencia mediana de 36 meses, con una SG del 26% a los 5 años, con recurrencia posterior en el 95% de los pacientes, superior a la alcanzada en nuestro estudio [383].

El dilema principal de pacientes con EEH operados es la tasa de recurrencia. Muchas veces esta recurrencia es muy temprana, sugiriendo que seguramente estos pacientes podrían haberse beneficiado de un abordaje no-quirúrgico. A esto se añade, que en muchas ocasiones el cirujano descubre EEH de pequeño tamaño en los nódulos linfáticos y en peritoneo, no advertida en estudios preoperatorios, durante la cirugía de

las MHCCR, enfrentándose a la cuestión de si proceder o no con la resección hepática [382].

Hasselgren *et al.* describen una supervivencia significativa después de la cirugía de las MH con EEH localizada en el pulmón, más que EEH de nódulos linfáticos o peritoneo. Estos datos están en concordancia con la literatura publicada sobre que, el sitio de la EEH es un factor pronóstico influyente en la supervivencia de estos pacientes. Sin embargo, esta premisa debe ir de la mano de una caracterización detallada de la enfermedad tumoral, esto es, información sobre la localización de tumor primario, su estadio, y datos como número, tamaño y distribución de la metástasis hepática, para tomar una decisión definitiva sobre la resecabilidad de la enfermedad metastásica [384].

Con respecto a la QTN en estos pacientes, Leung *et al* [382]. no encontraron diferencias en la supervivencia entre pacientes que recibieron o no QTN. No obstante, aquellos pacientes que recibieron QTN y desarrollaron progresión hepática durante el tratamiento tuvieron una supervivencia peor que aquellos que no recibieron QTN o que se mantuvieron con una enfermedad hepática estable o que respondió a la QTN. Esto sugeriría que las características de la metástasis hepáticas (número total, tamaño y biología tumoral) son lo que realmente impacta sobre la supervivencia, más que la EEH propiamente [382,385].

Los datos hasta ahora publicados demuestran que los pacientes debidamente seleccionados, se benefician con la cirugía de las MHCCR incluso teniendo EEH y que aquellos pacientes cuyos tumores responden bien durante la quimioterapia preoperatoria tienen mejor pronóstico que aquellos que, por el contrario, experimentan progresión de la enfermedad durante el tratamiento [386].

6.6.4 MARCADORES SEROLÓGICOS Y BIOLÓGICOS COMO FACTORES PREDICTIVOS

Niveles de CEA

El CEA es un marcador pronóstico recomendado tanto por la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO) como por el Grupo Europeo de Marcadores Tumorales (EGTM) para diagnóstico y monitorización de respuesta al tratamiento en el CCR. En cuanto a su papel en las MHCCR, varios autores han sugerido su valor significativo como factor pronóstico tras la resección hepática, demostrando que en pacientes con

niveles séricos de CEA normal y enfermedad metastásica, la SG con la cirugía hepática alcanzó el 56% a los 5 años, mientras que en aquellos pacientes que tuvieron un CEA > 5ng/ml su SG disminuyó a un 47,6% a los 5 años [310,343,387,388].

Por el contrario, otros estudios publicaron no encontrar asociación entre el valor del CEA y la supervivencia o recidiva en pacientes intervenidos por MHCCR. Pero más allá del dilema entre si efectivamente el CEA se trata de un factor pronóstico relevante, el problema radica en no saber el nivel elevado de CEA representativo, para calificarlo como factor pronóstico o no [389,390].

Estudios experimentales en ratones han determinado que valores de CEA elevados se corresponden con el volumen del tumor. Clínicamente, esta relación no ha sido confirmada; sin embargo, algunos estudios han reportado una correlación entre el tamaño tumoral y los niveles de CEA, así como también con el número de metástasis hepáticas, lo que significa que los niveles de CEA podrían reflejar la extensión de las MH [390].

En nuestro caso el CEA > 5ng/ml resultó estar asociado a una menor SG y SLE, pero sin lograr alcanzar un valor significativo en el estudio multivariante. Se encontró, también una relación significativa entre el tamaño mayor de la MH > 4 cm y niveles de CEA > 5ng/ml ($p < 0,05$), pero no hubo relación significativa entre el número de MH y el nivel de CEA ($p = 0,70$).

Entre todas las escalas pronósticas publicadas, varias incluyen el nivel de CEA como un factor predictivo para la recidiva y la supervivencia de enfermedad metastásica hepática, pero con valores de corte diferentes. Hill *et al* [391]. estimaron el valor de corte del CEA significativo en mayor de 200 ng/ml, al igual que Konopke [305] y Fong [343]. Mientras que Adam *et al* [358]. fijaron su valor en 10ng/ml y Minagawa *et al* [351]. en 50ng/ml. En el nomograma de Kattan *et al* [352]., por el contrario, no se estimó un valor de corte para el CEA, sino que según el valor que presentase el paciente, se calculaba el riesgo.

Otro tema a tener en cuenta es el momento en el que se obtiene el valor de CEA en los pacientes diagnosticados de MHCCR, debido a que con el tratamiento neoadyuvante se ha encontrado una disminución del tamaño tumoral de la MH que va de la mano con una disminución de los valores de CEA, por lo que al aplicar escalas pronósticas antes de la QTN, el riesgo puede ser mucho mayor que si volvemos a aplicar la escala

pronóstica después del tratamiento neoadyuvante; por lo que valores muy altos de CEA (>200ng/ml) puedan dejar de tener valor pronóstico [364].

En este aspecto también se ha visto que, en pacientes en tratamiento quimioterapéutico, la medición del CEA y sus fluctuaciones pueden ser muy útiles para evaluar la respuesta a la QTN, sobre todo cuando los medios de imagen no son lo suficientemente susceptibles en la medición de la respuesta tumoral a efectos prácticos, por lo que una persistencia de valores elevados de CEA o que no desciendan del todo durante la neoadyuvancia, podrían ayudar a determinar el pronóstico de estos pacientes [392].

Aunque no hay un valor de corte único para el CEA, se ha determinado que un valor sérico elevado de CEA >5 ng/ml se relaciona con una menor supervivencia global en los pacientes con CCR metastásico, por lo que el CEA está considerado como un factor pronóstico fiable en el caso de MHCCR.

KRAS

La mutación del oncogén homólogo viral *Kirsten rat sarcoma* (K-RAS) es la que con mayor frecuencia se encuentra en el adenocarcinoma colorrectal (30-40%). En cuanto a los pacientes con MHCCR, se ha visto que la presencia del K-RAS mutado podría estar asociada a una mayor agresividad biológica del tumor, con una prevalencia de un 35-45% en las MHCCR [27,393].

Actualmente se reconoce su papel predictivo en la respuesta tumoral a determinados tratamientos, de tal forma que la Sociedad Americana de Oncología Clínica sugirió que los pacientes con MHCCR con K-RAS mutado no deben recibir terapias basadas en anticuerpos monoclonales anti-EGRF, debido a su falta de respuesta. Antes del 2015, las escalas de marcadores de riesgo no incluían biomarcadores moleculares, en la actualidad el K-RAS es uno de los pocos marcadores biológicos bien reconocidos y aprobados para uso clínico, aunque su valor pronósticos aún es debatido [394–396].

En nuestra serie, los pacientes con K-RAS *wild-type* (*wt*) tuvieron una SG del 48,5% a los 5 años ($p < 0,05$) y una SLE del 36,5 a los 5 años ($p=0,001$), comparado con la SG de 20% a los 5 años ($p<0,05$) y SLE de 7,8% ($p=0,001$) a los 5 años para los pacientes con K-RAS mutado (*m*), resultando ser el *wt*K-RAS un factor pronóstico independiente de mejor SG (HR 0,26, $p= 0,000$) y de mejor SLE (HR 0,38, $p=0,00$) . Estos datos

denotan una marcada influencia del *status* del KRAS en la supervivencia de nuestra serie.

Muchos estudios refieren que el *status* del K-RAS cumple un papel importante como factor pronóstico de supervivencia, mientras que otros estudios no han encontrado que su *status* modifique la supervivencia en pacientes operados de MHCR. Rose *et al.* determinaron que con los regímenes modernos de quimioterapia, los pacientes con MHCCR con *mK-RAS* tenían supervivencia similar a la de pacientes con MHCCR con *wtK-RAS*, tanto en pacientes con metástasis metacrónicas como sincrónicas [27,397–403].

Su papel bien conocido como marcador molecular está bien establecido en enfermedad avanzadas e irresecables; sin embargo, en pacientes con MHCCR podría jugar un papel importante en identificar los casos que se pueden o no beneficiar de cirugía. Passiglia *et al.* llevaron a cabo un meta-análisis en el que incluyeron 7 estudios (1403 pacientes) donde compararon la SG y SLE entre pacientes sometidos a resección quirúrgica de MHCCR con *mK-RAS* versus *wtK-RAS*, encontrando que el *mK-RAS* fue un fuerte predictor de peor supervivencia tanto en SLE (HR: 1,65; IC 95% 1,23-2,21) como en SG (HR: 1,86; IC 95%: 1,51-2,30) en pacientes sometidos a resección hepática por MH [394].

Estos resultados son similares a los nuestros, demostrando el valor predictivo negativo de este biomarcador en pacientes con MHCCR. Se habla también de que la asociación del K-RAS junto a otros factores clínico-patológicos podrían predecir de forma más acertada la supervivencia y recurrencia de enfermedad en pacientes con MHCCR y con ello permitimos determinar las mejores opciones terapéuticas para estos pacientes.

Brudvik *et al.* publicaron una modificación del *Memorial Sloan Kettering Clinical score* (5 factores: CEA, nódulos del tumor primario positivos, tamaño y número de las MH e intervalo de tiempo entre el tumor primario y la MH). Reemplazaron los factores que no resultaron estadísticamente significativos: CEA, intervalo libre de enfermedad y número de MH, por el *mK-RAS*, quedando así un *score* de 3 factores. Al realizar una validación en una cohorte multicéntrica internacional, observaron que el *score* modificado fue un predictor de supervivencia altamente significativo, comparado con el *score* original [404].

La evidencia muestra que el *status* del K-RAS tiene un fuerte valor predictivo en pacientes con MHCCR. No obstante, serán necesarios más estudios con seguimiento

prolongado para determinar si este biomarcador se puede convertir en una herramienta clave para seleccionar pacientes, a la hora de decidir el tratamiento quirúrgico.

6.6.5 FACTORES RELACIONADOS CON LA CIRUGÍA

Transfusión Perioperatoria

La transfusión sanguínea perioperatoria (TSP) se ha asociado con resultados negativos en la cirugía oncológica. En la cirugía hepática por metástasis de CCR, también se ha visto una interacción inmunológica relacionada con las transfusiones, que a su vez influye de forma negativa en los resultados oncológicos de estos pacientes. En nuestra serie la transfusión sanguínea intraoperatoria mostró una asociación negativa con la SG ($p=0,038$) y la SLE ($p = 0,033$), mostrando ser un factor predictor independiente de peor SG (HR 4,05, $p=0,000$) y SLE (HR 2,79, $p=0,000$), similar a otros resultados publicados en la literatura [405–410].

Lyu *et al.* llevaron a cabo un meta-análisis incluyendo 10621 pacientes, observando que la SG y SLE en pacientes transfundidos varía del 21,5% hasta 62,7% y del 14,7% a 42% respectivamente; mientras que, en pacientes no transfundidos la SG y la SLE varió del 24 al 66,2% y del 19,5 al 55%, respectivamente, con un riesgo relativo estimado de 1,68 ($p = 0,002$) para la SG y de 1,40 ($p =0,001$) para la SLE. Determinando que la TSP es un factor predictivo negativo en la SG y SLE de pacientes con MHCCR [411].

Por otra parte, Pathak *et al.* presentó una serie de 690 pacientes de los cuales 64 recibieron transfusión perioperatoria, observando que la TSP no se relacionó de forma significativa con la SG ni con la SLE. Sin embargo, encontraron una fuerte asociación entre la transfusión perioperatoria y las complicaciones mayores, que a su vez mostraron disminución significativa de la SG. Esto quiere decir que, seguramente, la TSP es un marcador subrogado de enfermedad de mayor volumen (resección hepática mayor, resección anatómica y metástasis de mayor tamaño asociados con TSP en el análisis univariante) y que, debido a esto, la disminución en la SG en su serie, resultó multifactorial y ligado a cirugías más extensas y a complicaciones asociadas [227].

Existe, también, un sesgo conocido en los resultados publicados asociado a la exclusión o no de los pacientes con mortalidad postquirúrgica. Nanji *et al.* observaron que cuando se excluyó de su serie a los pacientes con mortalidad en los 90 días posterior a la cirugía, la TSP dejó de ser un factor influyente en la SG y SLE de su serie [295].

A pesar de la variedad de resultados publicados sobre la asociación o no de las TSP con la SG y SLE, lo que en la mayoría de estudios se ha visto es que las transfusiones están asociadas a peores resultados a corto plazo, pero no necesariamente a resultados oncológicos negativos a largo plazo. Se ha demostrado que la pérdida de sangre junto a un requerimiento progresivo de transfusiones intraoperatoria, se corresponde a un aumento de importarte en la morbimortalidad perioperatoria [222,412,413].

Otro de los aspectos a la hora de revisar los resultados publicados sobre las TSP, es el año en que se realizó la cirugía. Con el paso de los años, los cuidados perioperatorios han mejorado imponentemente, sumado a la insistencia generalizada en evitar al máximo la necesidad de transfusión perioperatoria con una mejor preparación del paciente. Enfatizando en estrategias intraoperatorias que disminuyan la presión venosa central, la hipotensión permisiva y la mayor laxitud en los umbrales de indicación de transfusión preoperatoria [295].

Se considera que la cirugía del cáncer, por sí misma, aumenta el riesgo de recurrencia oncológica, debido a la liberación de células cancerosas a la circulación en el momento de la manipulación de la pieza, reduce los factores angiogénicos, aumenta los factores de crecimiento y causa inmunosupresión que origina más intervenciones médicas y estrés perioperatorio para el paciente. La transfusión sanguínea en condiciones de intenso estrés quirúrgico puede afectar el pronóstico de los pacientes en los que se realiza, pero no así, si se usa de forma balanceada en la corrección de anemia preoperatoria.

Para que haya recurrencia tumoral es necesario la adhesión y crecimiento de células tumorales esparcidas antes de la cirugía. La combinación de cirugía oncológica y transfusión sanguínea podrían aumentar ese riesgo, dada la liberación de citocinas y otros mediadores inflamatorios de recurrencia [414].

Otras teorías sobre las TSP, en la cirugía de las metástasis hepáticas de cáncer colorrectal exponen que una excesiva pérdida de sangre puede promover la siembra intraoperatoria del tumor y su diseminación hematológica, acelerando la recurrencia. Mientras que otros autores han observado que, el alto volumen de sangre perdido puede estar asociado con largos períodos de hipoperfusión sistémica perjudicando la oxigenación correcta de órganos vitales. Younes *et al.* han propuesto que el número de episodios de hipotensión intraoperatoria están correlacionado con resultados negativos en cuanto a la supervivencia después de la resección hepática en pacientes con

MHCCR. Seguramente se necesiten de más estudios para aclarar la causa directa del efecto de la transfusión sanguínea en el pronóstico de los pacientes sometidos a tratamientos quirúrgicos oncológicos [413–416].

Nuestros resultados demuestran que los pacientes que no recibieron transfusiones tuvieron una mejor supervivencia comparado con los que si las recibieron, por lo que creemos que los pacientes con MHCCR deben llegar a la cirugía lo mejor optimizados posible, y que el planteamiento quirúrgico, junto con el manejo anestésico, deben ir encaminados a minimizar la necesidad de transfusión sanguínea perioperatoria, para obtener los mejores resultados de supervivencia.

Hepatectomía mayor

Como se ha mencionado, la resección hepática es la única opción terapéutica que aumenta la supervivencia de los pacientes con MHCCR. Inicialmente, la experiencia quirúrgica en MHCCR estaba limitada a metástasis pequeñas y con una distribución confinada a un hemihígado; sin embargo, en hasta el 45% de las resecciones hepáticas por enfermedad metastásica, se precisa de una resección ampliada para obtener márgenes libres. Por lo que las hepatectomías ampliadas se empezaron a realizar de forma extendida. No obstante, la tasa de complicaciones postquirúrgicas, incluida la insuficiencia hepática, han hecho que aparezcan otras técnicas quirúrgicas que disminuyen la tasa de complicaciones postoperatorias, como son la hepatectomía de intervalo y la embolización portal venosa (PVE), entre otras [417,418].

Cabe recalcar que estos procedimientos no están libres de inconvenientes, estudios han demostrado que la PVE preoperatoria podría estimular el crecimiento de los tumores hepáticos. También se ha dicho que después de una hepatectomía, los factores de crecimiento juegan un papel importante en la recurrencia de la enfermedad, ya que la hepatectomía produciría una sobre-estimulación de las células tumorales, incluso mayor al que se produce sobre los hepatocitos[419].

Aunque varios estudios sugieran que la hepatectomía es un factor estimulante para el crecimiento tumoral, muchos otros estudios no han encontrado esta relación, pero es de considerar que, en dichos estudios solo se incluyeron resecciones de menos del 50% del volumen hepático, y que por lo tanto, se pueden considerar como hepatectomías menores [418,420].

Tanaka *et al.* publicaron un estudio en donde se compararon los resultados oncológicos entre pacientes sometidos a hepatectomía mayor frente a hepatectomía menor, mostrando que los pacientes sometidos a hepatectomías mayores tenían, como era de esperar, tumores más grandes y en mayor número, por lo que fueron más susceptibles de recibir PVE antes de la hepatectomía. La SG y la SLE fue peor en el grupo de hepatectomía mayor comparado con el grupo de hepatectomía menor, pero sin ser el tipo de resección hepática un factor pronóstico independiente [418].

En nuestra serie, el tipo de resección hepática (mayor vs menor) tampoco mostró ser un factor pronóstico independiente para la SG ni para la SLE, aunque si mostraron una mayor supervivencia, no significativa, los pacientes con hepatectomías menores respecto a aquellos con hepatectomías mayores (SG: 47,3% vs 36,7% [p=0,128]; y SLE 34,6 vs 27,0% [p=0,282] a los 5 años).

De la misma forma, encontramos una clara asociación de las hepatectomías mayores con MH bilobares (p=0,005), con la metástasis más grande mayor de 4cm (p=0,020) y con mayor número de metástasis (más de 1) (p=0,000). No obstante, no se relacionó ni con complicaciones graves según la escala Clavien-Dindo ni con mayor número de resecciones R1-R2 (p>0,05). Al igual que el nuestro, son varios los estudios que no muestran diferencias en cuanto a resultados oncológicos entre una hepatectomía mayor y una hepatectomía menor [327,418,421].

Generalmente una hepatectomía mayor suele comprender una resección anatómica amplia. Está establecido que, en la cirugía de hepatocarcinoma, se prefiere resecciones anatómicas, con el objetivo de disminuir las opciones de metástasis intrahepáticas y de recurrencia local; debido a que estas resecciones impiden la invasión microvascular que proviene de la rama portal que alimenta el tumor. Esta teoría no es aplicable en la cirugía de MHCCR, debido a que estas metástasis se forman a partir de células tumorales circulantes que se encuentran en todo el sistema vascular. Por lo que la idea de resecciones extendidas en las MHCCR no tendría mucho sentido. Es más, estudios demuestran que las resecciones no anatómicas (con máxima preservación de parénquima hepático) no comprometen los resultados oncológicos de los pacientes con MHCCR, comparadas con las resecciones anatómicas. Por lo que, mientras menos tejido hepático se sacrifique menor será el estrés quirúrgico y el riesgo operatorio y por, lo tanto, se reduciría la morbimortalidad postquirúrgica [422,423].

A pesar de que el tipo de hepatectomía no muestra ser, claramente, un factor predictivo de supervivencia, siempre que sea posible se debe intentar una hepatectomía menor con la mayor preservación de parénquima hepático posible. No obstante, las hepatectomías mayores no parecen afectar los resultados oncológicos a largo plazo, por lo que se deben llevar a cabo cuando la dimensión de la enfermedad así lo precise.

Márgenes de resección quirúrgica

Históricamente, entre los años 1980s y 1990s, un margen de 1 cm se consideraba el *gold standard* de una resección oncológica satisfactoria. De hecho, la incapacidad de alcanzar este objetivo en el planeamiento preoperatorio era una indicación para descartar el tratamiento quirúrgico en pacientes con MHCCR [424].

Actualmente, ni el número ni el tamaño de las MHCCR son una limitación de la resecabilidad siempre y cuando se alcance una resección sin márgenes afectados (R0) e inclusive, resecciones R1 se han vuelto aceptables, mientras se mantenga una función adecuada del remanente hepático [385].

Dentro de las resecciones R1, está reconocida la resección con margen R1 vascular, que consisten en el destechamiento de la metástasis hepática de los vasos circundantes, permitiendo la preservación del vaso, ahorrando parénquima hepático y aumentando la resecabilidad [77].

Torzilli *et al* [98]. fueron los primeros en publicar en el año 2005, la técnica del destechamiento de la MHCCR de estructuras vasculares circundantes. Mediante el uso de ecografía intraoperatoria, identificaron los casos en donde se puede llevar a cabo el destechamiento. Actualmente, se ha convertido en una técnica rutinaria llegando a realizarse en aproximadamente el 25% de pacientes operados por MHCCR. A pesar de ser considerada una resección tipo R1 y, por lo tanto, con un riesgo de mayor recurrencia; estudios publicados han demostrado que la recurrencia en pacientes R1 vascular es exactamente la misma que en el grupo de resección R0. Estos resultados confirman la hipótesis de que los vasos en contacto con las MH limitan la diseminación del tumor.

Con respecto a la tasa de recurrencia posterior a una R1 vascular se reporta que ocurrieron después de un intervalo largo de tiempo (> 3 años) y, en general, fueron intrahepáticas y con una tasa de supervivencia similar a las recurrencias de las R0.

Aunque puedan existir diferencias biológicas entre las recurrencias de una R0 y una R1 vascular, se precisarían de más estudios genéticos y patológicos para confirmarlas [425].

Viganó *et al* [425]. compararon las resecciones R1 parenquimatosas con las R1 vasculares y R0. Encontrado que la resección R1 no es recomendable en pacientes con MHCCR, debido a su asociación con una alta tasa de recurrencia y peor supervivencia. Y que, las resecciones R1 vascular consiguieron un control local de la enfermedad equivalente a las resecciones R0, con una supervivencia aceptable.

Las resecciones tipo R1 han cambiado un dogma preconcebido sobre los márgenes afectos como factor pronóstico de supervivencia en la cirugía de las MHCCR, con mucha literatura a favor y en contra.

Pauwlik *et al.* reportaron a inicios del año 2000 que el ancho del margen no afecta el pronóstico del paciente siempre y cuando sea negativo [47]. Al contrario, un metaanálisis publicado en el 2011 a favor del margen de 1cm como *gold standard*, concluyó que el margen de al menos 1 cm tuvo mayor supervivencia frente a un margen menor de 1 cm. Sin embargo, estos estudios como otros publicados acerca de los márgenes y su influencia sobre la supervivencia, suelen ser retrospectivos y basarse en muestras de hasta 40 o menos pacientes, con un poder estadístico limitado; así como otros sesgos en el análisis estadístico, como un resultado significativo en el estudio univariante, pero no así en el multivariante [47,49,426].

En nuestro caso, los pacientes con un margen afecto (R1) comparado con aquellos pacientes con margen no afecto (R0), resultaron tener una peor SG (23 meses vs 53 meses [p=0,003]) y peor SLE (7 meses vs 21 meses [p=0,004]). En nuestro estudio se consideró como R0 un margen libre de hasta 1mm. Resultando de esta forma, ser un factor predictivo independiente de la SG (HR 2,131, p=0,023).

Está claro que un margen libre R0 está asociado con una mayor supervivencia (>40% a los 5 años), pero ¿qué pasa cuando la resección es posible, pero con un margen subcentimétrico? [426].

Kokudo *et al.* encontraron que en pacientes con MHCCR, las micrometástasis son muy poco comunes y, en caso de estar presentes, estaban confinadas a menos de 2 mm del margen tumoral, basándose en estos hallazgos concluyeron que el margen de 1 cm no es clave en la cirugía de las MH [427].

Por otro lado, Chandrakanth *et al.* compararon tres grupos de pacientes: márgenes afectos (grupo I), margen entre 1-10 mm (grupo II) y margen > 10 mm (grupo III), los resultados del análisis univariante mostraron una diferencia estadísticamente significativa entre los tres grupos, mientras que, en los resultados del análisis multivariante, el grupo III tuvo mejores resultados a largo plazo comparado con los otros dos grupos ($p < 0,01$). Sin embargo, en cuanto a la supervivencia entre los tres grupos, a pesar de que hubo diferencias, estas no alcanzaron la significación estadística ($p = 0,31$). Concluyendo que un margen > 1 cm es óptimo y un factor independiente predictor de supervivencia, sin embargo, los márgenes subcentimétricos también se asocian a resultados favorables y no deberían contraindicar la cirugía. Finalmente en 2015, el grupo de Expertos en Manejo Onco-Quirúrgico de Metástasis Hepáticas (EGOSLIM) sugirió que un margen libre de 1 mm es suficiente en la cirugía de las MHCCR [49,135].

Otro aspecto a considerar es la asociación de la quimioterapia preoperatoria, algunos autores sugieren que el efecto de una resección tipo R1, puede ser totalmente anulado por la quimioterapia neoadyuvante moderna [428].

Es bien sabido que los casos con un mayor número de metástasis, enfermedad bilobar o que precisen de resecciones extendidas tienen más probabilidad de hepatectomías con márgenes milimétricos, dada la complejidad en alcanzar una resección radical. Son justamente estos casos en los que se aplica quimioterapia conversiva, con tasas de conversión del 13 al 37%, pero a cambio, hay un aumento del riesgo y de la “necesidad” de conseguir márgenes mucho más estrechos [424].

La respuesta a la QT por parte de estos tumores es considerada como un factor pronóstico positivo y se relaciona con una biología tumoral buena. Estudios han encontrado que en pacientes que recibieron QT, un margen submilimétrico mostró igual supervivencia que aquellos con márgenes > 1mm, sin embargo, la supervivencia fue peor, de forma significativa, cuando se compararon con pacientes que no habían recibido quimioterapia. Estos resultados también se vieron en otros estudios en donde no encontraron diferencias en cuanto a la supervivencia entre pacientes R0 y R1, que habían recibido QTN y que tuvieron buena respuesta morfológica e histológica del tumor. Lo que nos sugiere que la quimioterapia es un aliado importante en el tratamiento de las MHCCR, sobre todo en pacientes con enfermedad metastásica severa [429–432].

El uso de dispositivos de transección quirúrgica como el aspirador quirúrgico ultrasónico cavitron (*Cavitron Ultrasonic Surgical Aspirator, CUSA*) podría remover o aspirar tejido adicional alrededor del borde de resección, por lo tanto, el margen real sería mayor de 1 mm. No obstante, este margen milimétrico podría ser determinado por el patólogo, más estrecho de lo que realmente es, alterando la clasificación entre R0 y R1. Este dato debería considerarse, sobre todo, en series donde la resección hepática se ha realizado con la técnica de *Kellyplastia*, en donde teóricamente las características del margen diferirían con aquellas en donde se utilizaron dispositivos de electrocoagulación [49,433].

Podemos concluir de nuestra serie que, al igual que muchos otros resultados publicados, un margen libre demostró una supervivencia mayor, estableciendo el margen libre como un factor predictor importante en la supervivencia de los pacientes con MHCCR. Seguramente más estudios se necesiten para determinar un tamaño ideal del margen libre, y la relación con otros factores que permitan márgenes más estrechos, pero hasta ahora la evidencia indica que la cirugía oncológica de las MHCCR debe incluir un margen libre para asegurar mejores resultados.

6.6.6 FACTORES RELACIONADOS CON LA EVOLUCIÓN POSTOPERATORIA

Complicaciones postquirúrgicas

De nuestra serie las complicaciones postoperatorias mayores iguales al tipo III, de la clasificación Clavien-Dindo, mostraron ser un factor predictivo independiente de peor SG (HR 2,72, $p=0,018$).

Es bien reconocido el efecto de las complicaciones posquirúrgicas sobre la supervivencia en los pacientes operados de cáncer, sobre todo en cáncer colorrectal, esofágico, pancreático y cáncer oral. En el caso de las MH pocos estudios se han publicado, la falta de definiciones estandarizadas con respecto a las complicaciones postquirúrgicas son una de los principales limitantes en la búsqueda de evidencia científica [116,434–436].

Nuevas líneas oncológicas que incluyen quimioterapia agresiva junto a diferentes técnicas de pre-acondicionamiento quirúrgico como la PVE, hepatectomías de intervalo y resecciones vasculares con reconstrucciones han permitido aumentar la resecabilidad

de pacientes con MHCCR, pero de la misma forma se han relacionado con un curso postoperatorio con mayores complicaciones. Por lo que es necesario evaluar el verdadero impacto de la morbilidad postoperatoria sobre la supervivencia a largo plazo de los pacientes con MHCCR; y determinar si realmente se pueden considerar como un factor predictivo de supervivencia [116].

Tanaka *et al.* encontró no sólo que las complicaciones postquirúrgicas se asociaban a una peor supervivencia para los pacientes con MHCCR, si no que, a mayor severidad de las complicaciones, menor supervivencia a largo plazo. Esto se podría explicar por lo ya mencionado por Panis *et als.* sobre que las complicaciones postoperatorias podrían provocar un período extendido de inmunosupresión, lo que a su vez permitiría que las células tumorales residuales proliferen y sobrevivan en el huésped [116,437].

Otro dato a considerar es que aquellos pacientes con complicaciones postquirúrgicas pueden verse limitados a la hora de recibir quimioterapia adyuvante, lo que podría favorecer la proliferación neoplásica, así como comprometer su sistema inmune por las propias complicaciones. Esto demuestra que las complicaciones postquirúrgicas graves tienen un impacto negativo significativo sobre la supervivencia de los pacientes operados de MHCCR, cuanto más grave sea la complicación, mayor proliferación neoplásica y, por lo tanto, peor supervivencia [116].

En cuanto al tipo de intervención quirúrgica, cirugía simultánea o secuencial colon-hígado, se ha encontrado una asociación de mayor tasa de complicaciones en la cirugía simultánea de resección cólica y hepatectomía comparada con la cirugía cólica y hepatectomía secuencial, incluso un aumento en la complicación procedimiento-específico. La cirugía simultánea cuenta con las teóricas ventajas de que el paciente es sometido a una sola anestesia general, estancia hospitalaria menor y disminución de los costes médicos [438].

De la misma forma, aquellas cirugías con mayor carga tumoral (número y tamaño) que precisen resecciones hepáticas extensas están relacionadas íntimamente con un mayor riesgo de morbilidad postoperatoria [305].

6.7 RECIDIVA TRAS HEPATECTOMÍA

A pesar de realizar una resección completa de la metástasis hepática y seguir con los regímenes de adyuvancia sistémica modernos, tan sólo un 20% de los pacientes operados alcanzarán una curación definitiva mientras que cerca del 60-78% de los pacientes van a desarrollar recurrencia, sobre todo en los primeros dos años después de la cirugía. Nuestro estudio muestra una tasa de recurrencia del 66,9%, correspondiendo el 14,9% a recidiva intrahepática, el 14,3% a recidiva extrahepática, y del 37,7% a recidiva hepática y extrahepática simultánea [25,439,440].

El sitio de recurrencia más frecuente de las MHCCR reseçadas es el hígado remanente (intrahepática 40%) y, en los casos de recurrencia extrahepática, el pulmón [441].

Los tratamientos agresivos para tratar la recurrencia, alrededor del mundo, incluyen la quimioterapia y la re-resección cuando es posible, estas dos herramientas se usan tanto en recidiva hepática como extrahepática, en pacientes debidamente seleccionados [442].

Ante la presencia de una recidiva intrahepática, muchos estudios han demostrado que los resultados de resecciones curativas repetidas son comparables, en cuanto a supervivencia global, con la primera resección hepática; la única diferencia con la segunda o tercera hepatectomía es que la técnica quirúrgica se vuelve cada vez más difícil. Se estima que el 30% de los pacientes que sufren recurrencia hepática después de la segunda hepatectomía se someterán a una tercera hepatectomía. La supervivencia en pacientes sometidos a re-hepatectomías, con o sin radiofrecuencia ablativa añadida, se encuentra entre un 41-73%. En caso de resección pulmonar (metástasis extrahepáticas), la SG se sitúa entre el 39-54% a los 5 años [25,443–445].

El tiempo de recurrencia cobra un especial interés a la hora de determinar el tratamiento óptimo de estos pacientes. Se ha visto que la recurrencia temprana afecta de forma negativa la supervivencia de los pacientes operados. Se define como recurrencia temprana a aquella metástasis recurrente en el hígado remanente dentro de los 12 meses posterior al tratamiento local inicial con intención curativa. Sin embargo, muchos estudios difieren en este concepto estableciendo como recurrencia temprana tiempos que van desde los 6 meses hasta los 2 años [446,447].

La recurrencia temprana ocurre en aproximadamente el 10% de pacientes que reciben tratamiento de resección hepática de las MHCC y es más común en pacientes con

enfermedad inicial agresiva, tal como metástasis sincrónicas y/o múltiples, o estadios T y N avanzados.

Es muy difícil establecer una estrategia terapéutica uniforme para estos pacientes, llegando a estar cuestionando, incluso, el beneficio de la re-resección. Pocas publicaciones han analizado este problema y no ofrecen conclusiones específicas sobre la indicación de la re-resección. Por lo tanto, el hecho de que no exista un concepto de recurrencia temprana bien definido, saber si la re-resección debería llevarse a cabo o no, y si hace falta o no dar tratamiento de quimioterapia preoperatoria, son temas, actualmente, abiertos a discusión [448,449].

El análisis bivalente de nuestro estudio, mostró una relación significativa de la enfermedad extrahepática, la presencia de metástasis bilobares y la quimioterapia prehepatectomía con la recidiva metastásica.

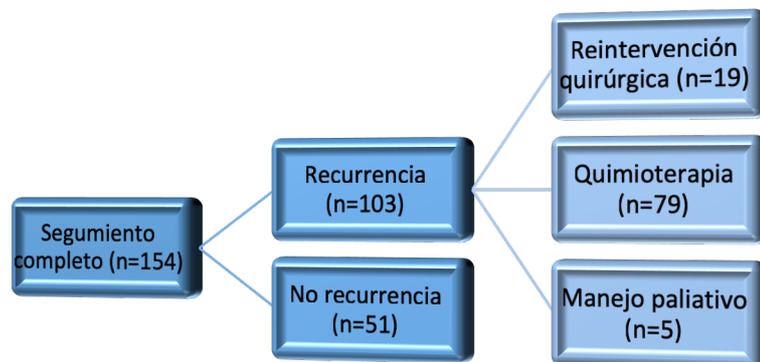


Figura 9. FIGURA RECURRENCIAS TRAS HEPATECTOMÍA.

Viganò *et al* [442]. reportaron una fuerte asociación entre la recurrencia temprana y la enfermedad extrahepática, observando que el 23% de sus pacientes con EEH desarrollaron recurrencia, y de éstos el 29% con enfermedad extrahepática no pulmonar.

La presencia de enfermedad bilobar podría hacernos intuir la naturaleza agresiva de la enfermedad metastásica, como se ha discutido con anterioridad; por lo que es un dato importante a considerar en la evaluación de estos pacientes [450].

La quimioterapia preoperatoria nos permitiría mejorar la SLE en pacientes operados, aunque este tema continúa siendo muy discutido. Sin embargo, lo que los estudios han mostrado, es que la respuesta a la quimioterapia es más importante que el hecho de la misma quimioterapia en sí. A mayor respuesta del tumor frente a la QT, menor la tasa de recurrencia temprana. Por lo que la respuesta tumoral a la QTN, es considerada como un factor pronóstico de la biología tumoral de estos pacientes. Sin embargo, también se ha visto que en pacientes respondedores a la QT, el sitio de la metástasis disminuida de tamaño (*tumor shrinkage*) podría contener de *clusters* de células malignas cercanas resistentes a la quimioterapia que, podrían actuar como una superficie irregular, que propicie la recurrencia local en caso de dejar márgenes positivos durante la cirugía [451].

Como podemos ver en la **Tabla 21**, en nuestro estudio los pacientes sometidos a quimioterapia prehepatectomía fueron principalmente aquellos con peores características respecto al tumor hepático y en donde se quería obtener una reducción de la carga tumoral.

Características	QTN (n=78) n (%)	sQTN (n=76) n (%)
Adyuvancia tumor primario	73 (93)	41 (53,9)
Metástasis ganglionares del Tu primario	38 (53,5)	29 (39,7)
MH sincrónicas	51 (65,4)	21 (27,6)
Metástasis única	31 (39,7)	46 (60,5)
Tamaño de metástasis más grande (>4cm)	22 (28,2)	13 (17,1)
Metástasis multilobares	35 (44,9)	18 (23,7)
Adyuvancia poshepatectomía	59 (75,6)	48 (64)

Tabla 21. Características clínicas de los pacientes que han recibido quimioterapia neoadyuvante y de los que no. (QTN: quimioterapia neoadyuvante, sQTN: sin quimioterapia neoadyuvante).

En los pacientes con MHCCR, el reto es encontrar el mejor tratamiento antes y después de la cirugía, que permita cambiar un mal pronóstico por un aumento substancial en la supervivencia. En este sentido, ciertos factores presentes en el momento que se decida la cirugía pueden marcar el destino de los pacientes y estos mismos son los que denominamos factores pronósticos. La identificación de estos factores, sean clínicos o biológicos, también nos permitirán categorizar a los pacientes como grupo de bajo riesgo de recidiva o alto riesgo de recidiva.

6.8 LIMITACIONES DEL ESTUDIO

El presente estudio muestra una serie de limitaciones que se enumeran y discuten a continuación:

- Se trata de un trabajo unicéntrico, por lo que la extrapolación de nuestras conclusiones tienen un valor limitado.
- Pequeño tamaño muestral que puede influir en la potencia estadística de nuestro estudio.
- No hemos realizado una validación externa de nuestros resultados por lo que no podemos extrapolar nuestras conclusiones.
- Al tratarse de un estudio retrospectivo hay posibilidades de sesgo de selección, especialmente en los pacientes sometidos a QTN que contaban con peor biología tumoral y no fueron aleatorizados.

VII. CONCLUSIONES

7 CONCLUSIONES

1. La tasa de supervivencia global (SG) de nuestra serie fue del 62% a los 3 años, 43% a los 5 años, y 31% a los 10 años. Los factores pronósticos de peor supervivencia global fueron: tamaño mayor de MH > 4cm, transfusiones intraoperatorias, complicaciones postquirúrgicas graves, margen afecto y KRAS mutado.
2. La tasa de individuos libres de enfermedad fue del 40% a los 3 años, del 33% a los 5 años, y del 20% a los 10 años. Los factores pronósticos relacionados con una peor supervivencia libre de enfermedad fueron: K-RAS mutado, metástasis bilobares y la transfusión sanguínea intraoperatoria.
3. El KRAS no mutado resultó ser una constante persistente de buen pronóstico en nuestros pacientes, relacionándose de forma significativa a mejores tasas de SG y SLE.
4. La tasa de recidiva fue del 66,9%, correspondiendo el 14,9% a recidiva intrahepática, el 14,3% a recidiva extrahepática, y del 37,7% a recidiva hepática y extrahepática simultánea. Las variables significativas que influyeron sobre la tasa de recidiva fueron: la presencia de enfermedad extrahepática, metástasis bilobares y la quimioterapia prehepatectomía.
5. La tasa de complicaciones postoperatoria globales fue del 54,5%, con una tasa de complicaciones mayores del 14,9%.
6. A pesar de que la mayoría de escalas pronósticas hasta ahora publicadas destacan por los factores clinicopatológicos como marcadores indispensables en el pronóstico de los pacientes con MHCCR, cada vez más estudios, entre ellos el nuestro, muestran la importancia de los marcadores biológicos (KRAS) y su impacto sobre el pronóstico de estos pacientes.

VIII. BIBLIOGRAFÍA

8 BIBLIOGRAFÍA

1. Dekker E, Tanis PJ, Vleugels JLA, Kasi PM, Wallace MB. Colorectal cancer. *Lancet*. 2019;394(10207):1467–80.
2. Sociedad Española de Oncología Médica. Las cifras del cáncer en España 2020. Sociedad Española de Oncología Médica. 2020.
3. González Flores E. Cáncer de colon y recto [Internet].
4. NIH National Cancer Institute. Cancer Facts & Figures 2020. *CA Cancer J Clin*. 2020;1–76.
5. Singh KE, Taylor TH, Pan C-JG, Stamos MJ, Zell JA. Colorectal Cancer Incidence Among Young Adults in California. *J Adolesc Young Adult Oncol*. 2014;3(4):176–84.
6. Tawadros PS, Paquette IM, Hanly AM, Mellgren AF, Rothenberger DA, Madoff RD. Adenocarcinoma of the rectum in patients under age 40 is increasing: Impact of signet-ring cell histology. *Dis Colon Rectum*. 2015;58(5):474–8.
7. Patel SG, Ahnen DJ. Colorectal Cancer in the Young. *Curr Gastroenterol Rep*. 2018;20(4).
8. Biller LH, Schrag D. Diagnosis and treatment of metastatic colorectal cancer: A review. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2021;325(7):669–85.
9. Chakedis J, Schmidt CR. Surgical Treatment of Metastatic Colorectal Cancer. *Surg Oncol Clin N Am*. 2018;27(2):377–99.
10. Väyrynen V, Wirta E V., Seppälä T, Sihvo E, Mecklin JP, Vasala K, et al. Incidence and management of patients with colorectal cancer and synchronous and metachronous colorectal metastases: a population-based study. *BJS open*. 2020;4(4):685–92.
11. Xu J, Fan J, Qin X, Cai J, Gu J, Wang S, et al. Chinese guidelines for the diagnosis and comprehensive treatment of colorectal liver metastases (version 2018). *J Cancer Res Clin Oncol*. 2019;145(3):725–36.
12. Haruki K, Shiba H, Fujiwara Y, Furukawa K, Iida T, Ohkuma M, et al. Preoperative peripheral blood neutrophil count predicts long-term outcomes following hepatic resection for colorectal liver metastases. *Oncol Lett*. 2017 May;13(5):3688–94.
13. Lu Y, Xin D, Wang F. Predictive significance of preoperative systemic immune-inflammation index determination in postoperative liver metastasis of colorectal cancer. *Onco Targets Ther*. 2019;12:7791–9.
14. Campos RR, Paricio PP. Metastasis hepáticas de carcinoma colorrectal. In:

- Cirugía Hepática. 2da ed. Madrid; 2018. p. 364–74.
15. Hu Z, Ding J, Ma Z, Sun R, Seoane JA, Scott Shaffer J, et al. Quantitative evidence for early metastatic seeding in colorectal cancer. *Nat Genet.* 2019;51(7):1113–22.
 16. Zhang XH. Why cancer cells metastasize? *Med Hypotheses.* 2013;80(5):669–71.
 17. Zöller M. Malignome des magen-darm-traktes: Metastasierung und tetraspanine. *Z Gastroenterol.* 2006;44(7):573–86.
 18. Azizidoost S, Ahmadzadeh A, Rahim F, Shahjahani M, Seghatoleslami M, Saki N, et al. Hepatic metastatic niche: from normal to pre-metastatic and metastatic niche. *Tumor Biol.* 2016;37(2):1493–503.
 19. Paschos KA, Majeed AW, Bird NC. Natural history of hepatic metastases from colorectal cancer - Pathobiological pathways with clinical significance. *World J Gastroenterol.* 2014;20(14):3719–37.
 20. Poston G, Adam R, Vauthey JN. Downstaging or downsizing: Time for a new staging system in advanced colorectal cancer? *J Clin Oncol.* 2006;24:2702–6.
 21. Poston GJ, Figueras J, Giuliante F, Nuzzo G, Sobrero AF, Gigot JF, et al. Urgent need for a new staging system in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2008;26:4828–33.
 22. Weiser MR. AJCC 8th Edition: Colorectal Cancer. *Ann Surg Oncol.* 2018;25(6):1454–5.
 23. Japanese Classification of Colorectal, Appendiceal, and Anal Carcinoma: the 3d English Edition [Secondary Publication]. *J Anus, Rectum Colon.* 2019;3:175–95.
 24. Glynne-Jones R, Wyrwicz L, Tiret E, Brown G, Rödel C, Cervantes A, et al. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2017;28(Supplement 4):iv22–40.
 25. Akgül Ö, Çetinkaya E, Ersöz Ş, Tez M. Role of surgery in colorectal cancer liver metastases. *World J Gastroenterol.* 2014;20(20):6113–22.
 26. Chakedis J, Squires MH, Beal EW, Hughes T, Lewis H, Paredes A, et al. Update on current problems in colorectal liver metastasis. *Curr Probl Surg.* 2017;54(11):554–602.
 27. Engstrand J, Nilsson H, Strömberg C, Jonas E, Freedman J. Colorectal cancer liver metastases - a population-based study on incidence, management and survival. *BMC Cancer.* 2018;18(1).
 28. Robinson JR, Newcomb PA, Hardikar S, Cohen SA, Phipps AI. Stage IV colorectal cancer primary site and patterns of distant metastasis. *Cancer Epidemiol.* 2017;48:92–5.

29. Lupinacci RM, Paye F, Coelho FF, Kruger JAP, Herman P. Lymphatic drainage of the liver and its implications in the management of colorectal cancer liver metastases. *Updates Surg.* 2014;66(4):239–45.
30. Homayounfar K, Bleckmann A, Conradi LC, Sprenger T, Beissbarth T, Lorf T, et al. Bilobar spreading of colorectal liver metastases does not significantly affect survival after R0 resection in the era of interdisciplinary multimodal treatment. *Int J Colorectal Dis.* 2012;27(10):1359–67.
31. Wagman LD, Kemeny MM, Leong L, Terz JJ, Hill LR, Beatty JD, et al. A prospective, randomized evaluation of the treatment of colorectal cancer metastatic to the liver. *J Clin Oncol.* 1990;8(11):1885–93.
32. Sasaki A, Iwashita Y, Shibata K, Matsumoto T, Ohta M, Kitano S. Analysis of preoperative prognostic factors for long-term survival after hepatic resection of liver metastasis of colorectal carcinoma. *J Gastrointest Surg.* 2005;9(3):374–80.
33. Fenioux C, Tournigand C, Luciani A, Laurent A, Kempf E. Metástasis hepáticas. *Colloids Surfaces A Physicochem Eng Asp.* 2020;24(1):1–12.
34. Sherman KL, Mahvi DM. Liver Metastases [Internet]. Fifth Edit. *Abeloff's Clinical Oncology.* Elsevier Inc.; 2014. 778–793 p.
35. Choi SH, Kim SY, Park SH, Kim KW, Lee JY, Lee SS, et al. Diagnostic performance of CT, gadoxetate disodium-enhanced MRI, and PET/CT for the diagnosis of colorectal liver metastasis: Systematic review and meta-analysis. *J Magn Reson Imaging.* 2018;47(5):1237–50.
36. Jones RP, Jackson R, Dunne DFJ, Malik HZ, Fenwick SW, Poston GJ, et al. Systematic review and meta-analysis of follow-up after hepatectomy for colorectal liver metastases. *Br J Surg.* 2012;99:447–86.
37. Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, Sobrero A, Van Krieken JH, Aderka D, et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol.* 2016;27(8):1386–422.
38. Chapman WC, Hoff PM, Strasberg SM. Selection of patients for resection of hepatic colorectal metastases: Expert consensus statement by Charnsangavej et al. *Ann Surg Oncol.* 2006;13(10):1269–70.
39. Mitchell D, Puckett Y, Nguyen QN. Literature Review of Current Management of Colorectal Liver Metastasis. *Cureus.* 2019;11(1):e3940.
40. Lee RM, Cardona K, Russell MC. Historical perspective: Two decades of progress in treating metastatic colorectal cancer. *J Surg Oncol.* 2019;119:549–63.
41. Jarufe N. Tratamiento Quirúrgico de las Metástasis Hepáticas de Cáncer Colorectal. De las Resecciones Locales al Trasplante Hepático. *Rev Cir (Mex).*

- 2019;71(6):571–7.
42. Hashiguchi Y, Muro K, Saito Y, Ito Y, Ajioka Y, Hamaguchi T, et al. Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) guidelines 2019 for the treatment of colorectal cancer. *Int J Clin Oncol*. 2020;25(1):1–42.
 43. Abdalla EK, Barnett CC, Doherty D, Curley SA, Vauthey JN. Extended hepatectomy in patients with hepatobiliary malignancies with and without preoperative portal vein embolization. *Arch Surg*. 2002;137(6):675–81.
 44. Thirunavukarasu P, Aloia TA. Preoperative Assessment and Optimization of the Future Liver Remnant. *Surg Clin North Am*. 2016;96(2):197–205.
 45. Ekberg H, Tranberg K -G, Andersson R, Lundstedt C, Hägerstrand I, Ranstam J, et al. Determinants of survival in liver resection for colorectal secondaries. *Br J Surg*. 1986;73:727–31.
 46. 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. *Cancer*. 1996;77(7):1254–62.
 47. Pawlik TM, Scoggins CR, Zorzi D, Abdalla EK, Andres A, Eng C, et al. Effect of surgical margin status on survival and site of recurrence after hepatic resection for colorectal metastases. *Ann Surg*. 2005;241(5):715–24.
 48. Mbah NA, Scoggins C, McMasters K, Martin R. Impact of hepatectomy margin on survival following resection of colorectal metastasis: The role of adjuvant therapy and its effects. *Eur J Surg Oncol*. 2013;39(12):1394–9.
 49. Are C, Gonen M, Zazzali K, DeMatteo RP, Jarnagin WR, Fong Y, et al. The impact of margins on outcome after hepatic resection for colorectal metastasis. *Ann Surg*. 2007;246(2):295–300.
 50. She WH, Cheung TT, Ma KW, Tsang SHY, Dai WC, Chan ACY, et al. Anatomical Versus Nonanatomical Resection for Colorectal Liver Metastasis. *World J Surg*. 2020;44(8):2743–51.
 51. McNally SJ, Parks RW. Surgery for colorectal liver metastases. *Dig Surg*. 2014;30(4–6):337–47.
 52. Cantlie J. On a new arrangement of the right and left lobes of the liver. *Proc Anat Soc Gt Britain Irel*. 1987;32(June):iv–ix.
 53. Couinaud C. *Le foie: etudes anatomiques et chirurgicales*. Paris: Masson. Paris: Masson, 1957; 1957.
 54. Strasberg SM, Belghiti J, Clavien P-A, Gadzijev E, Garden JO, Lau W-Y, et al. The Brisbane 2000 Terminology of Liver Anatomy and Resections. *HPB*. 2000;2(3):333–9.

55. HEALEY JEJ. Clinical anatomic aspects of radical hepatic surgery. *J Int Coll Surg.* 1954;22(5 Sect. 1):542–50.
56. Celinski SA, Gamblin TC. Hepatic Resection Nomenclature and Techniques. *Surg Clin North Am.* 2010;90(4):737–48.
57. Juza RM, Pauli EM. Clinical and surgical anatomy of the liver: A review for clinicians. *Clin Anat.* 2014;27(5):764–9.
58. Karoui M, Vigano L, Goyer P, Ferrero A, Luciani A, Aglietta M, 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(9):1354–62.
59. Reddy SK, Pawlik TM, Zorzi D, Gleisner AL, Ribero D, Assumpcao L, et al. Simultaneous resections of colorectal cancer and synchronous liver metastases: A multi-institutional analysis. *Ann Surg Oncol.* 2007;14(12):3481–91.
60. Isfordink CJ, Samim M, Braat MNGJA, Almalki AM, Hagendoorn J, Borel Rinkes IHM, et al. Portal vein ligation versus portal vein embolization for induction of hypertrophy of the future liver remnant: A systematic review and meta-analysis. *Surg Oncol.* 2017;26:257–67.
61. Shindoh J, Truty MJ, Aloia TA, Curley SA, Zimmitti G, Huang SY, et al. Kinetic growth rate after portal vein embolization predicts posthepatectomy outcomes: Toward zero liver-related mortality in patients with colorectal liver metastases and small future liver remnant. *J Am Coll Surg.* 2013;216(2):201–9.
62. Shindoh J, Tzeng CWD, Aloia TA, Curley SA, Zimmitti G, Wei SH, et al. Portal vein embolization improves rate of resection of extensive colorectal liver metastases without worsening survival. *Br J Surg.* 2013;100(13):1777–83.
63. Zhang L, Yang Z, Zhang S, Wang W, Zheng S. Conventional Two-Stage Hepatectomy or Associating Liver Partitioning and Portal Vein Ligation for Staged Hepatectomy for Colorectal Liver Metastases? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Oncol.* 2020;10:1391.
64. Mor E, Al-Kurd A, Ben Yaacov A, Aderka D, Nissan A, Ariche A. Surgical outcomes of two-stage hepatectomy for colorectal liver metastasis: comparison to a benchmark procedure. *HepatoBiliary Surg Nutr.* 2019;8(1):29–36.
65. Lam VWT, Laurence JM, Johnston E, Hollands MJ, Pleass HCC, Richardson AJ. A systematic review of two-stage hepatectomy in patients with initially unresectable colorectal liver metastases. *HPB.* 2013;15:483–91.
66. Wicherts DA, Miller R, De Haas RJ, Bitsakou G, Vibert E, Veilhan LA, et al. Long-term results of two-stage hepatectomy for irresectable colorectal cancer liver metastases. *Ann Surg.* 2008;248(6):994–1003.

67. Brouquet A, Abdalla EK, Kopetz S, Garrett CR, Overman MJ, Eng C, et al. High survival rate after two-stage resection of advanced colorectal liver metastases: Response-based selection and complete resection define outcome. *J Clin Oncol*. 2011;29(8):1083–90.
68. Passot G, Chun YS, Kopetz SE, Zorzi D, Brudvik KW, Kim BJ, et al. Predictors of safety and efficacy of 2-stage hepatectomy for bilateral colorectal liver metastases. *J Am Coll Surg*. 2016;223(1):99–108.
69. Lang H. ALPPS - Beneficial or detrimental? *Surg Oncol*. 2020;33(October 2019):249–53.
70. Linecker M, Kambakamba P, Reiner CS, Linh Nguyen-Kim TD, Stavrou GA, Jenner RM, et al. How much liver needs to be transected in ALPPS? A translational study investigating the concept of less invasiveness. *Surg (United States)*. 2017;161(2):453–64.
71. 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(10):1261–8.
72. Linecker M, Björnsson B, Stavrou GA, Oldhafer KJ, Lurje G, Neumann U, et al. Risk Adjustment in ALPPS Is Associated with a Dramatic Decrease in Early Mortality and Morbidity. *Ann Surg*. 2017;266(5):779–86.
73. Schadde E, Raptis DA, Schnitzbauer AA, Ardiles V, Tschuor C, Lesurtel M, et al. Prediction of mortality after ALPPS Stage-1. *Ann Surg*. 2015;262(5):780–6.
74. Matsuo K, Hiroshima Y, Yamazaki K, Kasahara K, Kikuchi Y, Kawaguchi D, et al. Immaturity of Bile Canalicular–Ductule Networks in the Future Liver Remnant While Associating Liver Partition and Portal Vein Occlusion for Staged Hepatectomy (ALPPS). *Ann Surg Oncol*. 2017;24(9):2456–64.
75. Matsuo K, Murakami T, Kawaguchi D, Hiroshima Y, Koda K, Yamazaki K, et al. Histologic features after surgery associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy versus those after hepatectomy with portal vein embolization. *Surg (United States)*. 2016;159(5):1289–98.
76. Oldhafer KJ, Donati M, Jenner RM, Stang A, Stavrou GA. ALPPS for patients with colorectal liver metastases: Effective liver hypertrophy, but early tumor recurrence. *World J Surg*. 2014;38(6):1504–9.
77. Torzilli G, Adam R, Viganò L, Imai K, Goransky J, Fontana A, et al. Surgery of colorectal liver metastases: Pushing the limits. *Liver Cancer*. 2017;6(1):80–9.
78. Cieslak KP, Runge JH, Heger M, Stoker J, Bennink RJ, Van Gulik TM. New perspectives in the assessment of future remnant liver. *Dig Surg*. 2014;31(4–5):255–68.

79. de Graaf W, van Lienden KP, Dinant S, Roelofs JJTH, Busch ORC, Gouma DJ, et al. Assessment of future remnant liver function using hepatobiliary scintigraphy in patients undergoing major liver resection. *J Gastrointest Surg.* 2010;14(2):369–78.
80. Dinant S, De Graaf W, Verwer BJ, Bennink RJ, Van Lienden KP, Gouma DJ, et al. Risk assessment of posthepatectomy liver failure using hepatobiliary scintigraphy and CT volumetry. *J Nucl Med.* 2007;48(5):685–92.
81. Rassam F, Olthof PB, Bennink RJ, Van Gulik TM. Current Modalities for the Assessment of Future Remnant Liver Function. *Visc Med.* 2017;33(6):442–8.
82. Paumgartner G. The handling of indocyanine green by the liver. *Schweiz Med Wochenschr.* 1975;105(17 Sup.).
83. Okochi O, Kaneko T, Sugimoto H, Inoue S, Takeda S, Nakao A. ICG pulse spectrophotometry for perioperative liver function in hepatectomy. *J Surg Res.* 2002;103(1):109–13.
84. Akita H, Sasaki Y, Yamada T, Gotoh K, Ohigashi H, Eguchi H, et al. Real-time intraoperative assessment of residual liver functional reserve using pulse dye densitometry. *World J Surg.* 2008;32(12):2668–74.
85. Kelly MJ. Hepatobiliary scintigraphy. *Aust Fam Physician.* 1984;13(6):420.
86. De Graaf W, Häusler S, Heger M, Van Ginhoven TM, Van Cappellen G, Bennink RJ, et al. Transporters involved in the hepatic uptake of ^{99m}Tc-mebrofenin and indocyanine green. *J Hepatol.* 2011;54(4):738–45.
87. Loberg MD, Cooper M, Harvey E. Development of new radiopharmaceuticals based on N-substitution of iminodiacetic acid. *J Nucl Med.* 1984;25(10):1144–9.
88. Geisel D, Lüdemann L, Hamm B, Denecke T. Imaging-Based Liver Function Tests - Past, Present and Future. *RoFo Fortschritte auf dem Gebiet der Rontgenstrahlen und der Bildgeb Verfahren.* 2015;187(10):863–71.
89. de Graaf W, Bennink RJ, Veteläinen R, van Gulik TM. Nuclear imaging techniques for the assessment of hepatic function in liver surgery and transplantation. *J Nucl Med.* 2010;51(5):742–52.
90. Onik G, Kane R, Steele G. Monitoring hepatic cryosurgery with sonography. *Am J Roentgenol.* 1986;147(4):665–9.
91. Hoareau J, Venara A, Lebigot J, Hamel JF, Lermite E, Caroli-Bosc FX, et al. Intraoperative Contrast-Enhanced Ultrasound in Colorectal Liver Metastasis Surgery Improves the Identification and Characterization of Nodules. *World J Surg.* 2016;40(1):190–7.
92. Hata S, Imamura H, Aoki T, Hashimoto T, Akahane M, Hasegawa K, et al. Value of visual inspection, bimanual palpation, and intraoperative ultrasonography

- during hepatic resection for liver metastases of colorectal carcinoma. *World J Surg.* 2011;35(12):2779–87.
93. Ferrero A, Langella S, Giuliante F, Viganò L, Vellone M, Zimmitti G, et al. Intraoperative liver ultrasound still affects surgical strategy for patients with colorectal metastases in the modern era. *World J Surg.* 2013;37(11):2655–63.
 94. Walker TLJ, Bamford R, Finch-Jones M. Intraoperative ultrasound for the colorectal surgeon: current trends and barriers. *ANZ J Surg.* 2017;87(9):671–6.
 95. Cantisani V, Grazhdani H, Fioravanti C, Rosignuolo M, Calliada F, Messineo D, et al. Liver metastases: Contrast-enhanced ultrasound compared with computed tomography and magnetic resonance. *World J Gastroenterol.* 2014;(29):9998–10007.
 96. Ruzzenente A, Conci S, Iacono C, Valdegamberi A, Campagnaro T, Bertuzzo F, et al. Usefulness of Contrast-Enhanced Intraoperative Ultrasonography (CE-IOUS) in Patients with Colorectal Liver Metastases after Preoperative Chemotherapy. *J Gastrointest Surg.* 2013;17(2):281–7.
 97. Shah AJ, Callaway M, Thomas MG, Finch-Jones MD. Contrast-enhanced intraoperative ultrasound improves detection of liver metastases during surgery for primary colorectal cancer. *HPB.* 2010;12(3):181–7.
 98. Torzilli G, Del Fabbro D, Palmisano A, Donadon M, Bianchi P, Roncalli M, et al. Contrast-enhanced intraoperative ultrasonography during hepatectomies for colorectal cancer liver metastases. *J Gastrointest Surg.* 2005;9(8):1148–54.
 99. Nassour I, Polanco PM. Minimally Invasive Liver Surgery for Hepatic Colorectal Metastases. *Curr Colorectal Cancer Rep.* 2016;12(2):103–12.
 100. Zhang XL, Liu RF, Zhang D, Zhang YS, Wang T. Laparoscopic versus open liver resection for colorectal liver metastases: A systematic review and meta-analysis of studies with propensity score-based analysis. *Int J Surg.* 2017;44:191–203.
 101. Lykoudis PM, O'Reilly D, Nastos K, Fusai G. Systematic review of surgical management of synchronous colorectal liver metastases. *Br J Surg.* 2014;101(6):605–12.
 102. Martínez-Cecilia D, Wicherts DA, Cipriani F, Berardi G, Barkhatov L, Lainas P, et al. Impact of resection margins for colorectal liver metastases in laparoscopic and open liver resection: a propensity score analysis. *Surg Endosc.* 2021;35(2):809–18.
 103. Dörr NM, Bartels M, Morgul MH. Current treatment of colorectal liver metastasis as a chronic disease. *Anticancer Res.* 2020;40(1):1–7.
 104. Fretland AA, Dagenborg VJ, Bjørnelv GMW, Kazaryan AM, Kristiansen R, Fagerland MW, et al. Laparoscopic Versus Open Resection for Colorectal Liver

- Metastases. *Ann Surg.* 2018;267(2):199–207.
105. Cipriani F, Rawashdeh M, Stanton L, Armstrong T, Takhar A, Pearce NW, et al. Propensity score-based analysis of outcomes of laparoscopic versus open liver resection for colorectal metastases. *Br J Surg.* 2016;103(11):1504–12.
 106. Guerra F, Di Marino M, Coratti A. Robotic Surgery of the Liver and Biliary Tract. *J Laparoendosc Adv Surg Tech.* 2019;29(2):141–6.
 107. Giulianotti PC, Coratti A, Sbrana F, Addeo P, Bianco FM, Buchs NC, et al. Robotic liver surgery: Results for 70 resections. *Surgery.* 2011;149(1):29–39.
 108. Ocuin LM, Tsung A. Robotic liver resection for malignancy: Current status, oncologic outcomes, comparison to laparoscopy, and future applications. *J Surg Oncol.* 2015;112(3):295–301.
 109. Komatsu S, Brustia R, Goumard C, Sepulveda A, Perdigao F, Soubrane O, et al. Clinical impact of laparoscopic hepatectomy: technical and oncological viewpoints. *Surg Endosc.* 2017;31(3):1442–50.
 110. Troisi RI, Patriti A, Montalti R, Casciola L. Robot assistance in liver surgery: A real advantage over a fully laparoscopic approach? Results of a comparative bi-institutional analysis. *Int J Med Robot Comput Assist Surg.* 2013;9(2):160–6.
 111. Allard MA, Cunha AS, Gayet B, Adam R, Goere D, Bachellier P, et al. Early and long-term oncological outcomes after laparoscopic resection for colorectal liver metastases. *Ann Surg.* 2015;262(5):794–802.
 112. Chen N, Li W, Huang K, Yang W, Huang L, Cong T, et al. Increased platelet-lymphocyte ratio closely relates to inferior clinical features and worse long-term survival in both resected and metastatic colorectal cancer: An updated systematic review and meta-analysis of 24 studies. *Oncotarget.* 2017;8(19):32356–69.
 113. Tsung A, Geller DA, Sukato DC, Sabbaghian S, Tohme S, Steel J, et al. Robotic versus laparoscopic hepatectomy: A matched comparison. *Ann Surg.* 2014;259(3):549–55.
 114. Qiu J, Chen S, Chengyou D. A systematic review of robotic-assisted liver resection and meta-analysis of robotic versus laparoscopic hepatectomy for hepatic neoplasms. *Surg Endosc.* 2016;30(3):862–75.
 115. Boggi U, Caniglia F, Amorese G. Laparoscopic robot-assisted major hepatectomy. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2014;21(1):3–10.
 116. Tanaka K, Kumamoto T, Nojiri K, Matsuyama R, Takeda K, Endo I. Impact of Postoperative Morbidity on Long-Term Survival After Resection for Colorectal Liver Metastases. *Ann Surg Oncol.* 2016;23:929–37.
 117. Russell MC. Complications following hepatectomy. *Surg Oncol Clin N Am.*

- 2015;24(1):73–96.
118. Rahbari NN, Garden OJ, Padbury R, Maddern G, Koch M, Hugh TJ, et al. Post-hepatectomy haemorrhage: A definition and grading by the International Study Group of Liver Surgery (ISGLS). *HPB*. 2011;13(8):528–35.
 119. Zimmitti G, Roses RE, Andreou A, Shindoh J, Curley SA, Aloia TA, et al. Greater Complexity of Liver Surgery is Not Associated with an Increased Incidence of Liver-Related Complications Except for Bile Leak: An Experience with 2,628 Consecutive Resections. *J Gastrointest Surg*. 2013;17(1):57–65.
 120. Rahbari NN, Garden OJ, Padbury R, Brooke-Smith M, Crawford M, Adam R, et al. Posthepatectomy liver failure: A definition and grading by the International Study Group of Liver Surgery (ISGLS). *Surgery*. 2011;149(5):713–24.
 121. Benzoni E, Cojutti A, Lorenzin D, Adani GL, Baccarani U, Favero A, et al. Liver resective surgery: A multivariate analysis of postoperative outcome and complication. *Langenbeck's Arch Surg*. 2007;392(1):45–54.
 122. Kaibori M, Ishizaki M, Matsui K, Hon Kwon A. Intraoperative indocyanine green fluorescent imaging for prevention of bile leakage after hepatic resection. *Surgery*. 2011;150(1):91–8.
 123. Tanaka S, Hirohashi K, Tanaka H, Shuto T, Lee SH, Kubo S, et al. Incidence and management of bile leakage after hepatic resection for malignant hepatic tumors. *J Am Coll Surg*. 2002;195(4):484–9.
 124. Paugam-Burtz C, Janny S, Delefosse D, Dahmani S, Dondero F, Mantz J, et al. Prospective validation of the “fifty-fifty” criteria as an early and accurate predictor of death after liver resection in intensive care unit patients. *Ann Surg*. 2009;249(1):124–8.
 125. Sun HC, Qin LX, Wang L, Ye QH, Wu ZQ, Fan J, et al. Risk factors for postoperative complications after liver resection. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2005;4(3):370–4.
 126. Schindl MJ, Redhead DN, Fearon KCH, Garden OJ, Wigmore SJ. The value of residual liver volume as a predictor of hepatic dysfunction and infection after major liver resection. *Gut*. 2005;54(2):289–96.
 127. Mullen JT, Ribero D, Reddy SK, Donadon M, Zorzi D, Gautam S, et al. Hepatic Insufficiency and Mortality in 1,059 Noncirrhotic Patients Undergoing Major Hepatectomy. *J Am Coll Surg*. 2007;204(5):854–62.
 128. Finch RJB, Malik HZ, Hamady ZZR, Al-Mukhtar A, Adair R, Prasad KR, et al. Effect of type of resection on outcome of hepatic resection for colorectal metastases. *Br J Surg*. 2007;94(10):1242–8.
 129. Karanjia ND, Lordan JT, Quiney N, Fawcett WJ, Worthington TR, Remington J.

- A comparison of right and extended right hepatectomy with all other hepatic resections for colorectal liver metastases: A ten-year study. *Eur J Surg Oncol.* 2009;35(1):65–70.
130. Søreide JA, Deshpande R. Post hepatectomy liver failure (PHLF) – Recent advances in prevention and clinical management. *Eur J Surg Oncol.* 2020;10:S0748-7983(20)30723-X.
 131. Clavien PA, Selzner M, Rüdiger HA, Graf R, Kadry Z, Rousson V, et al. A Prospective Randomized Study in 100 Consecutive Patients Undergoing Major Liver Resection with Versus Without Ischemic Preconditioning. *Ann Surg.* 2003;238(6):843–52.
 132. Jin S, Dai CL. Hepatic blood inflow occlusion without hemihepatic artery control in treatment of hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol.* 2010;16(46):5895–900.
 133. Li M, Zhang T, Wang L, Li B, Ding Y, Zhang C, et al. Selective hemihepatic vascular occlusion versus pringle maneuver in hepatectomy for primary liver cancer. *Med Sci Monit.* 2017;23:2203–10.
 134. Chow FCL, Chok KSH. Colorectal liver metastases: An update on multidisciplinary approach. *World J Hepatol.* 2019;11(2):150–72.
 135. Adam R, de Gramont A, Figueras J, Kokudo N, Kunstlinger F, Loyer E, et al. Managing synchronous liver metastases from colorectal cancer: A multidisciplinary international consensus. *Cancer Treat Rev.* 2015;41(9):729–41.
 136. Bonney GK, Coldham C, Adam R, Kaiser G, Barroso E, Capussotti L, et al. Role of neoadjuvant chemotherapy in resectable synchronous colorectal liver metastasis; An international multi-center data analysis using LiverMetSurvey. *J Surg Oncol.* 2015;111(6):716–24.
 137. Waisberg J, Ivankovics IG. Liver-first approach of colorectal cancer with synchronous hepatic metastases: A reverse strategy. *World J Hepatol.* 2015;7(11):1444–9.
 138. Van Der Pool AE, De Wilt JH, Lalmahomed ZS, Eggermont AM, Ijzermans JN, Verhoef C. Optimizing the outcome of surgery in patients with rectal cancer and synchronous liver metastases. *Br J Surg.* 2010;97(3):383–90.
 139. Krell RW, D'Angelica MI. Treatment sequencing for simultaneous colorectal liver metastases. *J Surg Oncol.* 2019;119(5):583–93.
 140. de Jong MC, Beckers RCJ, van Woerden V, Sijmons JML, Bemelmans MHA, van Dam RM, et al. The liver-first approach for synchronous colorectal liver metastases: more than a decade of experience in a single centre. *HPB.* 2018;20(7):631–40.

141. Jegatheeswaran S, Mason JM, Hancock HC, Siriwardena AK. The liver-first approach to the management of colorectal cancer with synchronous hepatic metastases: A systematic review. *JAMA Surg.* 2013;148(4):385–91.
142. Martin RCG, Augenstein V, Reuter NP, Scoggins CR, McMasters KM. Simultaneous Versus Staged Resection for Synchronous Colorectal Cancer Liver Metastases. *J Am Coll Surg.* 2009;208(5):842–50.
143. Feng Q, Wei Y, Zhu D, Ye L, Lin Q, Li W, et al. Timing of hepatectomy for resectable synchronous colorectal liver metastases: For whom simultaneous resection is more suitable - A meta-analysis. *PLoS One.* 2014;9(8):e104348.
144. Silberhumer GR, Paty PB, Temple LK, Araujo RLC, Denton B, Gonen M, et al. Simultaneous resection for rectal cancer with synchronous liver metastasis is a safe procedure. *Am J Surg.* 2015;209(6):935–42.
145. Feo L, Polcino M, Nash GM. Resection of the Primary Tumor in Stage IV Colorectal Cancer: When Is It Necessary? *Surg Clin North Am.* 2017;97(3):657–69.
146. Hwang M, Jayakrishnan TT, Green DE, George B, Thomas JP, Groeschl RT, et al. Systematic review of outcomes of patients undergoing resection for colorectal liver metastases in the setting of extra hepatic disease. *Eur J Cancer.* 2014;50(10):1747–57.
147. Irshad K, Ahmad F, Morin JE, Mulder DS. Pulmonary metastases from colorectal cancer: 25 years of experience. *Can J Surg.* 2001;44(3):217–21.
148. Tan KK, Lopes GDL, Sim R. How uncommon are isolated lung metastases in colorectal cancer? a review from database of 754 patients over 4 years. *J Gastrointest Surg.* 2009;13(4):642–8.
149. Li WH, Cheung MT, Ho CNS, Fung TP, Ko KM, Yau KKW. Liver and lung resection for colorectal metastasis. *Surg Pract.* 2007;11(4):138–43.
150. Shah SA, Haddad R, Al-Sukhni W, Kim RD, Greig PD, Grant DR, et al. Surgical resection of hepatic and pulmonary metastases from colorectal carcinoma. *J Am Coll Surg.* 2006;202(3):468–75.
151. 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(1):324–38.
152. Mise Y, Kopetz S, Mehran RJ, Aloia TA, Conrad C, Brudvik KW, et al. Is Complete Liver Resection Without Resection of Synchronous Lung Metastases Justified? *Ann Surg Oncol.* 2015;22(5):1585–92.
153. Hugen N, Van de Velde CJH, De Wilt JHW, Nagtegaal ID. Metastatic pattern in colorectal cancer is strongly influenced by histological subtype. *Ann Oncol.*

- 2014;25(3):651–7.
154. Tseng J, Bryan DS, Poli E, Sharma M, Polite BN, Turaga KK. Under-representation of peritoneal metastases in published clinical trials of metastatic colorectal cancer. *Lancet Oncol.* 2017;18(6):711–2.
 155. Van Cutsem E, Cervantes A, Nordlinger B, Arnold D, The ESMO Guidelines Working Group. Metastatic colorectal cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2014;25(July):iii1–9.
 156. Ruers T, Van Coevorden F, Punt CJA, Pierie JPEN, Borel-Rinkes I, Ledermann JA, et al. Local Treatment of Unresectable Colorectal Liver Metastases: Results of a Randomized Phase II Trial. *J Natl Cancer Inst.* 2017;109(9):dix015.
 157. Takahashi H, Berber E. Role of thermal ablation in the management of colorectal liver metastasis. *Hepatobiliary Surg Nutr.* 2020;9(1):49–58.
 158. Siperstein A, Garland A, Engle K, Rogers S, Berber E, String A, et al. Laparoscopic radiofrequency ablation of primary and metastatic liver tumors: Technical considerations. *Surg Endosc.* 2000;14(4):400–5.
 159. Mulier S, Ni Y, Jamart J, Michel L, Marchal G, Ruers T. Radiofrequency ablation versus resection for resectable colorectal liver metastases: Time for a randomized trial? *Ann Surg Oncol.* 2008;15(1):144–57.
 160. Groeschl RT, Pilgrim CHC, Hanna EM, Simo KA, Swan RZ, Sindram D, et al. Microwave ablation for hepatic malignancies: A multiinstitutional analysis. *Ann Surg.* 2014;259(6):1195–200.
 161. Martin RCG, Scoggins CR, McMasters KM. Safety and efficacy of microwave ablation of hepatic tumors: A prospective review of a 5-year experience. *Ann Surg Oncol.* 2010;17(1):171–8.
 162. Kennedy TJ, Cassera MA, Khajanchee YS, Diwan TS, Hammill CW, Hansen PD. Laparoscopic radiofrequency ablation for the management of colorectal liver metastases: 10-year experience. *J Surg Oncol.* 2013;107(4):324–8.
 163. Mahnken AH, Pereira PL, De Baère T. Interventional oncologic approaches to liver metastases. *Radiology.* 2013;266(2):407–30.
 164. Venkat SR, Mohan PP, Gandhi RT. Colorectal liver metastasis: Overview of treatment paradigm highlighting the role of ablation. *Am J Roentgenol.* 2018;210(4):883–90.
 165. Pillai K, Akhter J, Chua TC, Shehata M, Alzahrani N, Al-Alem I, et al. Heat sink effect on tumor ablation characteristics as observed in monopolar radiofrequency, bipolar radiofrequency, and microwave, using ex vivo calf liver model. *Med (United States).* 2015;94(9):e580.
 166. Gruber-Rouh T, Marko C, Thalhammer A, Nour-Eldin NE, Langenbach M,

- Beerens M, et al. Current strategies in interventional oncology of colorectal liver metastases. *Br J Radiol.* 2016;89(1064):20151060.
167. Wong SL, Mangu PB, Choti MA, Crocenzi TS, Dodd GD, Dorfman GS, et al. American Society of Clinical Oncology 2009 clinical evidence review on radiofrequency ablation of hepatic metastases from colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2010;28(3):493–508.
168. Takahashi H, Akyuz M, Aksoy E, Karabulut K, Berber E. Local recurrence after laparoscopic radiofrequency ablation of malignant liver tumors: Results of a contemporary series. *J Surg Oncol.* 2017;115(7):830–4.
169. Pathak S, Jones R, Tang JMF, Parmar C, Fenwick S, Malik H, et al. Ablative therapies for colorectal liver metastases: A systematic review. *Color Dis.* 2011;13(9):e252-65.
170. Ierardi AM, Floridi C, Fontana F, Chini C, Giorlando F, Piacentino F, et al. Ablazione con microonde di metastasi epatiche per superare i limiti della ablazione con radiofrequenza. *Radiol Medica.* 2013;118(6):949–61.
171. Martin RCG, Scoggins CR, McMasters KM. Microwave hepatic ablation: Initial experience of safety and efficacy. *J Surg Oncol.* 2007;96(6):481–6.
172. van Tilborg AAJM, Scheffer HJ, de Jong MC, Vroomen LGPH, Nielsen K, van Kuijk C, et al. MWA Versus RFA for Perivascular and Peribiliary CRLM: A Retrospective Patient- and Lesion-Based Analysis of Two Historical Cohorts. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2016;39(10):1438–46.
173. Izzo F, Granata V, Grassi R, Fusco R, Palaia R, Delrio P, et al. Radiofrequency Ablation and Microwave Ablation in Liver Tumors: An Update. *Oncologist.* 2019;24(10):e990–1005.
174. Littrup PJ, Aoun HD, Adam B, Krycia M, Prus M, Shields A. Percutaneous cryoablation of hepatic tumors: long-term experience of a large U.S. series. *Abdom Radiol.* 2016;41(4):767–80.
175. Bala MM, Riemsma RP, Wolff R, Pedziwiatr M, Mitus JW, Storman D, et al. Cryotherapy for liver metastases. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;2019(7):CD009058.
176. Thomson KR, Cheung W, Ellis SJ, Federman D, Kavnoudias H, Loader-Oliver D, et al. Investigation of the safety of irreversible electroporation in humans. *J Vasc Interv Radiol.* 2011;22(5):611–21.
177. Scheffer HJ, Nielsen K, De Jong MC, Van Tilborg AAJM, Vieveen JM, Bouwman A, et al. Irreversible electroporation for nonthermal tumor ablation in the clinical setting: A systematic review of safety and efficacy. *J Vasc Interv Radiol.* 2014;25(7):997–1011.

178. Distelmaier M, Barabasch A, Heil P, Kraemer NA, Isfort P, Keil S, et al. Midterm safety and efficacy of irreversible electroporation of malignant liver tumors located close to major portal or hepatic veins¹. *Radiology*. 2017;285(3):1023–31.
179. Narayanan G, Bhatia S, Echenique A, Suthar R, Barbery K, Yrizarry J. Vessel Patency Post Irreversible Electroporation. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2014;37(6):1523–9.
180. Pompili M, Francica G. Irreversible electroporation for hepatic tumors. *J Ultrasound*. 2019;22(1):1–3.
181. Joo JH, Park J hong, Kim JC, Yu CS, Lim SB, Park IJ, et al. Local Control Outcomes Using Stereotactic Body Radiation Therapy for Liver Metastases From Colorectal Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2017;99(4):876–83.
182. Wang H, Li X, Peng R, Wang Y, Wang J. Stereotactic ablative radiotherapy for colorectal cancer liver metastasis. *Semin Cancer Biol*. 2021;71.
183. J.J. Navarre (Spain). Departamento de Salud., Ciérvide R, Guridi J, Moreno M, Arbea L, Azcona JD, et al. Radioterapia esterotactica. *An Sist Sanit Navar*. 2009;32:61–71.
184. Hendlisz A, Van Den Eynde M, Peeters M, Maleux G, Lambert B, Vannoote J, et al. Phase III trial comparing protracted intravenous fluorouracil infusion alone or with yttrium-90 resin microspheres radioembolization for liver-limited metastatic colorectal cancer refractory to standard chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2010;28(23):3687–94.
185. Chang Y, Jeong SW, Jang JY, Kim YJ. Recent updates of transarterial chemoembolization in hepatocellular carcinoma. Vol. 21, *International Journal of Molecular Sciences*. 2020.
186. Massmann A, Rodt T, Marquardt S, Seidel R, Thomas K, Wacker F, et al. Transarterial chemoembolization (TACE) for colorectal liver metastases—current status and critical review. *Langenbeck’s Arch Surg*. 2015;400(6):641–59.
187. Zampino MG, Magni E, Ravenda PS, Cella CA, Bonomo G, Della Vigna P, et al. Treatments for colorectal liver metastases: A new focus on a familiar concept. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2016;108:154–63.
188. Fakih MG. Metastatic colorectal cancer: Current state and future directions. *J Clin Oncol*. 2015;33(16):1809–24.
189. Fuchs CS, Marshall J, Mitchell E, Wierzbicki R, Ganju V, Jeffery M, et al. Randomized, controlled trial of irinotecan plus infusional, bolus, or oral fluoropyrimidines in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: Results from the BICC-C study. *J Clin Oncol*. 2007;25(30):4779–86.

190. Douillard JY, Cunningham D, Roth AD, Navarro M, James RD, Karasek P, et al. Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial. *Lancet*. 2000;355(9209):1041–7.
191. Tran NH, Cavalcante LL, Lubner SJ, Mulkerin DL, Loconte NK, Clipson L, et al. Precision medicine in colorectal cancer: The molecular profile alters treatment strategies. *Ther Adv Med Oncol*. 2015;7(5):252–62.
192. Ciombor KK, Bekaii-Saab T. A Comprehensive Review of Sequencing and Combination Strategies of Targeted Agents in Metastatic Colorectal Cancer. *Oncologist*. 2018;23(1):25–34.
193. Nordlinger B, Van Cutsem E, Gruenberger T, Glimelius B, Poston G, Rougie P, et al. Combination of surgery and chemotherapy and the role of targeted agents in the treatment of patients with colorectal liver metastases: Recommendations from an expert panel. *Ann Oncol*. 2009;20(6):985–92.
194. Duwe G, Knitter S, Pesthy S, Beierle AS, Bahra M, Schmelzle M, et al. Hepatotoxicity following systemic therapy for colorectal liver metastases and the impact of chemotherapy-associated liver injury on outcomes after curative liver resection. *Eur J Surg Oncol*. 2017;43(9):1668–81.
195. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, Poston GJ, Schlag PM, Rougier P, et al. Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2008;371(9617):1007–16.
196. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, Poston GJ, Schlag PM, Rougier P, et al. Perioperative FOLFOX4 chemotherapy and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC 40983): Long-term results of a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2013;14(12):1208–15.
197. Adam R, Bhangui P, Poston G, Mirza D, Nuzzo G, Barroso E, et al. Is perioperative chemotherapy useful for solitary, metachronous, colorectal liver metastases? *Ann Surg*. 2010;252(5):774–85.
198. Nanji S, Cleary S, Ryan P, Guindi M, Selvarajah S, Grieg P, et al. Up-front hepatic resection for metastatic colorectal cancer results in favorable long-term survival. *Ann Surg Oncol*. 2013;20(1):295–304.
199. Iida H, Kaibori M, Wada H, Hirokawa F, Nakai T, Kinoshita M, et al. Prognostic factors of hepatectomy in initially unresectable colorectal liver metastasis: Indication for conversion therapy. *Mol Clin Oncol*. 2018;9(5):545–52.
200. Gruenberger B, Tamandl D, Schueller J, Scheithauer W, Zielinski C, Herbst F, et

- al. Bevacizumab, capecitabine, and oxaliplatin as neoadjuvant therapy for patients with potentially curable metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2008;26(11):1830–5.
201. Wolf PS, Park JO, Bao F, Allen PJ, Dematteo RP, Fong Y, et al. Preoperative chemotherapy and the risk of hepatotoxicity and morbidity after liver resection for metastatic colorectal cancer: A single institution experience. *J Am Coll Surg*. 2013;216(1):41–9.
 202. Makowiec F, Möhrle S, Neeff H, Drognitz O, Illerhaus G, Opitz OG, et al. Chemotherapy, Liver Injury, and Postoperative Complications in Colorectal Liver Metastases. *J Gastrointest Surg*. 2011;15(1):153–64.
 203. Adam R, Pascal G, Castaing D, Azoulay D, Delvart V, Paule B, et al. Tumor progression while on chemotherapy: A contraindication to liver resection for multiple colorectal metastases? *Ann Surg*. 2004;240(6):1052–64.
 204. Symonds LK, Cohen SA. Use of perioperative chemotherapy in colorectal cancer metastatic to the liver. *Gastroenterol Rep*. 2019;7(5):301–11.
 205. Benson AB, Venook AP, Cederquist L, Chan E, Chen YJ, Cooper HS, et al. Colon cancer, version 1.2017: Clinical practice guidelines in oncology. *JNCCN J Natl Compr Cancer Netw*. 2017;15(3):370–98.
 206. Kanat O. Current treatment options for patients with initially unresectable isolated colorectal liver metastases. *World J Clin Oncol*. 2016;7(1):9–14.
 207. 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(4):644–58.
 208. Masi G, Cupini S, Marcucci L, Cerri E, Loupakis F, Allegrini G, et al. Treatment with 5-fluorouracil/folinic acid, oxaliplatin, and irinotecan enables surgical resection of metastases in patients with initially unresectable metastatic colorectal cancer. *Ann Surg Oncol*. 2006;13(1).
 209. Messersmith WA. Systemic Management of Colorectal Cancer. *JNCCN J Natl Compr Cancer Netw*. 2017;15(5S):699–702.
 210. Sabanathan D, Eslick GD, Shannon J. Use of Neoadjuvant Chemotherapy Plus Molecular Targeted Therapy in Colorectal Liver Metastases: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Colorectal Cancer*. 2016;15(4):e141–7.
 211. Kuhlmann K, van Hilst J, Fisher S, Poston G. Management of disappearing colorectal liver metastases. *Eur J Surg Oncol*. 2016;42(12):1798–805.
 212. Sugihara K, Uetake H. Therapeutic strategies for hepatic metastasis of colorectal cancer: Overview. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2012;19(5):523–7.

213. Pan Z, Peng J, Lin J, Chen G, Wu X, Lu Z, et al. Is there a survival benefit from adjuvant chemotherapy for patients with liver oligometastases from colorectal cancer after curative resection? *Cancer Commun (London, England)*. 2018;38(1):29.
214. Kemeny N, Huang Y, Cohen AM, Shi W, Conti JA, Brennan MF, Bertino JR, Turnbull AD, Sullivan D, Stockman J, Blumgart LH FY. Hepatic arterial infusion of chemotherapy after resection of hepatic metastases from colorectal cancer. *N Engl J Med*. 1999;341(27):2039–48.
215. Koerkamp BG, Sadot E, Kemeny NE, Gönen M, Leal JN, Allen PJ, et al. Perioperative hepatic arterial infusion pump chemotherapy is associated with longer survival after resection of colorectal liver metastases: A propensity score analysis. *J Clin Oncol*. 2017;35(17):1938–44.
216. Vauthey JN, Pawlik TM, Ribero D, Wu TT, Zorzi D, Hoff PM, et al. Chemotherapy regimen predicts steatohepatitis and an increase in 90-day mortality after surgery for hepatic colorectal metastases. *J Clin Oncol*. 2006;24(13):2065–72.
217. Salt WB. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): a comprehensive review. *J Insur Med*. 2004;36(1):27–41.
218. Zorzi D, Laurent A, Pawlik TM, Lauwers GY, Vauthey JN, Abdalla EK. Chemotherapy-associated hepatotoxicity and surgery for colorectal liver metastases. *Br J Surg*. 2007;94(3):274–86.
219. Chun YS, Laurent A, Maru D, Vauthey JN. Management of chemotherapy-associated hepatotoxicity in colorectal liver metastases. *Lancet Oncol*. 2009;10(3):278–86.
220. Labbe G, Pessayre D, Fromenty B. Drug-induced liver injury through mitochondrial dysfunction: Mechanisms and detection during preclinical safety studies. *Fundam Clin Pharmacol*. 2008;22(4):335–53.
221. Miyake K, Hayakawa K, Nishino M, Morimoto T, Mukaihara S. Effects of oral 5-fluorouracil drugs on hepatic fat content in patients with colon cancer. *Acad Radiol*. 2005;12(6):722–7.
222. Kooby DA, Fong Y, Suriawinata A, Gonen M, Allen PJ, Klimstra DS, et al. Impact of steatosis on perioperative outcome following hepatic resection. *J Gastrointest Surg*. 2003;7(8):1034–44.
223. Van Cutsem E, Twelves C, Cassidy J, Allman D, Bajetta E, Boyer M, et al. Oral capecitabine compared with intravenous fluorouracil plus leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer: Results of a large phase III study. *J Clin Oncol*. 2001;19(21):4097–106.

224. Khan AZ, Morris-Stiff G, Makuuchi M. Patterns of chemotherapy-induced hepatic injury and their implications for patients undergoing liver resection for colorectal liver metastases. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2009;16(2):137–44.
225. Desjardin M, Bonhomme B, Le Bail B, Evrard S, Brouste V, Desolneux G, et al. Hepatotoxicities Induced by Neoadjuvant Chemotherapy in Colorectal Cancer Liver Metastases: Distinguishing the True From the False. *Clin Med Insights Oncol.* 2019;13:1179554918825450.
226. Pilgrim CHC, Satgunaseelan L, Pham A, Murray W, Link E, Smith M, et al. Correlations between histopathological diagnosis of chemotherapy-induced hepatic injury, clinical features, and perioperative morbidity. *HPB.* 2012;14(5):333–40.
227. Pathak S, Tang JMF, Terlizzo M, Poston GJ, Malik HZ. Hepatic steatosis, body mass index and long term outcome in patients undergoing hepatectomy for colorectal liver metastases. *Eur J Surg Oncol.* 2010;36(1):52–7.
228. Gomez D, Malik HZ, Bonney GK, Wong V, Toogood GJ, Lodge JPA, et al. Steatosis predicts postoperative morbidity following hepatic resection for colorectal metastasis. *Br J Surg.* 2007;94(11):1395–402.
229. Shulman HM, Fisher LB, Schoch HG, Henne KW, McDonald GB. Venocclusive disease of the liver after marrow transplantation: Histological correlates of clinical signs and symptoms. *Hepatology.* 1994;19(5):1171–81.
230. Viganò L, Capussotti L, De Rosa G, De Saussure WO, Mentha G, Rubbia-Brandt L. Liver resection for colorectal metastases after chemotherapy: Impact of chemotherapy-related liver injuries, pathological tumor response, and micrometastases on long-term survival. *Ann Surg.* 2013;258(5):731–42.
231. Julie C, Lutz MP, Aust D, Kandutsch S, Collette L PM, Al. E. Pathological analysis of hepatic injury after Oxaliplatin- based neoadjuvant chemotherapy of colorectal cancer liver metastases: results of the EORTC Intergroup phase III study 40983. In: *ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium.* Orlando, Florida; 2007.
232. Welsh FKS, Tilney HS, Tekkis PP, John TG, Rees M. Safe liver resection following chemotherapy for colorectal metastases is a matter of timing. *Br J Cancer.* 2007;96(7):1037–42.
233. Kishi Y, Zorzi D, Contreras CM, Maru DM, Kopetz S, Ribero D, et al. Extended preoperative chemotherapy does not improve pathologic response and increases postoperative liver insufficiency after hepatic resection for colorectal liver metastases. *Ann Surg Oncol.* 2010;17(11):2870–6.
234. Chua TC, Saxena A, Liauw W, Kokandi A, Morris DL. Systematic review of

- randomized and nonrandomized trials of the clinical response and outcomes of neoadjuvant systemic chemotherapy for resectable colorectal liver metastases. *Ann Surg Oncol*. 2010;17(2):492–501.
235. van Vledder MG, de Jong MC, Pawlik TM, Schulick RD, Diaz LA, Choti MA. Disappearing Colorectal Liver Metastases after Chemotherapy: Should we be Concerned? *J Gastrointest Surg*. 2010;14(11):1691–700.
236. Ferrero A, Langella S, Russolillo N, Vigano' L, Tesoriere R Lo, Capussotti L. Intraoperative Detection of Disappearing Colorectal Liver Metastases as a Predictor of Residual Disease. *J Gastrointest Surg*. 2012;16(4):806–14.
237. Benoist S, Brouquet A, Penna C, Julié C, El Hajjam M, Chagnon S, et al. Complete response of colorectal liver metastases after chemotherapy: Does it mean cure? *J Clin Oncol*. 2006;24(24):3939–45.
238. Robinson PJA. The effects of cancer chemotherapy on liver imaging. *Eur Radiol*. 2009;19(7):1752–62.
239. Van Kessel CS, Buckens CFM, Van Den Bosch MAAJ, Van Leeuwen MS, Van Hillegersberg R, Verkooijen HM. Preoperative imaging of colorectal liver metastases after neoadjuvant chemotherapy: A meta-analysis. *Ann Surg Oncol*. 2012;19(9):2805–13.
240. De Jong MC, Pulitano C, Ribero D, Strub J, Mentha G, Schulick RD, et al. Rates and patterns of recurrence following curative intent surgery for colorectal liver metastasis: An international multi-institutional analysis of 1669 patients. *Ann Surg*. 2009;250(3):440–7.
241. Hollstein M, Hergenbahn M, Yang Q, Bartsch H, Wang ZQ, Hainaut P. New approaches to understanding p53 gene tumor mutation spectra. *Mutat Res - Fundam Mol Mech Mutagen*. 1999;431(2).
242. Yamashita S, Chun YS, Kopetz SE, Vauthey JN. Biomarkers in colorectal liver metastases. *Br J Surg*. 2018;105(6):618–27.
243. Guo F, Gong H, Zhao H, Chen J, Zhang Y, Zhang L, et al. Mutation status and prognostic values of KRAS, NRAS, BRAF and PIK3CA in 353 Chinese colorectal cancer patients. *Sci Rep*. 2018;8(1):6076.
244. Steele CW, Whittle T, Joshua Smith J. Review: KRAS mutations are influential in driving hepatic metastases and predicting outcome in colorectal cancer. *Chinese Clin Oncol*. 2019;8(5):53.
245. Tsilimigras DI, Ntanasis-Stathopoulos I, Bagante F, Moris D, Cloyd J, Spartalis E, et al. Clinical significance and prognostic relevance of KRAS, BRAF, PI3K and TP53 genetic mutation analysis for resectable and unresectable colorectal liver metastases: A systematic review of the current evidence. *Surg Oncol*.

- 2018;27(2):280–8.
246. Løes IM, Immervoll H, Sorbye H, Angelsen JH, Horn A, Knappskog S, et al. Impact of KRAS, BRAF, PIK3CA, TP53 status and intraindividual mutation heterogeneity on outcome after liver resection for colorectal cancer metastases. *Int J Cancer*. 2016;139(3):647–56.
 247. Yaeger R, Cercek A, Chou JF, Sylvester BE, Kemeny NE, Hechtman JF, et al. BRAF mutation predicts for poor outcomes after metastasectomy in patients with metastatic colorectal cancer. *Cancer*. 2014;120(15):2316–24.
 248. Tejpar S, Stintzing S, Ciardiello F, Tabernero J, Van Cutsem E, Beier F, et al. Prognostic and predictive relevance of primary tumor location in patients with ras wild-type metastatic colorectal cancer retrospective analyses of the CRYSTAL and FIRE-3 trials. *JAMA Oncol*. 2017;3(2):194–201.
 249. Tejpar S, Stintzing S, Ciardiello F, Tabernero J, Van Cutsem E, Beier F, et al. Prognostic and predictive relevance of primary tumor location in patients with ras wild-type metastatic colorectal cancer retrospective analyses of the CRYSTAL and FIRE-3 trials. *JAMA Oncol*. 2017;3(2):194–201.
 250. Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, Siena S, Falcone A, Ychou M, et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): An international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2013;381(9863):303–12.
 251. Li J, Qin S, Xu R, Yau TCC, Ma B, Pan H, et al. Regorafenib plus best supportive care versus placebo plus best supportive care in Asian patients with previously treated metastatic colorectal cancer (CONCUR): A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2015;16(6).
 252. García de Lorenzo y Mateos A, López Martínez J, Sánchez Castilla YM. Systemic inflammatory response: Pathophysiology and mediators. *Med Intensiva*. 2000;24(8):353–60.
 253. Dupré A, Jones RP, Diaz-Nieto R, Fenwick SW, Poston GJ, Malik HZ. Preoperative Leucocyte-Based Inflammatory Scores in Patients with Colorectal Liver Metastases: Can We Count on Them? *World J Surg*. 2019;43(5):1351–9.
 254. Roxburgh CSD, McMillan DC. Role of systemic inflammatory response in predicting survival in patients with primary operable cancer. *Futur Oncol*. 2010;6(1):149–63.
 255. John SKP, Robinson SM, Rehman S, Harrison B, Vallance A, French JJ, et al. Prognostic factors and survival after resection of colorectal liver metastasis in the era of preoperative chemotherapy: An 11-year single-centre study. *Dig Surg*. 2014;30(4–6):293–301.

256. MacDonald N. Terminology in cancer cachexia: Importance and status. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2012;15(3):220–5.
257. McMillan DC. The systemic inflammation-based Glasgow Prognostic Score: A decade of experience in patients with cancer. *Cancer Treat Rev*. 2013;39(5):534–40.
258. Proctor MJ, Morrison DS, Talwar D, Balmer SM, Fletcher CD, O'reilly DSJ, et al. A comparison of inflammation-based prognostic scores in patients with cancer. A Glasgow Inflammation Outcome Study. *Eur J Cancer*. 2011;47(17):2633–41.
259. Kusumanto YH, Dam WA, Hospers GAP, Meijer C, Mulder NH. Platelets and granulocytes, in particular the neutrophils, form important compartments for circulating vascular endothelial growth factor. *Angiogenesis*. 2003;6(4):283–7.
260. Okano K, Maeba T, Moroguchi A, Ishimura K, Karasawa Y, Izuishi K, et al. Lymphocytic infiltration surrounding liver metastases from colorectal cancer. *J Surg Oncol*. 2003;82(1):28–33.
261. Walsh SR, Cook EJ, Goulder F, Justin TA, Keeling NJ. Neutrophil-lymphocyte ratio as a prognostic factor in colorectal cancer. *J Surg Oncol*. 2005;91(3):181–4.
262. Halazun KJ, Aldoori A, Malik HZ, Al-Mukhtar A, Prasad KR, Toogood GJ, et al. Elevated preoperative neutrophil to lymphocyte ratio predicts survival following hepatic resection for colorectal liver metastases. *Eur J Surg Oncol*. 2008;34(1):55–60.
263. Chua W, Charles KA, Baracos VE, Clarke SJ. Neutrophil/lymphocyte ratio predicts chemotherapy outcomes in patients with advanced colorectal cancer. *Br J Cancer*. 2011;104(8):1288–95.
264. Wu Y, Li C, Zhao J, Yang L, Liu F, Zheng H, et al. Neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios predict chemotherapy outcomes and prognosis in patients with colorectal cancer and synchronous liver metastasis. *World J Surg Oncol*. 2016;14(1):1–8.
265. Erstad DJ, Taylor MS, Qadan M, Axtell AL, Fuchs BC, Berger DL, et al. Platelet and neutrophil to lymphocyte ratios predict survival in patients with resectable colorectal liver metastases. *Am J Surg*. 2020;220(6):1579–85.
266. Corthay A. Does the immune system naturally protect against cancer? *Front Immunol*. 2014;5(5):197.
267. Neofytou K, Smyth EC, Giakoustidis A, Khan AZ, Williams R, Cunningham D, et al. The Preoperative Lymphocyte-to-Monocyte Ratio is Prognostic of Clinical Outcomes for Patients with Liver-Only Colorectal Metastases in the Neoadjuvant Setting. *Ann Surg Oncol*. 2015;22(13):4353–62.

268. Tecchio C, Cassatella MA. Neutrophil-derived cytokines involved in physiological and pathological angiogenesis. *Chem Immunol Allergy*. 2014;99:123–37.
269. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: The next generation. *Cell*. 2011;144(5):646–74.
270. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: A new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg*. 2004;240(2):205–13.
271. Primrose JN. Surgery for colorectal liver metastases. *Br J Cancer*. 2010;102(9):1313–8.
272. Aloia TA, Vauthey JN, Loyer EM, Ribero D, Pawlik TM, Wei SH, et al. Solitary colorectal liver metastasis: Resection determines outcome. *Arch Surg*. 2006;141(5).
273. Hallet J, Sa Cunha A, Adam R, Goéré D, Bachellier P, Azoulay D, et al. Factors influencing recurrence following initial hepatectomy for colorectal liver metastases. *Br J Surg*. 2016;103(10):1366–76.
274. Kim WJ, Lim TW, Kang SH, Park PJ, Choi SB, Lee S il, et al. Development and validation of novel scoring system for the prediction of disease recurrence following resection of colorectal liver metastasis. *Asian J Surg*. 2020;43(2):438–46.
275. Kishiki T, Masaki T, Mastuoka H, Abe N, Mori T, Sugiyama M. New prognostic scoring system for incurable stage IV colorectal cancer. *Asian Pacific J Cancer Prev*. 2016;17(2):597–601.
276. Shin SJ, Ahn JB, Choi JS, Choi GH, Lee KY, Baik SH, et al. Implications of clinical risk score to predict outcomes of liver-confined metastasis of colorectal cancer. *Surg Oncol*. 2012;21(3):e125–30.
277. Prasanna T, Karapetis CS, Roder D, Tie J, Padbury R, Price T, et al. The survival outcome of patients with metastatic colorectal cancer based on the site of metastases and the impact of molecular markers and site of primary cancer on metastatic pattern. *Acta Oncol (Madr)*. 2018;57(11):1438–44.
278. Scherman P, Syk I, Holmberg E, Naredi P, Rizell M. Influence of primary tumour and patient factors on survival in patients undergoing curative resection and treatment for liver metastases from colorectal cancer. *BJS open*. 2020;4(1):118–32.
279. Chan JCY, Chan DL, Diakos CI, Engel A, Pavlakis N, Gill A, et al. The lymphocyte-to-monocyte ratio is a superior predictor of overall survival in comparison to established biomarkers of resectable colorectal cancer. *Ann Surg*. 2017;265(3):539–46.

280. Spelt L, Andersson B, Nilsson J, Andersson R. Prognostic models for outcome following liver resection for colorectal cancer metastases: A systematic review. *Eur J Surg Oncol.* 2012;38(1):16–24.
281. Tanaka K, Shimada H, Fujii Y, Endo I, Sekido H, Togo S, et al. Pre-hepatectomy prognostic staging to determine treatment strategy for colorectal cancer metastases to the liver. *Langenbeck's Arch Surg.* 2004;389(5).
282. Lee WS, Kim MJ, Yun SH, Chun HK, Lee WY, Kim SJ, et al. Risk factor stratification after simultaneous liver and colorectal resection for synchronous colorectal metastasis. *Langenbeck's Arch Surg.* 2008;393(1).
283. Matias M, Casa-Nova M, Faria M, Pires R, Tato-Costa J, Ribeiro L, et al. Prognostic factors after liver resection for colorectal liver metastasis. *Acta Med Port.* 2015;28(3):357–69.
284. Wong VKH, Malik HZ, Hamady ZZR, Al-Mukhtar A, Gomez D, Prasad KR, et al. C-reactive protein as a predictor of prognosis following curative resection for colorectal liver metastases. *Br J Cancer.* 2007;96(2):222–5.
285. Hatta AAZ, Pathanki AM, Hodson J, Sutcliffe RP, Marudanayagam R, Roberts KJ, et al. The effects of resection margin and KRAS status on outcomes after resection of colorectal liver metastases. *Hpb.* 2021;23(1):90–8.
286. Roberts KJ, White A, Cockbain A, Hodson J, Hidalgo E, Toogood GJ, et al. Performance of prognostic scores in predicting long-term outcome following resection of colorectal liver metastases. *Br J Surg.* 2014;101(7):856–66.
287. Figueras Felip J, Torras J, Valls C, Ramos E, Lama C, Busquets J, et al. Resección de metástasis hepáticas de carcinoma colorrectal. índice de reseccabilidad y supervivencia a largo plazo. *Cir Esp.* 2001;70(1).
288. Bramhall SR, Gur U, Coldham C, Gunson BK, Mayer AD, McMaster P, et al. Liver resection for colorectal metastases. *Ann R Coll Surg Engl.* 2003;85(5):334–9.
289. Kanemitsu Y, Kato T. Prognostic models for predicting death after hepatectomy in individuals with hepatic metastases from colorectal cancer. *World J Surg.* 2008;32(6).
290. Van Amerongen MJ, Van Der Stok EP, Fütterer JJ, Jenniskens SFM, Moelker A, Grünhagen DJ, et al. Short term and long term results of patients with colorectal liver metastases undergoing surgery with or without radiofrequency ablation. *Eur J Surg Oncol.* 2016;42(4).
291. Wisneski AD, Jin C, Huang CY, Warren R, Hirose K, Nakakura EK, et al. Synchronous Versus Metachronous Colorectal Liver Metastasis Yields Similar Survival in Modern Era. *J Surg Res.* 2020;256.

292. Conci S, Ruzzenente A, Pedrazzani C, Isa G, Turri G, Campagnaro T, et al. Simultaneous approach for patients with synchronous colon and rectal liver metastases: Impact of site of primary on postoperative and oncological outcomes. *Eur J Surg Oncol*. 2021;47(4).
293. Sasaki K, Morioka D, Conci S, Margonis GA, Sawada Y, Ruzzenente A, et al. The Tumor Burden Score: A New “metro-ticket” Prognostic Tool for Colorectal Liver Metastases Based on Tumor Size and Number of Tumors. *Ann Surg*. 2018;267(1):132–41.
294. Iancu C, Mocan LC, Todea-Iancu D, Mocan T, Zaharie F V., Graur F, et al. Survival prognostic factors in patients with resection of liver metastasis from colorectal cancer. *Rom J Intern Med*. 2008;46(3).
295. Nanji S, Mir ZM, Karim S, Brennan KE, Patel S V., Merchant SJ, et al. Perioperative blood transfusion and resection of colorectal cancer liver metastases: outcomes in routine clinical practice. *HPB*. 2021;23(3).
296. Benedetti Cacciaguerra A, Görgec B, Cipriani F, Aghayan D, Borelli G, Aljaiuossi A, et al. Risk Factors of Positive Resection Margin in Laparoscopic and Open Liver Surgery for Colorectal Liver Metastases. *Ann Surg*. 2020;Publish Ah(Xx):1–9.
297. Kehlet H, Mogensen T. Hospital stay of 2 days after open sigmoidectomy with a multimodal rehabilitation programme. *Br J Surg*. 1999;86(2).
298. Schultz NA, Larsen PN, Klarskov B, Plum LM, Frederiksen HJ, Kehlet H, et al. Second Generation of a Fast-track Liver Resection Programme. *World J Surg*. 2018;42(6).
299. González LSU, Fernández SS, Muñoz EA, Martín-Tesorero LG, Baena BM. Implantación de un programa ERAS en cirugía hepática. *Nutr Hosp*. 2015;31.
300. Egeland C, Rostved AA, Schultz NA, Pommergaard HC, Daugaard TR, Thøfner LB, et al. Morbidity and mortality after liver surgery for colorectal liver metastases: a cohort study in a high-volume fast-track programme. *BMC Surg*. 2021 Dec;21(1).
301. Heinrich S, Lang H. Evidence of minimally invasive oncological surgery of the liver. Vol. 92, *Chirurg*. 2021.
302. Guerra F, Guadagni S, Pesi B, Furbetta N, Di Franco G, Palmeri M, et al. Outcomes of robotic liver resections for colorectal liver metastases. A multi-institutional analysis of minimally invasive ultrasound-guided robotic surgery. *Surg Oncol*. 2019;28(August 2018):14–8.
303. Yin Z, Huang X, Ma T, Jin H, Lin Y, Yu M, et al. Postoperative complications affect long-term survival outcomes following hepatic resection for colorectal liver

- metastasis. *World J Surg.* 2015;39(7).
304. Kingham TP, Correa-Gallego C, D'Angelica MI, Gönen M, Dematteo RP, Fong Y, et al. Hepatic parenchymal preservation surgery: Decreasing morbidity and mortality rates in 4,152 resections for malignancy. In: *Journal of the American College of Surgeons.* 2015.
 305. Konopke R, Kersting S, Bunk A, Dietrich J, Denz A, Gastmeier J, et al. Colorectal liver metastasis surgery: Analysis of risk factors predicting postoperative complications in relation to the extent of resection. *Int J Colorectal Dis.* 2009;
 306. 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(9).
 307. Schiesser M, Chen JWC, Maddern GJ, Padbury RTA. Perioperative morbidity affects long-term survival in patients following liver resection for colorectal metastases. *J Gastrointest Surg.* 2008;12(6).
 308. Viganò L, Ferrero A, Lo Tesoriere R, Capussotti L. 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 Sep;15(9):2458–64.
 309. Tanaka K, Kumamoto T, Nojiri K, Matsuyama R, Takeda K, Endo I. Impact of Postoperative Morbidity on Long-Term Survival After Resection for Colorectal Liver Metastases. *Ann Surg Oncol.* 2016;23.
 310. Rees M, Tekkis PP, Welsh FKS, O'Rourke T, John TG. Evaluation of Long-term Survival After Hepatic Resection for Metastatic Colorectal Cancer. *Ann Surg.* 2008;247(1):125–35.
 311. 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(4).
 312. Bockhorn M, Frilling A, Frühauf NR, Neuhaus J, Molmenti E, Trarbach T, et al. Survival of patients with synchronous and metachronous colorectal liver metastases - Is there a difference? *J Gastrointest Surg.* 2008;12(8).
 313. Cokmert S, Ellidokuz H, Demir L, Fuzun M, Astarcioglu I, Aslan D, et al. Survival outcomes of liver metastasectomy in colorectal cancer cases: a single-center analysis in Turkey. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2014;15(13):5195–200.
 314. De Castro Ribeiro HS, Stevanato-Filho PR, Da Costa WL, Diniz AL, Herman P, Coimbra FJF. Prognostic factors for survival in patients with colorectal liver metastases: Experience of a single Brazilian Cancer Center. *Arq Gastroenterol.*

- 2012;49(4).
315. Adam R, Hoti E, Bredt LC. Evolution of neoadjuvant therapy for extended hepatic metastases-have we reached our (non-resectable) limit? Vol. 102, *Journal of Surgical Oncology*. 2010.
 316. Lan YT, Jiang JK, Chang SC, Yang SH, Lin CC, Lin HH, et al. Improved outcomes of colorectal cancer patients with liver metastases in the era of the multidisciplinary teams. *Int J Colorectal Dis*. 2016;31(2).
 317. Christopher P. Neal, Vaux Cairn • Michael J. Jones, Muhammad M. Masood, Gael R. Nana¹, Christopher D. Mann GG, Dennison AR. Prognostic performance of inflammation-based prognostic indices in patients with resectable colorectal liver metastases. Vol. 32, *Medical Oncology*. 2015.
 318. Neofytou K, Smyth EC, Giakoustidis A, Khan AZ, Cunningham D, Mudan S. Elevated platelet to lymphocyte ratio predicts poor prognosis after hepatectomy for liver-only colorectal metastases, and it is superior to neutrophil to lymphocyte ratio as an adverse prognostic factor. *Med Oncol*. 2014;
 319. Li Y, Liu W, Zhao L, Güngör C, Xu Y, Song X, et al. Nomograms predicting overall survival and cancerspecific survival for synchronous colorectal liver-limited metastasis. *J Cancer*. 2020;11(21).
 320. Kawai K, Ishihara S, Yamaguchi H, Sunami E, Kitayama J, Miyata H, et al. Nomogram Prediction of Metachronous Colorectal Neoplasms in Patients with Colorectal Cancer. *Ann Surg*. 2015;261(5).
 321. Tufo A, Dunne DF, Manu N, Lacasia C, Jones L, de Liguori Carino N, et al. Changing outlook for colorectal liver metastasis resection in the elderly. *Eur J Surg Oncol*. 2019;45(4):635–43.
 322. Gandy RC, Stavrakis T, Haghighi KS. Short- and long-term outcomes of elderly patients undergoing liver resection for colorectal liver metastasis. *ANZ J Surg*. 2018;88(3):E103–7.
 323. Kim SE, Paik HY, Yoon H, Lee JE, Kim N, Sung MK. Sex- and gender-specific disparities in colorectal cancer risk. *World J Gastroenterol*. 2015;21(17):5167–75.
 324. Manfredi S, Lepage C, Hatem C, Coatmeur O, Faivre J, Bouvier AM. Epidemiology and management of liver metastases from colorectal cancer. *Ann Surg*. 2006;244(2).
 325. Price TJ, Beeke C, Ullah S, Padbury R, Maddern G, Roder D, et al. Does the primary site of colorectal cancer impact outcomes for patients with metastatic disease? *Cancer*. 2015;121(6).
 326. Xie MZ, Li JL, Cai ZM, Li KZ, Hu BL. Impact of primary colorectal Cancer

- location on the KRAS status and its prognostic value. *BMC Gastroenterol.* 2019;19(1).
327. Nitsche U, Stögbauer F, Späth C, Haller B, Wilhelm D, Friess H, et al. Right sided colon cancer as a distinct histopathological subtype with reduced prognosis. *Dig Surg.* 2016;33(2).
 328. Stintzing S, Tejpar S, Gibbs P, Thiebach L, Lenz HJ. Understanding the role of primary tumour localisation in colorectal cancer treatment and outcomes. Vol. 84, *European Journal of Cancer.* 2017.
 329. Dupré A, Malik HZ, Jones RP, Diaz-Nieto R, Fenwick SW, Poston GJ. Influence of the primary tumour location in patients undergoing surgery for colorectal liver metastases. *Eur J Surg Oncol.* 2018;44(1).
 330. Bingham G, Shetye A, Suresh R, Mirnezami R. Impact of primary tumour location on colorectal liver metastases: A systematic review. *World J Clin Oncol.* 2020;11(5).
 331. Petrelli F, Tomasello G, Borgonovo K, Ghidini M, Turati L, Dallera P, et al. Prognostic survival associated with left-sided vs right-sided colon cancer a systematic review and meta-analysis. Vol. 3, *JAMA Oncology.* 2017.
 332. van der Pool AEM, Damhuis RA, Ijzermans JNM, de Wilt JHW, Eggermont AMM, Kranse R, et al. Trends in incidence, treatment and survival of patients with stage IV colorectal cancer: A population-based series. *Color Dis.* 2012;14(1).
 333. Sinicrope FA, Mahoney MR, Smyrk TC, Thibodeau SN, Warren RS, Bertagnolli MM, et al. Prognostic impact of deficient DNA mismatch repair in patients with stage III colon cancer from a randomized trial of FOLFOX-based adjuvant chemotherapy. In: *Journal of Clinical Oncology.* 2013.
 334. Weiss JM, Pfau PR, O'Connor ES, King J, LoConte N, Kennedy G, et al. Mortality by stage for right- versus left-sided colon cancer: Analysis of surveillance, epidemiology, and end results-medicare data. *J Clin Oncol.* 2011;29(33).
 335. Ueno H, Mochizuki H, Hatsuse K, Hase K, Yamamoto T. Indicators for treatment strategies of colorectal liver metastases. *Ann Surg.* 2000;231(1).
 336. Petrelli F, Coiu A, Zaniboni A, Pietrantonio F, Barni S. Prognostic factors after R0 resection of colorectal cancer liver metastases: A systematic review and pooled-analysis. *Rev Recent Clin Trials.* 2015;11(1).
 337. Gervaz P, Usel M, Rapiti E, Chappuis P, Neyroud-Kaspar I, Bouchardy C. Right colon cancer: Left behind. *Eur J Surg Oncol.* 2016;42(9).
 338. Wang J, Li S, Liu Y, Zhang C, Li H, Lai B. Metastatic patterns and survival

- outcomes in patients with stage IV colon cancer: A population-based analysis. *Cancer Med.* 2020;9(1).
339. Rahbari NN, Carr PR, Jansen L, Chang-Claude J, Weitz J, Hoffmeister M, et al. Time of Metastasis and Outcome in Colorectal Cancer. *Ann Surg.* 2019;269(3):494–502.
 340. Cardona K, Mastrodomenico P, D'Amico F, Shia J, Gönen M, Weiser MR, et al. Detailed pathologic characteristics of the primary colorectal tumor independently predict outcome after hepatectomy for metastases. *Ann Surg Oncol.* 2013;20(1):148–54.
 341. Kuo IM, Huang SF, Chiang JM, Yeh CY, Chan KM, Chen JS, et al. Clinical features and prognosis in hepatectomy for colorectal cancer with centrally located liver metastasis. *World J Surg Oncol.* 2015;13(1).
 342. Acciuffi S, Meyer F, Bauschke A, Settmacher U, Lippert H, Croner R, et al. Analysis of prognostic factors after resection of solitary liver metastasis in colorectal cancer: a 22-year bicentre study. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2018;144(3):593–9.
 343. Fong Y, Fortner J, Sun RL, Brennan MF, Blumgart LH. Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: Analysis of 1001 consecutive cases. *Ann Surg.* 1999;230(3):309–21.
 344. Schreckenbach T, Malkomes P, Bechstein WO, Woeste G, Schnitzbauer AA, Ulrich F. The clinical relevance of the Fong and the Nordlinger scores in the era of effective neoadjuvant chemotherapy for colorectal liver metastasis. *Surg Today.* 2015;45(12).
 345. Wimmer K, Schwarz C, Szabo C, Bodingbauer M, Tamandl D, Mittlböck M, et al. Impact of Neoadjuvant Chemotherapy on Clinical Risk Scores and Survival in Patients with Colorectal Liver Metastases. *Ann Surg Oncol.* 2017;24(1):236–43.
 346. Seeberg LT, Brunborg C, Waage A, Hugenschmidt H, Renolen A, Stav I, et al. Survival Impact of Primary Tumor Lymph Node Status and Circulating Tumor Cells in Patients with Colorectal Liver Metastases. *Ann Surg Oncol.* 2017;24(8).
 347. Hu G, Li L, Hu K. Clinical implications of perineural invasion in patients with colorectal cancer. *Medicine (Baltimore).* 2020;99(17).
 348. Chuang SC, Su YC, Lu CY, Hsu H Te, Sun LC, Shih YL, et al. Risk factors for the development of metachronous liver metastasis in colorectal cancer patients after curative resection. *World J Surg.* 2011;35(2).
 349. Gaitanidis A, Machairas N, Alevizakos M, Tsalikidis C, Tsaroucha A, Pitiakoudis M. Predictive Nomograms for Synchronous Liver and Lung Metastasis in Colon Cancer. *J Gastrointest Cancer.* 2020;51(3).

350. Yokoyama S, Matsuda K, Watanabe T, Mitani Y, Ieda J, Iwamoto H, et al. Perineural Invasion Is Associated with Poor Survival after Preoperative Chemoradiation Therapy for Advanced Lower Rectal Cancer. *Dig Surg*. 2017;34(5).
351. Minagawa M, Yamamoto J, Kosuge T, Matsuyama Y, Miyagawa SI, Makuuchi M. Simplified staging system for predicting the prognosis of patients with resectable liver metastasis: Development and validation. *Arch Surg*. 2007;142(3).
352. Kattan MW, Gönen M, Jarnagin WR, DeMatteo R, D'Angelica M, Weiser M, et al. A nomogram for predicting disease-specific survival after hepatic resection for metastatic colorectal cancer. *Ann Surg*. 2008;247(2):282–7.
353. Lise M, Bacchetti S, Da Pian P, Nitti D, Pilati P. Patterns of recurrence after resection of colorectal liver metastases: Prediction by models of outcome analysis. *World J Surg*. 2001;25(5).
354. Nagashima I, Takada T, Matsuda K, Adachi M, Nagawa H, Muto T, et al. 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(2):79–83.
355. Iwatsuki S, Dvorchik I, Madariaga JR, Wallis Marsh J, Dodson F, Bonham AC, et al. Hepatic resection for metastatic colorectal adenocarcinoma: A proposal of a prognostic scoring system. *J Am Coll Surg*. 1999;189(3):291–9.
356. Yamashita YI, Adachi E, Toh Y, Ohgaki K, Ikeda O, Oki E, et al. Risk factors for early recurrence after curative hepatectomy for colorectal liver metastases. *Surg Today*. 2011;41(4).
357. 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(81).
358. Adam R, De Haas RJ, Wicherts DA, Vibert E, Salloum C, Azoulay D, et al. Concomitant extrahepatic disease in patients with colorectal liver metastases: When is there a place for surgery? *Ann Surg*. 2011;253(2).
359. Malik HZ, Prasad KR, Halazun KJ, Aldoori A, Al-Mukhtar A, Gomez D, et al. Preoperative prognostic score for predicting survival after hepatic resection for colorectal liver metastases. *Ann Surg*. 2007;246(5).
360. Zakaria S, Donohue JH, Que FG, Farnell MB, Schleck CD, Ilstrup DM, et al. Hepatic resection for colorectal metastases: Value for risk scoring systems? Vol. 246, *Annals of Surgery*. 2007.
361. Figueras Felip J, Torras J, Valls C, Ramos E, Lama C, Busquets J, et al.

- Resection of colorectal liver metastases. Resectability rate and long term survival. *Cirugía Española*. 2001;70(1).
362. Kokudo N, Imamura H, Sugawara Y, Sakamoto Y, Yamamoto J, Seki M, et al. Surgery for multiple hepatic colorectal metastases. Vol. 11, *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery*. 2004.
363. Dexiang Z, Li R, Ye W, Haifu W, Yunshi Z, Qinghai Y, et al. Outcome of patients with colorectal liver metastasis: Analysis of 1,613 consecutive cases. *Ann Surg Oncol*. 2012;19(9).
364. Ayez N, Lalmahomed ZS, Van Der Pool AEM, Vergouwe Y, Van Montfort K, De Jonge J, et al. Is the clinical risk score for patients with colorectal liver metastases still useable in the era of effective neoadjuvant chemotherapy? *Ann Surg Oncol*. 2011;18(10).
365. Kamphues C, Andreatos N, Kruppa J, Buettner S, Wang J, Sasaki K, et al. The optimal cut-off values for tumor size, number of lesions, and CEA levels in patients with surgically treated colorectal cancer liver metastases: An international, multi-institutional study. *J Surg Oncol*. 2021;123(4).
366. Di Carlo S, Yeung D, Mills J, Zaitoun A, Cameron I, Gomez D. Resection margin influences the outcome of patients with bilobar colorectal liver metastases. *World J Hepatol*. 2016;8(34).
367. Cloyd JM, Aloia TA. Hammer versus Swiss Army knife: Developing a strategy for the management of bilobar colorectal liver metastases. Vol. 162, *Surgery (United States)*. 2017.
368. Sakamoto Y, Fujita S, Akasu T, Nara S, Esaki M, Shimada K, et al. Is surgical resection justified for stage IV colorectal cancer patients having bilobar hepatic metastases - An analysis of survival of 77 patients undergoing hepatectomy. *J Surg Oncol*. 2010;102(7).
369. Memeo R, de Blasi V, Adam R, Goéré D, Azoulay D, Ayav A, et al. Parenchymal-sparing hepatectomies (PSH) for bilobar colorectal liver metastases are associated with a lower morbidity and similar oncological results: a propensity score matching analysis. *HPB*. 2016;18(9).
370. Faitot F, Faron M, Adam R, Elias D, Cimino M, Cherqui D, et al. Two-Stage Hepatectomy Versus 1-Stage Resection Combined With Radiofrequency for Bilobar Colorectal Metastases. *Ann Surg*. 2014;260(5).
371. Dixon MEB, Gusani NJ. Bilobar Colorectal Liver Metastases: Challenges and Opportunities. Vol. 28, *Annals of Surgical Oncology*. 2021.
372. Ercolani G, Grazi GL, Ravaioli M, Cescon M, Gardini A, Nardo B, 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(10).
373. Folprecht G, Gruenberger T, Bechstein WO, Raab HR, Lordick F, Hartmann JT, et al. Tumour response and secondary resectability of colorectal liver metastases following neoadjuvant chemotherapy with cetuximab: the CELIM randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2010;11(1).
 374. Van Cutsem E, Cervantes A, Nordlinger B, Arnold D, The ESMO Guidelines Working Group. Metastatic colorectal cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2014;25(April 2002):iii1–9.
 375. Bismuth H, Adam R, Lévi F, Farabos C, Waechter F, Castaing D, et al. Resection of nonresectable liver metastases from colorectal cancer after neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg.* 1996;224(4).
 376. Allard MA, Sebah M, Baillie G, Lemoine A, Dartigues P, Faitot F, et al. Comparison of Complete Pathologic Response and Hepatic Injuries Between Hepatic Arterial Infusion and Systemic Administration of Oxaliplatin in Patients with Colorectal Liver Metastases. *Ann Surg Oncol.* 2015;22(6).
 377. Shah SA, Bromberg R, Coates A, Rempel E, Simunovic M, Gallinger S. Survival after Liver Resection for Metastatic Colorectal Carcinoma in a Large Population. *J Am Coll Surg.* 2007;205(5).
 378. Blazer DG, Kishi Y, Maru DM, Kopetz S, Chun YS, Overman MJ, et al. Pathologic response to preoperative chemotherapy: A new outcome end point after resection of hepatic colorectal metastases. *J Clin Oncol.* 2008;26(33).
 379. Khoo E, O'Neill S, Brown E, Wigmore SJ, Harrison EM. Systematic review of systemic adjuvant, neoadjuvant and perioperative chemotherapy for resectable colorectal-liver metastases. *Hpb.* 2016;18(6):485–93.
 380. Ichida H, Mise Y, Ito H, Ishizawa T, Inoue Y, Takahashi Y, et al. Optimal indication criteria for neoadjuvant chemotherapy in patients with resectable colorectal liver metastases. *World J Surg Oncol.* 2019;17(1):1–9.
 381. Kataoka K, Kanazawa A, Iwamoto S, Kato T, Nakajima A, Arimoto A. Does “conversion Chemotherapy” really improve survival in metastatic colorectal cancer patients with liver-limited disease? *World J Surg.* 2014;38(4).
 382. Leung U, Gönen M, Allen PJ, Kingham TP, DeMatteo RP, Jarnagin WR, et al. Colorectal cancer liver metastases and concurrent extrahepatic disease treated with resection. *Ann Surg.* 2017;265(1).
 383. Carpizo DR, D'Angelica M. Liver resection for metastatic colorectal cancer in the presence of extrahepatic disease. Vol. 10, *The Lancet Oncology.* 2009.
 384. Hasselgren K, Isaksson B, Ardnor B, Lindell G, Rizell M, Strömberg C, et al.

- Liver resection is beneficial for patients with colorectal liver metastases and extrahepatic disease. *Ann Transl Med.* 2020;8(4).
385. Maroulis I, Karavias DD, Karavias D. General principles of hepatectomy in colorectal liver metastases. *Tech Coloproctol.* 2011;15 Suppl 1.
 386. Lang H. Liver resection is beneficial for patients with colorectal liver metastases and extrahepatic disease. *Ann Transl Med.* 2020;8(18).
 387. Polivka J, Windrichova J, Pesta M, Houfkova K, Rezackova H, Macanova T, et al. The level of preoperative plasma kras mutations and cea predict survival of patients undergoing surgery for colorectal cancer liver metastases. *Cancers (Basel).* 2020;12(9).
 388. Weksler B. Commentary: Preoperative carcinoembryonic antigen levels matter in patients with colorectal metastases. Vol. 157, *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery.* 2019.
 389. 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(2).
 390. Ishizuka D, Shirai Y, Sakai Y, Hatakeyama K. Colorectal carcinoma liver metastases: Clinical significance of preoperative measurement of serum carcinoembryonic antigen and carbohydrate antigen 19-9 levels. *Int J Colorectal Dis.* 2001;16(1).
 391. Hill CRS, Chagpar RB, Callender GG, Brown RE, Gilbert JE, Martin RCG, et al. Recurrence following hepatectomy for metastatic colorectal cancer: Development of a model that predicts patterns of recurrence and survival. *Ann Surg Oncol.* 2012;19(1).
 392. Wang WS, Lin JK, Lin TC, Chiou TJ, Liu JH, Fan FS, et al. Carcinoembryonic antigen in monitoring of response to systemic chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis.* 2001;16(2).
 393. Linardou H, Briasoulis E, Dahabreh IJ, Mountzios G, Papadimitriou C, Papadopoulos S, et al. All about KRAS for clinical oncology practice: Gene profile, clinical implications and laboratory recommendations for somatic mutational testing in colorectal cancer. Vol. 37, *Cancer Treatment Reviews.* 2011.
 394. Passiglia F, Bronte G, Bazan V, Galvano A, Vincenzi B, Russo A. Can KRAS and BRAF mutations limit the benefit of liver resection in metastatic colorectal cancer patients? A systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2016;99:150–7.

395. Allegra CJ, Jessup JM, Somerfield MR, Hamilton SR, Hammond EH, Hayes DF, et al. American society of clinical oncology provisional clinical opinion: Testing for KRAS gene mutations in patients with metastatic colorectal carcinoma to predict response to anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody therapy. Vol. 27, *Journal of Clinical Oncology*. 2009.
396. Douillard J-Y, Oliner KS, Siena S, Tabernero J, Burkes R, Barugel M, et al. Panitumumab–FOLFOX4 Treatment and RAS Mutations in Colorectal Cancer. *N Engl J Med*. 2013;369(11).
397. Stremitzer S, Stift J, Gruenberger B, Tamandl D, Aschacher T, Wolf B, et al. KRAS status and outcome of liver resection after neoadjuvant chemotherapy including bevacizumab. *Br J Surg*. 2012;99(11).
398. Vauthey JN, Zimmitti G, Kopetz SE, Shindoh J, Chen SS, Andreou A, et al. RAS mutation status predicts survival and patterns of recurrence in patients undergoing hepatectomy for colorectal liver metastases. *Ann Surg*. 2013;258(4):619–26.
399. Nash GM, Gimbel M, Shia J, Nathanson DR, Ndubuisi MI, Zeng ZS, et al. KRAS mutation correlates with accelerated metastatic progression in patients with colorectal liver metastases. *Ann Surg Oncol*. 2010;17(2):572–8.
400. Karagkounis G, Torbenson MS, Daniel HD, Azad NS, Diaz LA, Donehower RC, et al. Incidence and prognostic impact of KRAS and BRAF mutation in patients undergoing liver surgery for colorectal metastases. *Cancer*. 2013;119(23).
401. Rose JS, Serna DS, Martin LK, Li X, Weatherby LM, Abdel-Misih S, et al. Influence of KRAS mutation status in metachronous and synchronous metastatic colorectal adenocarcinoma. *Cancer*. 2012;118(24).
402. Schirripa M, Bergamo F, Cremolini C, Casagrande M, Lonardi S, Aprile G, et al. BRAF and RAS mutations as prognostic factors in metastatic colorectal cancer patients undergoing liver resection. *Br J Cancer*. 2015;112(12).
403. Kemeny NE, Chou JF, Capanu M, Gewirtz AN, Cercek A, Kingham TP, et al. KRAS mutation influences recurrence patterns in patients undergoing hepatic resection of colorectal metastases. *Cancer*. 2014;120(24).
404. Brudvik KW, Jones RP, Giuliante F, Shindoh J, Passot G, Chung MH, et al. RAS Mutation Clinical Risk Score to Predict Survival after Resection of Colorectal Liver Metastases. *Ann Surg*. 2019;269(1).
405. Acheson AG, Brookes MJ, Spahn DR. Effects of allogeneic red blood cell transfusions on clinical outcomes in patients undergoing colorectal cancer surgery: A systematic review and meta-analysis. *Ann Surg*. 2012;256(2).
406. Margonis GA, Kim Y, Samaha M, Buettner S, Sasaki K, Gani F, et al. Blood loss

- and outcomes after resection of colorectal liver metastases. *J Surg Res.* 2016;202(2).
407. Jarnagin WR, Gonen M, Fong Y, DeMatteo RP, Ben-Porat L, Little S, et al. Improvement in perioperative outcome after hepatic resection: Analysis of 1,803 consecutive cases over the past decade. In: *Annals of Surgery.* 2002.
 408. Hanazaki K, Kajikawa S, Koide N, Adachi W, Amano J. Prognostic Factors After Hepatic Resection for Hepatocellular Carcinoma With Hepatitis C Viral Infection: Univariate and Multivariate Analysis. *Am J Gastroenterol.* 2001;96(4).
 409. MASATSUNE S, KIMURA K, KASHIWAGI S, EN W, OKAZAKI Y, MAEDA K, et al. Impact of intraoperative blood loss and blood transfusion on the prognosis of colorectal liver metastasis following curative resection. *Anticancer Res.* 2021;41(11).
 410. Long B, Xiao ZN, Shang LH, Pan BY, Chai J. Impact of perioperative transfusion in patients undergoing resection of colorectal cancer liver metastases: A population-based study. *World J Clin Cases.* 2019;7(10).
 411. Lyu X, Qiao W, Li D, Leng Y. Impact of perioperative blood transfusion on clinical outcomes in patients with colorectal liver metastasis after hepatectomy: A meta-analysis. Vol. 8, *Oncotarget.* 2017. p. 41740–8.
 412. Cannon RM, Brown RE, St. Hill CR, Dunki-Jacobs E, Li RCGM, Mcmasters KM, et al. Negative effects of transfused blood components after hepatectomy for metastatic colorectal cancer. *Am Surg.* 2013;79(1).
 413. Margonis GA, Amini N, Sasaki K, Kim Y, Merath K, Buettner S, et al. Perioperative Hyperglycemia and Postoperative Outcomes in Patients Undergoing Resection of Colorectal Liver Metastases. *J Gastrointest Surg.* 2017;
 414. Miki C, Ojima E, Inoue Y, Mohri Y, Kusunoki M. Perioperative allogeneic blood transfusion, the related cytokine response and long-term survival after potentially curative resection of colorectal cancer. *Clin Oncol.* 2006;18(1).
 415. Cue JI, Peyton JC, Malangoni MA. Does blood transfusion or hemorrhagic shock induce immunosuppression? *J Trauma - Inj Infect Crit Care.* 1992;32(5).
 416. Younes RN, Rogatko A, Brennan MF. The influence of intraoperative hypotension and perioperative blood transfusion on disease-free survival in patients with complete resection of colorectal liver metastases. *Ann Surg.* 1991;214(2).
 417. Broering DC, Hillert C, Krupski G, Fischer L, Mueller L, Achilles EG, et al. Portal vein embolization vs. portal vein ligation for induction of hypertrophy of the future liver remnant. *J Gastrointest Surg.* 2002;6(6).

418. Tanaka K, Shimada H, Matsumoto C, Matsuo K, Takeda K, Nagano Y, et al. Impact of the degree of liver resection on survival for patients with multiple liver metastases from colorectal cancer. *World J Surg.* 2008;32(9).
419. Hemming AW, Reed AI, Howard RJ, Fujita S, Hochwald SN, Caridi JG, et al. Preoperative Portal Vein Embolization for Extended Hepatectomy. *Ann Surg.* 2003;237(5).
420. Doerr R, Castillo M, Evans P, Paolini N, Goldrosen M, Cohen SA. Partial Hepatectomy Augments the Liver's Antitumor Response. *Arch Surg.* 1989;124(2).
421. Inoue Y, Hayashi M, Komeda K, Masubuchi S, Yamamoto M, Yamana H, et al. Resection Margin with Anatomic or Nonanatomic Hepatectomy for Liver Metastasis from Colorectal Cancer. *J Gastrointest Surg.* 2012;16(6).
422. She WH, Cheung TT, Ma KW, Tsang SHY, Dai WC, Chan ACY, et al. Anatomical Versus Nonanatomical Resection for Colorectal Liver Metastasis. *World J Surg.* 2020;44(8):2743–51.
423. Tang H, Li B, Zhang H, Dong J, Lu W. Comparison of Anatomical and Nonanatomical Hepatectomy for Colorectal Liver Metastasis: A Meta-Analysis of 5207 Patients. *Sci Rep.* 2016;6.
424. Wang J, Margonis GA, Amini N, Andreatos N, Yuan C, Damaskos C, et al. The Prognostic Value of Varying Definitions of Positive Resection Margin in Patients with Colorectal Cancer Liver Metastases. *J Gastrointest Surg.* 2018;22(8).
425. Viganò L, Procopio F, Cimino MM, Donadon M, Gatti A, Costa G, et al. Is Tumor Detachment from Vascular Structures Equivalent to R0 Resection in Surgery for Colorectal Liver Metastases? An Observational Cohort. *Ann Surg Oncol.* 2016;23(4).
426. Dhir M, Lyden ER, Wang A, Smith LM, Ullrich F, Are C. Influence of margins on overall survival after hepatic resection for colorectal metastasis: A meta-analysis. *Ann Surg.* 2011;254(2).
427. Kokudo N, Miki Y, Sugai S, Yanagisawa A, Kato Y, Sakamoto Y, et al. Genetic and histological assessment of surgical margins in resected liver metastases from colorectal carcinoma: Minimum surgical margins for successful resection. *Arch Surg.* 2002;137(7).
428. Laurent C, Adam JP, Denost Q, Smith D, Saric J, Chiche L. Significance of R1 Resection for Advanced Colorectal Liver Metastases in the Era of Modern Effective Chemotherapy. *World J Surg.* 2016;40(5).
429. Xu D, Wang HW, Yan XL, Li J, Wang K, Xing BC. Sub-millimeter surgical margin is acceptable in patients with good tumor biology after liver resection for

- colorectal liver metastases. *Eur J Surg Oncol*. 2019;45(9).
430. Andreou A, Aloia TA, Brouquet A, Dickson P V., Zimmitti G, Maru DM, et al. Margin status remains an important determinant of survival after surgical resection of colorectal liver metastases in the era of modern chemotherapy. In: *Annals of Surgery*. 2013.
 431. Tanaka K, Nojiri K, Kumamoto T, Takeda K, Endo I. R1 resection for aggressive or advanced colorectal liver metastases is justified in combination with effective prehepatectomy chemotherapy. *Eur J Surg Oncol*. 2011;37(4).
 432. Ayez N, Lalmahomed ZS, Eggermont AMM, Ijzermans JNM, De Jonge J, Van Montfort K, et al. Outcome of microscopic incomplete resection (R1) of colorectal liver metastases in the era of neoadjuvant chemotherapy. Vol. 19, *Annals of Surgical Oncology*. 2012.
 433. Kianmanesh R, Ogata S, Paradis V, Sauvanet A, Belghiti J. Heat-Zone Effect after Surface Application of Dissecting Sealer on the “In Situ Margin” after Tumorectomy for Liver Tumors. *J Am Coll Surg*. 2008;206(6).
 434. Mynster T, Christensen IJ, Moesgaard F, Nielsen HJ. Effects of the combination of blood transfusion and postoperative infectious complications on prognosis after surgery for colorectal cancer. *Br J Surg*. 2000;87(11).
 435. Hirai T, Yamashita Y, Mukaida H, Kuwahara M, Inoue H, Toge T. Poor prognosis in esophageal cancer patients with postoperative complications. *Surg Today*. 1998;28(6).
 436. Howard TJ, Krug JE, Yu J, Zyromski NJ, Schmidt CM, Jacobson LE, et al. A Margin-Negative R0 Resection Accomplished With Minimal Postoperative Complications Is the Surgeon’s Contribution to Long-Term Survival in Pancreatic Cancer. *J Gastrointest Surg*. 2006;10(10).
 437. Panis Y, Ribeiro J, Chrétien Y, Nordlinger B. Dormant liver metastases: an experimental study. *Br J Surg*. 1992;79(3):221–3.
 438. Snyder RA, Hao S, Irish W, Zervos EE, Tuttle-Newhall JE, Parikh AA. Thirty-Day Morbidity after Simultaneous Resection of Colorectal Cancer and Colorectal Liver Metastasis: American College of Surgeons NSQIP Analysis. In: *Journal of the American College of Surgeons*. 2020.
 439. Lioni S, Reggiani Bonetti L, Bettelli S, Spallanzani A, Gelsomino F, Barresi V. Histopathological variables in liver metastases of patients with stage IV colorectal cancer: potential prognostic relevance of poorly differentiated clusters. *Hum Pathol*. 2018;78.
 440. Zarour LR, Anand S, Billingsley KG, Bisson WH, Cercek A, Clarke MF, et al. Colorectal Cancer Liver Metastasis: Evolving Paradigms and Future Directions.

- Cmgh. 2017;3(2):163–73.
441. Lee AJ, Loyer EM, Kang HC, Aloia TA, Tzeng CWD, Vauthey JN, et al. Intrahepatic Recurrence Patterns Predict Survival After Resection of Colorectal Liver Metastases. *Ann Surg Oncol*. 2019;26(1):275–81.
 442. Viganò L, Capussotti L, Lapointe R, Barroso E, Hubert C, Giuliani F, et al. Early recurrence after liver resection for colorectal metastases: Risk factors, prognosis, and treatment. A LiverMetSurvey-based study of 6,025 patients. *Ann Surg Oncol*. 2014;21(4).
 443. Adam R, Pascal G, Azoulay D, Tanaka K, Castaing D, Bismuth H, et al. Liver Resection for Colorectal Metastases: The Third Hepatectomy. In: *Annals of Surgery*. 2003.
 444. Pessaux P, Lermite E, Brehant O, Tuech JJ, Lorimier G, Amaud JP. Repeat hepatectomy for recurrent colorectal liver metastases. *J Surg Oncol*. 2006;93(1).
 445. Okuno M, Goumard C, Kopetz S, Vega EA, Joechle K, Mizuno T, et al. RAS Mutation is Associated with Unsalvageable Recurrence Following Hepatectomy for Colorectal Cancer Liver Metastases. *Ann Surg Oncol*. 2018;25(8):2457–66.
 446. Hellingman T, Kuiper BI, Buffart LM, Meijerink MR, Versteeg KS, Swijnenburg RJ, et al. Survival Benefit of Repeat Local Treatment in Patients Suffering From Early Recurrence of Colorectal Cancer Liver Metastases. *Clin Colorectal Cancer*. 2021;20(4).
 447. Imai K, Allard M-A, Benitez CC, Vibert E, Sa Cunha A, Cherqui D, et al. Early Recurrence After Hepatectomy for Colorectal Liver Metastases: What Optimal Definition and What Predictive Factors? *Oncologist*. 2016;21(7).
 448. Malik HZ, Gomez D, Wong V, Al-Mukthar A, Toogood GJ, Lodge JPA, et al. Predictors of early disease recurrence following hepatic resection for colorectal cancer metastasis. *Eur J Surg Oncol*. 2007;33(8).
 449. Kaibori M, Iwamoto Y, Ishizaki M, Matsui K, Yoshioka K, Asano H, et al. Predictors and outcome of early recurrence after resection of hepatic metastases from colorectal cancer. *Langenbeck's Arch Surg*. 2012;397(3).
 450. Chen Y, Chang W, Ren L, Chen J, Tang W, Liu T, et al. Comprehensive Evaluation of Relapse Risk (CERR) Score for Colorectal Liver Metastases: Development and Validation. *Oncologist*. 2020;25(7).
 451. Angelsen JH, Viste A, Løes IM, Eide GE, Hoem D, Sorbye H, et al. Predictive factors for time to recurrence, treatment and post-recurrence survival in patients with initially resected colorectal liver metastases. *World J Surg Oncol*. 2015;13(1).
 452. Schadde E, Grunhagen DJ, Verhoef C, Krzywon L, Metrakos P. Limitations in

resectability of colorectal liver metastases 2020 – A systematic approach for clinicians and patients. *Semin Cancer Biol.* 2021;71(August):10–20.