

UNIVERSIDAD DE SALAMANCA
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA



TESIS DOCTORAL

*“ESTUDIO DE LAS METÁSTASIS HEPÁTICAS DE
CÁNCER COLORRECTAL CON RESCATE
QUIRÚRGICO EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL.
IDENTIFICACIÓN DE MARCADORES BIOLÓGICOS
PRONÓSTICOS”*

VICENTE MANUEL BORREGO ESTELLA

Salamanca, 2009

*A mis padres, Pura y Vicente,
y a mi hermano Fernando,
por el cariño recibido durante toda mi vida*

Quiero hacer una mención especial y una manifestación de agradecimiento a tod@s los compañer@s, tanto médicos como resto de personal sanitario y no sanitario, que han colaborado en la cirugía y el cuidado postoperatorio de los pacientes con metástasis hepáticas de los Servicios de Cirugía General y del Aparato Digestivo del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza y del Hospital Clínico Universitario de Salamanca, y muy especialmente a sus Jefes de Servicio, el Dr. D. Jesús María Esarte Muniaín y el Dr. D. Alberto Gómez Alonso, por su infinita comprensión, continuo aliento, inestimable ayuda y por poner a mi entera disposición todos los medios que han hecho posible la realización de esta Tesis Doctoral.

Al Dr. D. Gregorio García Julián, Jefe de Servicio y a todo el personal del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza, por su enorme colaboración.

Al Dr. D. Alejandro Serrablo Requejo, Dr. D. Francisco Javier García Criado y Dr. D. Carlos Hörndler Argarate, directores de esta Tesis Doctoral, por su constante apoyo, por su ilusionada entrega y por ser todos ellos, fuente de motivación para todas las personas que les rodean. Tanto al Dr. Serrablo Requejo como al Dr. García Criado se les reconoce como extraordinarios cirujanos y brillantes profesores, de igual modo que al Dr. Hörndler Argarate se le reconoce como magnífico anatomopatólogo, pero quizás sólo algunos tenemos la suerte de conocer su mejor faceta, la de sus personas.

Quiero también manifestar mi más profundo agradecimiento a mi amigo Sef, a mis compañer@s de residencia y a otros grandes médicos con los que tengo la enorme suerte de poder estar durante mi residencia y que son fuente continua de inspiración en mi formación, no sólo por su brillante ejemplo y altísimo nivel profesional, sino sobre todo, por su humanidad y dedicación profesional, Dra. Dña. María Victoria Duque Mallén, Dr. D. Miguel Ángel Dobón Rascón, Dr. D. Andrés Monzón Abad, Dr. D. Joaquín Bernal Jaulín, Dr. D. Santiago Duato Jané, Dr. D. Rafael Cerdán Pascual, Dr. D. José Manuel Gavín Bercero, Dr. D. Alberto Pons Bosque y Dr. D. Alberto Bavai Fernández-Sanguino, cirujan@s tod@s ell@s, del Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza.

Al Dr. D. Jesús Gracia Romero, cirujano infantil del Servicio de Cirugía Pediátrica y a los doctores, Dr. D. José Andrés García-Martín Palacios, Dr. D. Pascual Ibáñez Miralles, Dr. D. Pablo García Fabián, Dr. D. José María Miguelena Bobadilla y Dr. D. Antonio Martínez Germán, cirujanos generales del Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza, por intentar no sólo moldearme como cirujano, sino lo que es aún más importante, intentar hacerme ser mejor persona cada día.

Al Dr. D. Alfredo Escartín Arias, cirujano general, por su generosidad a la hora de aplicar su enorme habilidad con las matemáticas en la orientación, comprensión y aplicabilidad clínica de los resultados estadísticos de esta Tesis Doctoral.

A mis amig@s Pablo, Eduardo, Álvaro, Carlos, Cristian, Roberto, María, Elena, Silvia, Cristina, María José, Iria, Patricia, María Gracia, Beatriz, Marina, Ana y a tod@s a los que os hago una terrible injusticia no citando vuestros nombres en estas líneas, tener claro también vosotr@s, que os doy las gracias con especial cariño y admiración, por vuestro apoyo e incondicional confianza.

A tod@s l@s pacientes del Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza, l@s que lo fueron y l@s que lo son, por su increíble paciencia para conmigo y por ser tod@s ell@s finalmente, el motivo de la existencia de esta Tesis Doctoral.

ÍNDICE

ÍNDICE	1
ABREVIATURAS	8
CAPÍTULO I.- INTRODUCCIÓN	12
I.1.- PRÁCTICA CLÍNICA EN EL MANEJO DEL CÁNCER COLORRECTAL	16
I.1.1.- INTRODUCCIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA	16
I.1.2.- POLIPECTOMÍA	20
I.1.3.- VÍA DE ABORDAJE EN CIRUGÍA ELECTIVA DE COLON	21
I.1.4.- CIRUGÍA URGENTE DE CÁNCER DE COLON	22
I.1.5.- QUIMIOTERAPIA EN EL CÁNCER DE COLON	23
I.1.5.1.- Estadios 0 y I	23
I.1.5.2.- Estadio II	23
I.1.5.3.- Estadio III	24
I.1.5.4.- Estadio IV (Enfermedad hepática resecable)	24
I.1.5.5.- Estadio IV (Enfermedad irresecable)	27
I.1.6.- CIRUGÍA DE RECTO	30
I.1.7.- QUIMIOTERAPIA Y RADIOTERAPIA EN EL CÁNCER DE RECTO	31
I.1.7.1.- Estadio I	31
I.1.7.2.- Estadios II-III	31
I.1.7.3.- Estadio IV	33
I.1.8.- VIGILANCIA POSTOPERATORIA EN EL CÁNCER DE COLON Y RECTO NO METASTÁSICO RESECADO CON FINALIDAD RADICAL	34
I.1.9.- RESECCIÓN DE METÁSTASIS HEPÁTICAS DE CARCINOMA COLORRECTAL	35
I.1.9.1.- Estadificación del enfermo con metástasis hepáticas	35
I.1.9.2.- Actuación ante el enfermo con metástasis hepáticas de cáncer colorrectal	36
I.1.9.2.1.- Metástasis hepáticas sincrónicas	36
I.1.9.2.2.- Metástasis hepáticas metacrónicas	36

I.2.- METÁSTASIS HEPÁTICAS	37
I.2.1.- CONCEPTO Y PREVALENCIA	37
I.2.1.1.- Metástasis hepáticas sincrónicas	38
I.2.1.2.- Metástasis hepáticas metacrónicas	39
I.2.2.- CLASIFICACIÓN	40
I.2.3.- EVALUACIÓN PREOPERATORIA	41
I.2.3.1.- Estudio del paciente con patología hepática	42
I.2.3.1.1.- Estudio inicial de la función hepática	42
I.2.3.1.2.- Marcadores tumorales	44
I.2.3.1.3.- Valoración de la reserva funcional hepática	46
I.2.3.2.- Estudio del paciente con lesión hepática ocupante de espacio	47
I.2.3.2.1.- Estadificación hepática	47
I.2.3.2.2.- Importancia de las técnicas de imagen en el diagnóstico de la patología hepática	48
I.2.3.2.2.1.- <i>Tomografía computerizada helicoidal</i>	49
I.2.3.2.2.2.- <i>Resonancia magnética nuclear</i>	51
I.2.3.2.2.3.- <i>Ecografía preoperatoria</i>	51
I.2.3.2.2.4.- <i>Tomografía por emisión de positrones</i>	52
I.2.3.2.3.- Situaciones clínicas del paciente con nódulo hepático	54
I.2.3.2.4.- Neoplasia primaria conocida	55
I.2.3.2.4.1.- <i>Estudio ecográfico</i>	55
I.2.3.2.4.2.- <i>Estudio con TC</i>	56
I.2.4.- INDICACIONES QUIRÚRGICAS	57
I.2.5.- FACTORES PRONÓSTICOS	60
I.2.5.1.- p53	79
I.2.5.2.- Ki-67	87
I.2.5.3.- Queratinas 7 y 20	88
I.2.5.4.- Marcadores de superficie de las stem cells CD133, CD44, CD166	89
I.2.5.5.- Inestabilidad de microsátélites	93
I.2.5.6.- Pérdida de la heterocigosidad del cromosoma 18	94
I.2.5.7.- Estudio del número de copias del gen EGFR	95
I.2.6.- TÉCNICAS DE RESECCIÓN HEPÁTICA	97
I.2.6.1.- Anatomía quirúrgica del hígado. Fundamentos de las resecciones hepáticas. Descripción de la segmentación hepática. Terminología de Brisbane	97
I.2.6.2.- Elección del tipo de resección	100

I.2.7.- RESECCIONES REGLADAS	101
I.2.7.1.- Hepatectomía o hemihepatectomía	101
I.2.7.2.- Hepatectomía ampliada (triseccionectomía)	101
I.2.7.3.- Seccionectomía anterior derecha (o sectorectomía anterior derecha)	102
I.2.7.4.- Seccionectomía posterior derecha (o sectorectomía posterior derecha)	102
I.2.7.5.- Seccionectomía medial izquierda	102
I.2.7.6.- Seccionectomía lateral izquierda	102
I.2.7.7.- Sectorectomía medial izquierda	102
I.2.7.8.- Sectorectomía lateral izquierda	102
I.2.7.9.- Segmentectomías	102
I.2.7.10.- Bisegmentectomías	102
I.2.7.10.1.- Bisegmentectomía 2-3 (seccionectomía lateral izquierda)	103
I.2.7.10.2.- Bisegmentectomía 6-7 (sectorectomía posterior derecha)	103
I.2.7.10.3.- Bisegmentectomía 5-8	103
I.2.8.- HEPATECTOMÍAS LIMITADAS	104
I.2.8.1.- Descripción de las técnicas de oclusión y control vascular	106
I.2.8.1.1.- Oclusión del pedículo hepático (Maniobra de Pringle)	106
I.2.8.1.2.- Oclusión selectiva hiliar y suprahiliar	107
I.2.8.1.2.1.- <i>Abordaje biliar o intraglissoniano</i>	107
I.2.8.1.2.2.- <i>Extraglissoniano o suprahiliar</i>	107
I.2.8.1.3.- Oclusión vascular intraparenquimatosa con balón intraportal	108
I.2.8.1.4.- Exclusión vascular total	109
I.2.8.1.5.- Exclusión vascular total con refrigeración	109
I.2.8.1.6.- Exclusión vascular con preservación del flujo de la cava	110
I.2.8.1.7.- Control vascular aferente-eferente	111
I.2.8.1.8.- Control vascular sin interferencia aferente-ni eferente	112
I.2.8.1.9.- Control vascular aferente-no eferente	112
I.2.8.2.- Elección de la incisión	114
I.2.8.3.- Resección simultánea o aplazada	114
I.2.8.4.- Ecografía intraoperatoria	116
I.2.9.- TRATAMIENTO COMPLEMENTARIO A LA RESECCIÓN	117
I.2.10.- TRATAMIENTO NO RESECTIVO	120
I.2.10.1.- Métodos de destrucción local	120
I.2.10.1.1.- Radiofrecuencia (RF)	121
I.2.10.1.2.- Crioterapia	122
I.2.10.1.3.- Otros métodos	122
I.2.10.2.- Quimioterapia	123
I.2.11.- SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES RESECADOS	127

CAPÍTULO II.- OBJETIVOS	130
II.1.- OBJETIVOS	131
II.2.- GRADO DE INNOVACIÓN PREVISTO	133
CAPÍTULO III.- MATERIAL Y MÉTODOS	135
III.1.- MATERIAL	136
III.1.1.- Población de estudio	136
III.1.2.- Ámbito geográfico	136
III.1.3.- Duración del estudio	137
III.1.4.- Material humano	137
III.1.5.- Recogida de Datos	137
III.2.- METODOLOGÍA	138
III.2.1.- METODOLOGÍA CLÍNICA	138
III.2.2.- METODOLOGÍA ESTADÍSTICA	138
III.2.2.1.- Parámetros analizados. Codificación de datos	138
III.2.2.2.- Protocolo estadístico	139
III.2.2.2.1.- Datos de filiación del paciente	140
III.2.2.2.2.- Datos del cáncer colorrectal inicial	140
III.2.2.2.3.- Quimioterapia postcolectomía	140
III.2.2.2.4.- Quimioterápicos	140
III.2.2.2.5.- Resultados	141
III.2.2.2.6.- Datos de las metástasis hepáticas	141
III.2.2.2.7.- Estudio radiológico tumoral	141
III.2.2.2.8.- Datos de la resección hepática	142
III.2.2.2.9.- Tratamiento local adicional	143
III.2.2.2.10.- Datos clínicos de afectación extrahepática	143
III.2.2.2.11.- Datos del seguimiento postoperatorio	144
III.2.2.2.12.- Datos histológicos de la enfermedad hepática	145
III.2.2.2.13.- Datos del análisis inmunohistoquímico	146
III.2.2.3.- Programa estadístico	162
III.2.2.4.- Estudio estadístico	163
III.2.2.4.1.- ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA	163
III.2.2.4.1.1.- Variables cuantitativas	163
III.2.2.4.1.2.- Variables cualitativas	163
III.2.2.4.2.- ESTADÍSTICA INFERENCIAL	164
III.2.2.4.2.1.- TÉCNICAS UNIVARIANTES	164
III.2.2.4.2.1.1.- Variables cuantitativas	164
III.2.2.4.2.1.1.1.- Test paramétricos	164
III.2.2.4.2.1.1.2.- Test no paramétricos	164
III.2.2.4.2.1.2.- Variables cualitativas	165
III.2.2.4.2.2.- TÉCNICAS MULTIVARIANTES	165
III.2.2.4.3.- CURVAS DE SUPERVIVENCIA O DE KAPLAN-MEIER	166

III.2.3.- METODOLOGÍA INFORMÁTICA	168
III.2.3.1.- Hardware	168
III.2.3.2.- Software	168
III.2.3.2.1.- Texto	168
III.2.3.2.2.- Estadística	168
III.2.3.2.3.- Gráficos	168
CAPÍTULO IV.- RESULTADOS	169
IV.1.- ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA	170
IV.2.- CURVAS DE SUPERVIVENCIA O DE KAPLAN-MEIER	175
IV.3.- ANÁLISIS UNIVARIANTE	178
IV.4.- ANÁLISIS MULTIVARIANTE	182
IV.5.- ESTADÍSTICA INFERENCIAL	183
CAPÍTULO V.- DISCUSIÓN	186
V.1.- SOBRE EL MATERIAL	187
V.2.- SOBRE EL MÉTODO EMPLEADO	191
V.2.1.- METODOLOGÍA CLÍNICA EMPLEADA	191
V.2.2.- METODOLOGÍA ESTADÍSTICA EMPLEADA	196
V.3.- SOBRE LOS RESULTADOS	198
V.3.1.- DATOS DE FILIACIÓN DEL PACIENTE	198
V.3.2.- DATOS DEL CÁNCER COLORRECTAL INICIAL	200
V.3.3.- DATOS DE LAS METÁSTASIS HEPÁTICAS	204
V.3.4.- DATOS DE LA RESECCIÓN HEPÁTICA	209
V.3.5.- DATOS DEL SEGUIMIENTO POSTOPERATORIO	215
V.3.6.- DATOS HISTOLÓGICOS DE LA ENFERMEDAD HEPÁTICA	224
V.3.7.- DATOS INMUNOHISTOQUÍMICOS DE LA ENFERMEDAD HEPÁTICA	235
CAPÍTULO VI.- CONCLUSIONES	241
CAPÍTULO VII.- BIBLIOGRAFÍA	245

CAPÍTULO VIII.- ANEXOS	275
ANEXO I.- NIVELES DE EVIDENCIA, FUERZA DE LAS RECOMENDACIONES Y GRADOS DE CONSENSO	276
ANEXO II.- ALGORITMOS	281
ALGORITMO 1.- Manejo de las lesiones preneoplásicas y neoplásicas	282
ALGORITMO 2.- Indicación quirúrgica del cáncer de colon	283
ALGORITMO 3.- Tratamiento complementario del cáncer de colon por estadios	284
ALGORITMO 4.- Indicación quirúrgica del cáncer de recto	285
ALGORITMO 5.- Tratamiento complementario del cáncer de recto	286
ALGORITMO 6.- Seguimiento de la enfermedad local reseca	287
ALGORITMO 7.- Metástasis hepáticas potencialmente reseca	288
ANEXO III.- FIGURAS Y TABLAS	289
FIGURA 1.- Proyección de las venas suprahepáticas. Planos de proyección del hígado en cuatro secciones	290
FIGURA 2.- Proyección de las venas suprahepáticas y bifurcación portal. División hepática en ocho segmentos	290
TABLA 1.- Clasificación TNM (UICC, 2002)	291
TABLA 2.- Terminología Brisbane 2000. Anatomía y resecciones hepáticas. División de primer orden	292
TABLAS 3.- Terminología Brisbane 2000. Anatomía y resecciones hepáticas. División de segundo orden	292
TABLAS 4.- Terminología Brisbane 2000. Anatomía y resecciones hepáticas. Addendum. División alternativa de segundo orden basada en la vena porta	293
TABLA 5.- Terminología Brisbane 2000. Anatomía y resecciones hepáticas. División de tercer orden	294
TABLA 6.- Terminología Brisbane 2000. Anatomía y resecciones hepáticas. Otras resecciones hepáticas "seccionales"	294
TABLA 7.- Criterios clínicos establecidos por consenso para el diagnóstico de individuos con HNPCC	295
ANEXO IV.- HOJA DE SEGUIMIENTO POSTOPERATORIO CÁNCER COLON Y RECTO	296
ANEXO V.- CLASIFICACIÓN DE LAS COMPLICACIONES POSTOPERATORIAS	306
TABLA 1.- Clasificación de las Complicaciones Quirúrgicas (Clasificación de Clavien y Dindon, 2009)	307
TABLA 2.- Ejemplos clínicos de los Grados de Complicación	308
ANEXO VI.- ANEXO FOTOGRÁFICO	309

ABREVIATURAS

5-FU	5-Fluorouracilo
°C	Grados centígrados
>	Mayor
≥	Mayor o igual
<	Menor
≤	Menor o igual
AF	Ácido folínico
AFP	Alfafetoproteína
AIT	Accidente Isquémico Transitorio
ALDH	Aldehido deshidrogenasa
ANOVA	Análisis de la varianza
A.P.	Anatomía Patológica
APC	Gen APC (<i>adenomatous polyposis coli</i>)
ASCO	American Society of Clinical Oncology
B	Coefficiente de regression
BSA	Suero de albumina bovina
cc/cm³	Centímetro cúbico
CCHH	Concentrados de hematíes/Unidades de transfusión de sangre
CCR/CRC	Cancer colorrectal
CCR-IC	Stem cells de iniciación tumoral en el CCR
CEA	Antígeno carcinoembrionario
CEA_{despegue}	CEA dobla su valor
CEUS	Contrast Enhanced Ultrasound
C_{is}	Carcinoma <i>in situ</i>
CK 7, 20	Citoqueratinas 7, 20
CLM	Metástasis colorrectales en el hígado
cm.	Centímetro
CNIO	Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas
Co-CSC	Cancer colorrectal stem cells
COX₂	Ciclooxigenasa 2
CPT	Capacitabina
CRLM	Metástasis hepáticas colorrectales
CSC	Cancer stem cell
DCC	Delected Carcinoma Colorectal
de	Desviación estandar
DFI	Interval Free Disease (Intervalo libre de enfermedad)
DFS	Survival Free Disease (Supervivencia libre de enfermedad)
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
DPC₄/Smad₄	Mothers against decapentaplegic homologue 4
DT	Tiempo de duplicación
ECA	Ensayo clínico aleatorizado
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group (<i>Performance Scale</i>)
ECOI	Ecografía intraoperatoria
EGFR/VGFR	Anticuerpos contra receptor epidérmico del factor de crecimiento vascular
ELE/PLE	Enfermo Libre de Enfermedad/Paciente Libre de Enfermedad
EpCAM	Epithelial cell adhesion molecule
ESA	Epithelial specific antigen
Estadio G	Grado de diferenciación celular tumoral
FA	Fase arterial
FDG-PET	Tomografía por emisión de positrones con fluorodesoxiglucosa

FISH	Fluorescencia de hibridización in situ
FOD	Fiebre origen desconocido
FP	Fase portal
FUDR	Fluordesoxiuridina
gl	Grados de libertad
GPSm	Inflammation based global prognostic score (elevación de PCR e hipoalbuminemia)
HAI	Quimioterapia arterial hepática
HBP	Hepatobiliopancreática
HCC	Hepatocarcinoma
HCl	Ácido Clorhídrico
HLA	Antígenos de histocompatibilidad
HNPCC	Cáncer colorrectal hereditario no polipósico
HSC	Miofibroblastos de proliferación cápsular positivos
IC	Intervalo de confianza
IHPBA	Asociación Internacional Hepatobiliopancreática
ILE	Intervalo Libre de Enfermedad
IOCEUS	Intraoperaty Contrast Enhanced Ultrasound
KHz	KiloHercios
LI Ki-67/MIB-1	Índice de proliferación Ki-67/MIB-1
LOE	Lesión ocupante de espacio
LV	Leucovorín
m²	Metro cuadrado
mcg.	Microgramos
mcl-1	Proteína antiapoptoica
MDV	Densidad microvascular
ME	Microscopio electrónico
MH	Metástasis hepáticas
MHCCR	Metástasis hepáticas de cancer colorrectal
MHz	MegaHercios
MIB-1	Ki-67
min	Mínutos
ml.	Mililitros
MLH/MSH/MSI	Inestabilidad de microsatélites
mm.	Milímetro
MMP	Metaloproteinasas de la matriz
MMR	Mismatch repair gen
MO	Microscopio óptico
MR	Margen de resección
MRI	Magnetic Resonance Imaging
MSKC	Memorial Sloan Kettering Cancer Center New York
n	Número de pacientes de una muestra
Nº	Número
NAFLD	Non alcoholic fatty liver disease o hígado graso no alcohólico
NCRNE	Metástasis hepáticas no colorrectales neuroendocrinas
NCRNNE	Metástasis hepáticas no colorrectales no neuroendocrinas
ng./ml.	Nanogramos por mililitro
NHC	Número de historia clínica
NOD/SCID	Nonobese diabetic/severe combined immunodeficient
NS	No Significativo
OPN	Fosfoproteína osteopontina

OR	Odds ratio
p	<i>p</i> valor (Log Rank Test)
PBS	Tampón fosfato salino
PBST	Tampón fosfato salino conteniendo 0.25% Triton
PCNA	Antígeno nuclear de la célula de proliferación
PCR	Reacción en cadena de la polimerasa
PCR-SSCP	Reacción en cadena de la polimerasa y de su polimorfismo
PET	Tomografía por emisión de positrones
PET-TC	Tomografía por emisión de positrones-Tomografía competerizada
PG	Prostaglandinas
Porto-TAC	Tomografía axial computarizada con portografía
PVE	Portal vein embolitation
QIH	Quimioterapia intraarterial hepática
QT	Quimioterapia
r	Coefficiente de correlación lineal
RF	Radiofrecuencia
RFL	Remanent function liver
RH	Resección hepática
RIA	Radioinmunoanálisis (<i>Radioimmunoassay</i>)
RM	Resonancia magnética
RNA	Ácido Ribonucleico
RR	Riesgo relativo
RT	Radioterapia
SMs	Márgenes quirúrgicos mínimos
SOS	Sinusoidal obstruction syndrome o síndrome de obstrucción sinusoidal
SPF	Fracción de la fase S de mitosis celular
ST	Supervivencia total o total survival
TAC	Tomografía axial computerizada
TACE	Transarterial Chemoembolitation
TC	Tomografía computerizada (helicoidal bi-trifásica)
TEM	Microcirugía endoscópica transanal
TLI	Índice de timidina
TMA	Tecnología MicroArray de Tejidos (<i>Tissue-Micro Arrays</i>)
TNM	Tamaño tumoral (<i>Tumor</i>), ganglios (<i>Nodes</i>), metástasis (<i>Metastases</i>)
TP	Timidina fosforilasa
Tp53	Tumor protein 53
TPA	Antígeno del polipéptido del tejido fino
TPMH	Tiempo de presentación de las metástasis hepáticas
TPS	Antígeno polipéptido específico del tejido fino
TS	Timidilato sintetasa
TTP	Tiempo de la progresión del tumor
U.I.	Unidades Internacionales
UFT	Uracilotegafur
UICC	Unión Internacional Contra el Cáncer
US	Ultrasound
VPN	Valor predictivo negativo
VPP	Valor predictivo positivo
µg.	Microgramos
X	Media

I. INTRODUCCIÓN

El hígado es un órgano de gran trascendencia que ocupa todo el hipocondrio derecho, manteniendo importantes relaciones anatómicas y funcionales.

Desempeña funciones metabólicas complejas que repercuten sobre todo el organismo. Entre otras, su capacidad para depurar y eliminar productos del catabolismo proteico, participa en la coagulación, en la función digestiva, inmunológica, etc.

El hígado enferma por procesos primarios del mismo (infecciones, inflamaciones, tumores y traumatismos) y de forma secundaria por afectación de microorganismos o células tumorales procedentes de otras regiones y que en su papel de filtro vascular es afectado por dichos procesos.

También participa clínicamente en afecciones sistémicas del resto de los órganos y sistemas como el corazón, riñón, endocrino, coagulación, nutrición, etc.

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

En los años 60 Woodington y Wauhg¹, cirujanos de la Clínica Mayo, publicaron los primeros resultados favorables del tratamiento quirúrgico de las metástasis hepáticas del cáncer colorrectal, enfermedad considerada hasta entonces como incurable. Desde entonces hasta la actualidad se han tratado miles de pacientes de estas características obteniéndose una supervivencia a los 5 años de la cirugía de un 30-40% y a los 10 años de un 20-25%².

La cirugía de las metástasis hepáticas del cáncer colorrectal ha pasado por tres fases muy similares a las de los ensayos clínicos de los nuevos fármacos. En los años 70, en una primera fase (similar a una Fase I de los ensayos en la que valora la toxicidad), se documentó una mortalidad para la resección de las metástasis hepáticas inferior al 10%³. En los años 80, en una segunda fase (similar a una Fase II de los ensayos en la que se mide la respuesta), varios autores demostraron que la resección mejoraba la supervivencia de los pacientes comparándola con la evolución natural de la enfermedad⁴⁻⁶. Por último, no se consideró ético realizar una tercera fase para comparar el nuevo tratamiento con un grupo control (como se realiza en la Fase III de los ensayos) debido a los buenos resultados demostrados con cirugía resectiva⁷.

En la actualidad, existe suficiente experiencia acumulada en estudios retrospectivos como para considerar la resección hepática como el tratamiento de elección para algunos pacientes con metástasis hepáticas de cáncer colorrectal, dado que en diferentes estudios necrópsicos de pacientes fallecidos por cancer colorrectal, comentan porcentajes de hasta un 30% en los que tan sólo las metástasis estaban presentes a nivel hepático como único sitio de diseminación tumoral⁸⁻¹⁰.

De modo que no ofrecer esta opción terapéutica, en los casos indicados, se puede considerar mala práctica (mala praxis) de la medicina.

Por tanto, los conceptos “clásicos” de inoperabilidad de las metástasis hepáticas del cáncer colorrectal (Ekberg et al¹¹, 1986) deben ser poco a poco reemplazados y sólo un equipo especialmente cualificado descartará la reseabilidad de las metástasis, decisión que no depende exclusivamente ni del número, ni del tamaño, ni de la localización bilateral de las lesiones.

Durante estos últimos años, hemos intentado evaluar los factores que afectan al pronóstico del tratamiento y los resultados terapéuticos para las metástasis hepáticas del cáncer colorrectal dado que creemos, deben ser investigados tomando los resultados terapéuticos de una serie amplia de pacientes, como la de nuestra Unidad Quirúrgica Oncológica.

Hay mucha bibliografía asociada a estudios retrospectivos pero son pocos los estudios que analicen todos estos objetivos en el contexto de un tumor primario, de una muestra amplia de pacientes y todo ello dentro de un hospital de tercer nivel como el Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza.

Desde nuestro punto de vista, es muy importante conocer la forma de presentación del tumor metastásico colorrectal en nuestro medio y si una serie de marcadores tumorales se asocian a un comportamiento específico.

Aunque los factores pronósticos del cáncer colorrectal se han estudiado, los factores asociados a las metástasis del hígado no se han investigado completamente, así, de entre los objetivos de esta Tesis Doctoral, está el de contribuir a clarificar las características histopatológicas del cáncer colorrectal con metástasis hepáticas.

Evaluaremos determinados marcadores inmunohistoquímicos (moleculares) en el contexto de un tumor colorrectal primario y las metástasis hepáticas resecadas y determinaremos su correlación, si la hay, con la supervivencia o/y recidiva en pacientes con metástasis hepáticas resecadas por cáncer colorrectal. Nos parece un camino verdaderamente interesante, a la vez que esperanzador, dado que el valor predictivo de tales marcadores después de la resección de las metástasis hepáticas es desconocido.

I.1.- PRÁCTICA CLÍNICA EN EL MANEJO DEL CÁNCER COLORRECTAL

I.1.1.- INTRODUCCIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA

Conocer el contexto en el que se presenta el tumor primario colorrectal en nuestro medio es muy importante, así como su manejo en la práctica clínica en la actualidad. Todo ello ayudará a entender mejor la forma de presentación del tumor metastásico de origen colorrectal y si una vía de carcinogénesis determinada o una serie de marcadores tumorales se asocian a un comportamiento específico, como se acaba de comentar.

El cáncer colorrectal es el tercero en frecuencia entre los hombres en países desarrollados (tras los tumores de pulmón y próstata), y el segundo entre las mujeres (tras el cáncer de mama), con aproximadamente un millón de nuevos casos al año en todo el mundo (550000 hombres y 470000 mujeres), representando alrededor del 14.6% y el 15.2%, respectivamente, de todos los tumores malignos diagnosticados².

En España, el cáncer colorrectal es la segunda neoplasia maligna más frecuentemente diagnosticada así como la segunda causa de muerte por neoplasia maligna. Se diagnostican unos 22000 casos anuales, lo que representa el 12.7% de los tumores del sexo masculino (12500 casos) y el 15% de los femeninos (9500 casos). La incidencia en nuestro país, se puede considerar alta en ambos sexos siendo, según los datos del Registro de Cáncer Nacional, la incidencia ajustada de cáncer de colon en el hombre de 22 y en la mujer de 19.8 nuevos casos por 100000 habitantes y año y la de recto es de 12.7 y 6.7 nuevos casos en el hombre y en la mujer, respectivamente, por 100000 habitantes y año (tasa ajustada mundial: 36.8 nuevos casos/100000 habitantes/año en hombres y 22.5 en mujeres) y su tendencia es a aumentar, con más celeridad en el sexo masculino^{2,12}.

En un contexto exclusivamente europeo, la incidencia en España se puede considerar media-baja. Según estas mismas fuentes, del total de casos de cáncer colorrectal, el cáncer de colon representa el 60% en los hombres y el 70% en las mujeres y el cáncer de recto, el 40% en los hombres y el 30% en las mujeres¹².

El promedio de edad de la incidencia de cáncer de colon es de 68 años en los hombres y de 70 años en las mujeres y el de recto es de 69 para los hombres y de 70 años para las mujeres². Los carcinomas colorrectales hereditarios no polipósicos (Síndrome de Lynch) en los que se presenta la inestabilidad de microsatélites, se asocia generalmente, a series de individuos más jóvenes¹³.

Se consideran tumores rectales aquellos cuyo extremo distal esté localizado a menos de 12 centímetros del anillo anal por endoscopia, excepto que el tumor se encuentre por encima de la reflexión peritoneal en el acto quirúrgico^{14,15}.

El cáncer de colon, cuando se presenta como enfermedad localizada en el intestino, tiene una elevada tasa de curación (50%) con el tratamiento quirúrgico radical. La recurrencia de la enfermedad después de la cirugía de resección radical constituye el problema más grave, siendo en la mayoría de los pacientes la causa de la muerte.

El pronóstico del cáncer de colon viene determinado principalmente por el grado de penetración tumoral en la pared del colon y por la afectación o no de los ganglios linfáticos regionales^{16, 17}, constituyendo estos dos factores la base de las clasificaciones de estadificación TNM¹³ (ver “ANEXO III”).

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

El cáncer de recto, cuando se presenta como enfermedad localizada, tiene también, una elevada tasa de curación (45%) con tratamiento quirúrgico radical. La mayor limitación de la radicalidad quirúrgica viene determinada por la presencia de la pelvis ósea que impide en muchas ocasiones obtener amplios márgenes quirúrgicos.

La recurrencia de la enfermedad, tanto a nivel local (por la dificultad de su situación anatómica que implica una mayor tasa de recidivas por afectación del extremo radial de resección) como a distancia, constituye el problema más grave, siendo en la mayoría de los pacientes la causa de muerte.

Hay grupos de población con una incidencia superior de cáncer colorrectal. Estos grupos de riesgo, incluyen a pacientes con condiciones hereditarias como la poliposis adenomatosa familiar, el cáncer colorrectal hereditario no asociado a poliposis y la colitis ulcerosa. Las situaciones anteriores representan el 5% de los tumores colorrectales.

Otras situaciones de riesgo para el desarrollo de cáncer colorrectal son los antecedentes personales de adenomas o cáncer colorrectal, historia familiar de primer grado de adenoma o cáncer colorrectal o una historia personal de cáncer de mama, ovario o endometrio, siendo éstos últimos, relacionados con el cancer colorrectal no polipósico, según lo descrito por los Criterios de Bethesda¹⁸ (incluyen Criterios de Amsterdam¹⁹) (ver “ANEXO III”). Se aconseja dirigir a estos pacientes a una Unidad de Consejo Genético específico.

El resumen diagnóstico tanto del cancer de colon como de recto, se expone a continuación (ver “ANEXO II”):

CÁNCER DE COLON

1. Historia clínica y exploración física.
2. Analítica general sanguínea (hemograma, coagulación, pruebas de función hepática y renal, proteínas totales y albúmina, CEA y CA 19-9).
3. Colonoscopia completa con biopsia (polipectomía).
4. TC toracoabdominal.
5. Enema opaco a criterio del cirujano.

CÁNCER DE RECTO

1. Historia clínica y exploración física.
2. Analítica general sanguínea (hemograma, coagulación, pruebas de función hepática y renal, proteínas totales y albúmina, CEA y CA 19-9).
3. Colonoscopia completa con biopsia (polipectomía).
4. TC toracoabdominopélvico.
5. Ecografía endorrectal (muy útil en los tumores de tercio inferior).
6. RM pélvica (obligatoria).

I.1.2.- POLIPECTOMÍA

La polipectomía endoscópica constituye el tratamiento de elección para los pacientes con adenomas colorrectales. Estudios de cohortes han demostrado que esta medida disminuye la incidencia de cáncer colorrectal, lo que la convierte en la mejor estrategia preventiva y es el motivo por el cual, el Comité de Tumores de nuestro hospital de acuerdo con los criterios actuales, la define como medida estándar^{19,20} (ver “ANEXO II”).

En la mayoría de casos (adenomas con displasia de grado bajo y alto), la polipectomía endoscópica es suficiente. No es necesario cirugía adicional, de igual modo, del pólipo con adenocarcinoma en la submucosa, excepto si es de alto grado (poco diferenciado) a este nivel. Cuando el estudio anatomopatológico demuestra la presencia de carcinoma invasivo (afectación vascular de la capa submucosa o más allá de esta capa o se halla a menos de 1 mm. del extremo de resección del pólipo), habitualmente es necesario efectuar una resección quirúrgica puesto que hasta un 20% de estos pacientes presentan extensión de la enfermedad más allá de los márgenes de resección (en planos más profundos o ganglios linfáticos regionales).

Aún así, si coexisten diversos factores de buen pronóstico (confirmación de que la polipectomía ha sido completa, margen de resección libre de enfermedad superior a 2 mm., carcinoma bien o moderadamente diferenciado y ausencia de invasión vascular o linfática), el tratamiento endoscópico puede considerarse suficiente y en nuestro hospital, se lo considera estándar^{19,20}.

I.1.3.- VÍA DE ABORDAJE EN CIRUGÍA ELECTIVA DE COLON

El tratamiento quirúrgico del cáncer de colon puede efectuarse mediante cirugía abierta o asistida por laparoscopia. Pese a que su introducción es más reciente, existe evidencia de que la cirugía laparoscópica se asocia a una disminución de la morbilidad postoperatoria, de los requerimientos analgésicos en el postoperatorio inmediato y de la duración de la estancia hospitalaria.

Además, hay un estudio prospectivo, controlado y aleatorizado en un centro¹³, en enfermos no metastásicos, que sugiere un mejor pronóstico en términos de supervivencia y recurrencia de los enfermos intervenidos mediante cirugía laparoscópica.

Aun así, la confirmación de esta opción quirúrgica como tratamiento de elección requiere la validación de los resultados por parte de los estudios multicéntricos actualmente en curso²¹.

Estos hechos indican que el abordaje laparoscópico es una alternativa válida para el tratamiento del cáncer de colon en grupos expertos^{22, 23}.

I.1.4.- CIRUGÍA URGENTE DE CÁNCER DE COLON

El carcinoma de colon y recto es la causa más frecuente de oclusión del intestino grueso. Un 15-20% de los tumores de colon se manifiestan de entrada de esta forma¹³. La oclusión neoplásica afecta más frecuentemente al colon izquierdo; los carcinomas de la flexura o ángulo esplénico presentan una incidencia de oclusión del 50%¹³ (ver “ANEXO II”).

La mayoría de pacientes con carcinoma oclusivo de intestino grueso son ancianos y la incidencia de oclusión parece aumentar con la edad¹³.

La perforación asociada al carcinoma de colon y recto es menos frecuente que la oclusión y ocurre con una incidencia del 2.6–6.5%. La perforación cecal por distensión debida a estenosis distal del colon ha sido descrita entre un 1.7% y un 18%, con un índice de mortalidad del 50%¹³.

Contrariamente a lo que sucede con el manejo de la patología urgente del colon izquierdo, que sigue siendo motivo de discusión, diferentes autores coinciden en que la hemicolectomía derecha o la colectomía derecha ampliada con anastomosis primaria es el tratamiento de elección en lesiones oclusivas y perforaciones del colon derecho o transversal²¹.

Por otro lado, hay diferentes alternativas para el tratamiento de la oclusión del colon izquierdo, como el tratamiento en tres tiempos, la intervención de Hartmann, la resección con lavado anterógrado peroperatorio y anastomosis primaria, la colectomía subtotal y la colocación de una prótesis expansible endoluminal²⁴⁻²⁸.

Hay muchos argumentos a favor de la cirugía en un sólo tiempo, pero esta no siempre es posible, ya sea por las características del paciente, ya sea por causas técnicas.

El emplazamiento de una endoprótesis que permita la preparación del colon una vez resuelto el cuadro oclusivo, aparece como una alternativa posible y adecuada que requiere la coordinación entre el digestólogo endoscopista o en su defecto, el radiólogo intervencionista y el cirujano.

Dado que no hay resultados concluyentes en el momento actual, las diferentes opciones se consideran adecuadas y será el cirujano con el apoyo del endoscopista o radiólogo intervencionista quien establecerá la técnica más apropiada según el paciente y la experiencia del equipo²¹.

I.1.5.- QUIMIOTERAPIA EN EL CÁNCER DE COLON

I.1.5.1.- Estadios 0 y I

En el seno de los diferentes grupos de trabajo y en el contexto de las guías clínicas consultadas, se define que el seguimiento sin quimioterapia adyuvante es el tratamiento estándar y que con la cirugía es suficiente²⁹⁻³² (ver “ANEXO II”).

I.1.5.2.- Estadio II (T_{3-4} , N_0 , M_0)

No se puede definir una estrategia estándar con claridad y se dejan diferentes alternativas como opciones de consenso tal y como se expone a continuación (ver “ANEXO II”).

Con quimioterapia adyuvante, los resultados de los ensayos clínicos realizados no son coincidentes puesto que mientras en algunos se han observado beneficios con respecto a supervivencia global y libre de enfermedad, en otros no se han confirmado²⁹. En nuestro hospital no hay ensayos en marcha. De todos modos, se cuenta con el apoyo indirecto de los beneficios documentados en pacientes en estadio III³¹.

La pauta más evaluada es la combinación de 5-FLUOROURACILO (5-FU) con ÁCIDO FOLÍNICO (AF). Algunos autores recomiendan hacer tratamiento adyuvante sólo en presencia de factores asociados a un peor pronóstico como adherencia o invasión de otros órganos, invasión vascular, invasión perineural, invasión linfática, T_4 , análisis de menos de 12 ganglios linfáticos, implantes mesentéricos resecaados, perforación u oclusión completa o casi completa y tumores de alto grado histológico G_3 (poco diferenciados)³³⁻³⁵; siendo muy dudoso su empleo en caso de CEA preoperatorio elevado, edad menor de 50 años y alteraciones moleculares (p53, alteraciones cromosómicas, etc.)²⁹.

Lo que sí parece estar claro, no obstante, es que debe iniciarse antes de las 8 semanas tras la cirugía, no se debe emplear tratamiento adyuvante en caso de ECOG ≥ 2 (sólo 0-1) y que de preferencia, se emplea XELODA en monoterapia²⁹.

En nuestro centro, con carácter asistencial se emplean FOLFOX-4 preferiblemente a LV + 5-FU o XELODA en monoterapia³⁶.

I.1.5.3.- Estadio III (*cualquier T, N_{1,2}, M₀*)

Es de consenso que se debe realizar cirugía reglada seguida de quimioterapia adyuvante en todos los casos (salvo contraindicación médica) debiéndose iniciar antes de las 8 semanas tras la cirugía y que no se debe emplear tratamiento adyuvante en caso de ECOG ≥ 2 (sólo 0-1).

En el grupo de trabajo de nuestro centro hospitalario, se define que la quimioterapia adyuvante con 5-FU + AF es el tratamiento estándar (ver “ANEXO II”). En ensayos clínicos controlados, se ha documentado con quimioterapia adyuvante una mejora en la supervivencia global^{29,30}.

Las pautas de 5-FU + AF han sido las más evaluadas³⁶⁻³⁸. Las pautas de 5-FU+AF de 6-8 meses de duración son, por lo menos, tan eficaces como tratamientos más largos con la combinación de 5-FU+LEVAMISOL (LV) y añadir AF a la combinación, no mejora los resultados^{29,39}.

En la actualidad, está en practica un ensayo PETACC-8 con una duración de 6 meses y que consiste en emplear FOLFOX-4 *vs* FOLFOX-4 + CETUXIMAB^{36,40}.

En nuestro centro, con carácter asistencial se emplean FOLFOX-4 o LV + 5-FU o XELODA en monoterapia en pacientes ancianos o frágiles³⁶.

Se puede considerar la administración de quimioterapia adyuvante sistémica con la combinación de 5-FU y OXALIPLATINO o IRINOTECAN \pm 5-FU + AF^{30,40}.

I.1.5.4.- Estadio IV (*M₁, enfermedad hepática resecable*)

La quimioterapia paliativa ha demostrado beneficio en supervivencia y calidad de vida sobre el tratamiento de soporte, sin embargo, no está indicada si ECOG ≥ 3 .

No se puede definir una estrategia estándar con claridad y se dejan diferentes alternativas como opciones de consenso como veremos a continuación, en forma de diferentes líneas de tratamiento (ver “ANEXO II”).

Se realiza cirugía reglada del tumor primario en caso de que las metástasis sean resecables (hepáticas, pulmonares, ováricas, etc.), reservando la cirugía paliativa en caso de irreseabilidad con clínica de oclusión o sangrado. En la adyuvancia de metástasis hepáticas o pulmonares resecaadas, el tratamiento QT adyuvante se basa en la aplicación de FOLFOX-6 modificado o XELOX de 4-6 meses (siempre y cuando no hayan recibido tratamiento QT previo)⁴⁰.

En pacientes candidatos a cirugía de rescate de metástasis hepáticas, se está empleando FOLFOX-6 modificado \pm CETUXIMAB^{40, 41}.

Sólo se dispone de un único ensayo aleatorizado (unicéntrico) que comparó la combinación de quimioterapia intraarterial hepática con FLUORODESOXIURIDINA (FURD) y quimioterapia sistémica con 5-FU y AF frente a quimioterapia sistémica exclusiva en pacientes con metástasis hepáticas después de la cirugía de resección de éstas⁴². En el ensayo se documentaron unos resultados favorables a la combinación con respecto a la supervivencia libre de enfermedad y global a los 2 años, pero no en el promedio de supervivencia. Con estos resultados y sin disponer de más estudios, se considera una opción establecida hacer exclusivamente seguimiento^{29, 30}.

Ahora bien, dado el riesgo de recurrencia que tienen estos enfermos sometidos a cirugía radical de las metástasis (superior en los estadios III), se puede considerar la administración de quimioterapia adyuvante sistémica con la combinación de 5-FU y OXALIPLATINO o IRINOTECAN^{30, 40}.

Así, en nuestro hospital, existe una primera línea de tratamiento en base a tres ensayos que se están llevando a cabo en la actualidad. Ensayo TTD 04-02 (en pacientes sólo con metástasis hepáticas no resecables) que emplea FOLFOX-4 *vs* FOLFOX-4 + CETUXIMAB^{36, 40}; ensayo XELOBER (en Fase II pendiente de aprobación) que emplea XELOX + AVASTIN + TARCEVA de mantenimiento; y el ensayo TTD (Ensayo MACRO) que emplea XELOX + AVASTIN^{40, 41}.

En alguna serie de casos, se ha documentado que en pacientes con metástasis hepáticas exclusivas consideradas inicialmente irreseables se puede conseguir la resecabilidad en una proporción relevante de casos con quimioterapia²⁹.

En una segunda línea de tratamiento, se siguen dos vertientes, la del ensayo clínico en Fase II que se lleva a cabo en un estudio multicéntrico, del que forma parte nuestro hospital, y que consiste en la aplicación de PANITUMUMAB + IRINOTECAN⁴³; y una segunda vertiente, según el tratamiento que haya recibido en primera línea, si 1ª línea FOLFIRI o CAPIRI, la 2ª línea de quimio será FOLFOX-6 o CAPOX, y viceversa⁴⁰. Valoran, no obstante, BEVACIZUMAB en segunda línea, en función de patología previa, dado que se han obtenido resultados positivos según el ensayo ECOG 3200^{40,41}.

Capussotti et al⁴⁴ en el año 2007, se plantearon un estudio retrospectivo sobre 127 pacientes, para analizar los factores pronósticos que debían de definir los criterios de selección para elegir el momento de la hepatectomía (sincrónicamente con el tumor primario o en un segundo tiempo). Dividieron a los pacientes de acuerdo con el momento de la hepatectomía: 70 sincrónicas (grupo A) y 57 en un segundo tiempo quirúrgico (grupo B). La supervivencia global fue similar en los dos grupos (a 5 años 30.8% *vs* a un 32%). El análisis multivariante, puso de manifiesto 4 factores pronósticos independientes en el grupo A: sexo masculino, tamaño T₄ tumoral primario, más de 3 metástasis y la infiltración metastásica de estructuras anatómicas vecinas. No se observaron factores pronósticos en el grupo B. Los pacientes con más de tres metástasis, tenían una supervivencia significativamente peor en el grupo A que en el grupo B (a 3 años, 15% *vs* 34.3%) y los pacientes con tumor primario T₄ (a 3 años, 16.7% *vs* a 60%). Llegaron a la conclusión de que los pacientes con metástasis hepáticas sincrónicas con tumor primario de CCR T₄ y, sobre todo, con más de 3 metástasis, deberían recibir quimioterapia neoadyuvante antes de la resección hepática.

I.1.5.5.- Estadio IV (*M₁*, enfermedad irreseccable)

En pacientes no candidatos a cirugía de rescate, se emplea FOLFIRI o FOLFOX-6 modificado o XELOX (añadir BEVACIZUMAB en función de situación del paciente y patología concomitante) y también como primera elección si el paciente no presenta oclusión intestinal ni alteraciones importantes de la función hepática, se puede utilizar FOLFIRI ± AVASTIN o XELOX^{40, 41} (ver “ANEXO II”).

En el grupo de trabajo de nuestro centro, se definen como opciones de consenso quimioterapia de combinación con 5-FU + AF + IRINOTECAN o 5-FU + AF + OXALIPLATINO y la monoterapia con fluoropirimidinas (5-FU en infusión continua ± AF o CAPECITABINA o URACILOTEGAFUR + AF)⁴³. Con quimioterapia basada en 5-FU, se ha documentado con metaanálisis de ensayos clínicos una mejora de la supervivencia en comparación con el tratamiento de apoyo⁴⁵⁻⁴⁷; a partir de ensayos clínicos controlados, se ha documentado una supervivencia libre de progresión superior cuando se añade AF al tratamiento y una mejor supervivencia global cuando se utiliza el 5-FU en infusión continua en lugar de la administración en bolus^{29, 30, 40, 48, 49}. También en ensayos clínicos controlados, se han obtenido unos resultados similares de supervivencia cuando se ha empleado CAPECITABINA o UFT orales en lugar de 5-FU i.v.^{29, 50-52}. En ensayos clínicos controlados, se ha documentado que las pautas que combinan 5-FU y AF con IRINOTECAN u OXALIPLATINO, como primera línea⁵³⁻⁵⁵, ofrecen una mejor tasa de respuestas y de supervivencia global que el tratamiento con 5-FU y AF⁵⁶⁻⁵⁷, pero con una incidencia superior de efectos no deseados^{29, 30, 43}.

Respecto al RALTTREXED, los datos disponibles demuestran que su eficacia es igual o inferior a las pautas de 5-FU ± AF y, por lo tanto, su uso tendría que estar reservado a los enfermos que tienen contraindicaciones a las fluoropirimidinas^{40, 58-60}.

En pacientes mayores de 70 años o/y no susceptibles de poliquimioterapia, se reserva la utilización de XELODA ± LV + 5-FU ± AVASTIN^{29, 40}.

Tanto CAPIRI (XELIRI), como CAPOX (XELOX), no se recomiendan en pacientes en tratamiento con Sintrom[®]^{29, 30, 40}.

En este contexto, se puede aplicar una tercera línea de tratamiento (independiente del status del gen EGFR) que basa en la aplicación combinada de CETUXIMAB + IRINOTECAN y si no hay otras alternativas y el paciente presenta buen estado general valorar MITOMICINA-C + XELODA o MITOMICINA-C + 5-FU o GEMCITABINA^{41, 43}.

En nuestro hospital, se está aplicando en casos seleccionados el estudio POLICAP-2, que se basa en la extracción de sangre (una única extracción en cualquier momento de la evolución de la enfermedad), para estudio farmacogenómico en pacientes en tratamiento con XELODA en monoterapia en 1ª o 2ª línea de cáncer colorrectal^{40, 41, 43}.

Existen actualmente, de igual modo, tratamientos biológicos con anticuerpos EGFR y VGFR (receptores del factor de crecimiento vascular)⁶¹, que tienen como fundamento trabajos actuales como los de Nakamoto et al⁶², que en 2007 determinaron el papel que tiene la angiogénesis para el crecimiento y desarrollo de metástasis de cáncer colorrectal (CCR), identificando varios reguladores de la angiogénesis tumoral. La ciclooxigenasa-2 (COX-2), conocida por estar elevadas en varios cánceres humanos, regula la angiogénesis mediante la inducción de factores angiogénicos. El objetivo de este estudio era aclarar los niveles y evaluar las relaciones de la COX-2, el factor de crecimiento endotelial vascular (VGFR), la timidina fosforilasa (TP) y la densidad microvascular (MDV) en 44 pares de biopsias de pacientes con muestras de tejido de CCR primario sin metástasis y de correspondientes CCR metastásicos hepáticos. Demostraron una correlación positiva entre la COX-2, VGFR, TP y MDV en estadios primarios de CCR y en las metástasis hepáticas. Estos niveles, ayudarán a predecir la actividad angiogénica de metástasis hepáticas mediante el análisis de tumores primarios, lo que permite las opciones de tratamiento individualizado del cáncer.

De igual modo, Rajaganeshan et al⁶³, en 2007, de igual modo, dieron importancia a la naturaleza invasiva como modalidad de crecimiento y a la densidad de microvasos (MDV), como factores predictivos pronósticos en el cáncer colorrectal (CCR) con metástasis hepáticas. El propósito del estudio, fue determinar si estas dos características histológicas estaban o no relacionadas entre sí para evaluar su relativa influencia en la supervivencia o/y recurrencia de la enfermedad tras la exéresis quirúrgica, a partir de tejidos de 55 pacientes que se habían sometido a resección quirúrgica primaria de la CRC y metástasis hepáticas.

La naturaleza invasiva de la margen se determinó mediante hematoxilina y eosina y la densidad de microvasos fue visualizada mediante inmunohistoquímica por la detección de antígeno CD₃₁ y se cuantificó mediante la captación de imágenes de programas informáticos. Los CCR con metástasis hepáticas capsuladas tuvieron una mejor supervivencia libre de enfermedad que las metástasis no encapsuladas y con una densidad de microvasos tumorales mayores. Los tumores con un alto índice de MDV, tienden a formar mayor número de metástasis hepáticas. Por lo tanto, según las conclusiones de este grupo de trabajo, la densidad es un factor importante para predecir la recurrencia de la enfermedad primaria en el CCR en relación a la presencia de metástasis hepáticas y que además, muestran características histológicas comunes. Esto puede reflejar mecanismos comunes subyacentes a la interacción entre el tumor y el huésped.

I.1.6.- CIRUGÍA DE RECTO

En los tumores de localización rectal siempre se considera obligada la realización de la exéresis total o subtotal del mesorrecto^{31-32, 64-66}.

El mesorrecto es un conjunto anatómico y funcional del recto⁶⁷. Corresponde a una estructura bien definida que alberga un territorio de drenaje linfático prioritario en las neoplasias de recto, junto con el territorio mesentérico hasta la raíz de la arteria mesentérica inferior⁶⁸.

En las neoplasias rectales de tercio superior, su extirpación puede ser realizada de forma subtotal (respetando la porción más distal del mesorrecto), aunque algunos autores^{31, 32} recomiendan que esta localización proximal sea tratada, a nivel mesorrectal, con la extirpación total del mesorrecto igual que en todas las neoplasias de localización rectal. La extirpación tiene que ser realizada mayoritariamente por planos avasculares y con seguridad técnica.

Las anastomosis se tienen que practicar sin ningún grado de tensión, cosa que obliga en la mayoría de los casos a la liberación y al descenso del ángulo esplénico del colon.

Un estoma de protección de las anastomosis colorrectales es aconsejable cuando la anastomosis es extremadamente baja (anastomosis coloanal) o/y esta anastomosis se realiza después de un programa de quimioterapia y radioterapia preoperatorios o/y dicha anastomosis ofrece todas las garantías al cirujano. La opción más recomendada es la ileostomía^{32, 69}.

Con la exéresis total del mesorrecto, las recidivas locorreionales de las neoplasias de recto han bajado del 30% al 5-8% y la supervivencia a los 5 años se sitúa entre el 45-50%^{13, 32, 69}. La afectación tumoral del margen circunferencial o/y distal mesorrectal es un factor independiente muy importante como causa de recidiva locorregional y supervivencia⁷⁰.

Hay diversos estudios sobre el impacto del cirujano en los resultados de la cirugía oncológica de colon y recto en términos de recidiva local y supervivencia a largo plazo⁷¹⁻⁷⁴. Diferentes autores demuestran que tanto los cirujanos como los equipos quirúrgicos o centros con un volumen alto de casos de cáncer de recto operados se relacionan de forma significativa con una mejor supervivencia a 5 años y una menor incidencia de recidiva local⁷⁵⁻⁷⁸.

I.1.7.- QUIMIOTERAPIA Y RADIOTERAPIA EN EL CÁNCER DE RECTO

I.1.7.1.- Estadio I

En el seno del Comité de Tumores de nuestro hospital, se define que el seguimiento sin quimioterapia ni radioterapia adyuvante es el tratamiento estándar, por lo que se debe realizar cirugía reglada, transanal, TEM, etc. (ver “ANEXO II”).

Sólo cuando se realiza excisión local, se debe de seguir con RT, en el caso de factores de mal pronóstico como invasión vascular, alto grado, etc.

I.1.7.2.- Estadios II-III

Se define que la combinación de radioterapia y quimioterapia como estrategia adyuvante es un tratamiento estándar^{29, 31, 32} (ver “ANEXO II”).

En ensayos clínicos controlados⁷⁹⁻⁸³, se ha documentado que la radioterapia adyuvante reduce la recidiva local y que la combinación de radioterapia y quimioterapia mejora la supervivencia global. La pauta de 5-FU en infusión continua durante la radioterapia ofrece mejores resultados que la administración en bolo con respecto a recidivas y supervivencia global⁸⁴⁻⁸⁷. Pese a que no queda claro que añadir AF al 5-FU en bolo mejore los resultados, se cuenta con el apoyo indirecto de los ensayos realizados en el cáncer de colon y se está pendiente de los resultados de ensayos en curso^{39, 88-90}. Actualmente, se pregona el uso de la CAPECITABINA, una forma oral del 5-FU^{13, 29, 91-95}.

La combinación de radioterapia y quimioterapia o/y la radioterapia sólo, como estrategias neoadyuvantes de la cirugía, son una opción de consenso^{13, 29, 31, 32, 96-98}. En ensayos clínicos no controlados⁹⁹⁻¹⁰³, se ha documentado que el uso de radioterapia sólo o combinada con quimioterapia antes de la cirugía, en pacientes con tumores del tercio inferior, permite la preservación esfinteriana en una proporción clínicamente relevante de pacientes sin un incremento aparente de recidivas pélvicas^{13, 32, 104, 105}.

Datos preliminares de estos ensayos clínicos controlados, han documentado que la combinación de quimioterapia con radioterapia preoperatoria, efectivamente permite aumentar las opciones de preservación esfinteriana comparado con la cirugía de entrada^{29, 31}. Por otro lado, en estudios no controlados, también se ha documentado que el tratamiento combinado frecuentemente permite la cirugía en tumores considerados inicialmente irresecables^{13, 29, 31, 32}.

Con respecto a la radioterapia sólo, en ensayos clínicos controlados se ha documentado que, en tumores resecables, la radioterapia preoperatoria comparada con cirugía sólo mejora el control local y disminuye la mortalidad por cáncer rectal^{31, 32}. Pese a que aumenta la tasa de complicaciones de la cirugía y no reduce el riesgo de enfermedad metastásica, existe un beneficio, aunque pequeño, sobre la supervivencia¹³.

Hay evidencias de que la radioterapia administrada preoperatoriamente podría mejorar el control local en comparación con la postoperatoria³².

Actualmente, se están haciendo ensayos clínicos con el objetivo de aclarar qué estrategia, preoperatoria o postoperatoria, es la mejor en estos estadios. Para tal efecto, en nuestro hospital se siguen dos vertientes de tratamiento:

A) Quimiorradioterapia preoperatoria

Se emplea en caso de que el tumor se encuentre a menos de 12 cm. del margen anal, tumores T₃-T₄ o/y ganglios positivos (N₊) de alto riesgo, definidos por RM pélvica (cualquier T₃ N₊, cualquier T₃ de tercio inferior (hasta 6 cm.), cualquier T o/y N a menos de 2 mm. del margen de resección de la fascia mesorrectal, tumor o N₊ que infiltra directamente el margen de resección y tumor T₄ operable).

En nuestro centro, se está llevando a cabo un ensayo clínico que lleva implícito un estudio molecular, con extracción de sangre y toma de biopsia antes y después del tratamiento preoperatorio (con consentimiento aparte).

Compara el resultado del tratamiento con XELOX + RT + cirugía posterior + XELOX adyuvante *vs* XELOX neoadyuvante + RT + cirugía posterior exclusivamente.

A los pacientes que no entran en el ensayo clínico, se les aplica XELOX (XELODA + OXALIPLATINO) o XELODA + RT preoperatoria. CAPECITABINA + OXALIPLATINO, cada semana durante la RT. Se debe de realizar TC en la 4ª semana tras finalizar tratamiento combinado. Cirugía entre 6-8 semanas tras finalizar el tratamiento. Tratamiento QT adyuvante (XELODA o XELOX) en función de la respuesta obtenida^{30, 40, 41}.

A los pacientes con cardiopatía de base, se les aplica RALTTREXED + OXALIPLATINO + RT^{36, 40}.

Tras el tratamiento neoadyuvante no es necesario realizar ecografía endorrectal para valorar respuesta, pero sí TC o/y RM^{30, 40, 41}.

B) Cirugía reglada seguida de quimiorradioterapia adyuvante

En estadios III o T₄ el tratamiento QT se aplica con FOLFOX-4 + 5-FU durante RT^{36, 40}.

En estadios T₃ N₀ o edad mayor de 72-75 años, el tratamiento QT empleado se basa en la aplicación de XELODA durante RT^{30, 40}.

I.1.7.3.- Estadio IV

La quimioterapia paliativa ha demostrado beneficio en supervivencia y calidad de vida al igual que en el cancer de colon según los niveles de evidencia, fuerza de la recomendación y grados de consenso del cáncer de colon^{13, 31, 32} (ver “ANEXO I”).

Se debe de valorar cirugía, radioterapia, prótesis rectal en función de la clínica (oclusión, sangrado, dolor, etc.), pero es muy importante tener en cuenta, la mala tolerancia a la colocación de prótesis en tumores de recto de tercio inferior y medio (dolor, tenesmo, incontinencia fecal, etc.) por lo que se recomienda colostomía de descarga^{13, 31, 32} (ver “ANEXO II”).

I.1.8.- VIGILANCIA POSTOPERATORIA EN EL CÁNCER DE COLON Y RECTO NO METASTÁSICO RESECADO CON FINALIDAD RADICAL

En la actualidad, está universalmente aceptado que la vigilancia sistemática de los enfermos con cáncer de colon y recto esporádico no metastásico después de una intervención con finalidad radical favorece la detección precoz de la recidiva neoplásica y de lesiones metacrónicas en un estadio inicial susceptible de tratamiento y aumenta su supervivencia¹⁰⁶⁻¹⁰⁹.

Sin embargo, se desconoce cuál es la estrategia de seguimiento más adecuada, tanto en relación con las exploraciones que ésta ha de incluir como con la periodicidad de las mismas^{60,110}.

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

Por otro lado, pese a que no hay datos suficientes para recomendarla, en nuestro hospital, se define como opción de consenso la realización de controles clínicos (anamnesis y exploración física) y pruebas de imagen abdominal cada 3-6 meses durante los 3 primeros años, y cada año hasta los 5 años¹³ (en el “ANEXO IV” se expone la hoja de seguimiento postoperatorio que actualmente se aplica en la clínica diaria a todos los pacientes intervenidos de CCR).

Finalmente, hay suficiente información para no recomendar la realización periódica de pruebas de función hepática o hemograma, radiografía de tórax, o determinación de sangre oculta en heces¹¹¹. Estas exploraciones se consideran opcionales (ver “ANEXO II”).

Los pacientes que pertenecen a determinados grupos de riesgo, como el cáncer colorrectal hereditario no polipósico, la poliposis adenomatosa familiar o la enfermedad inflamatoria intestinal, entre otros, pueden beneficiarse de estrategias de vigilancia más intensivas mediante colonoscopia.

I.1.9.- RESECCIÓN DE METÁSTASIS HEPÁTICAS DE CARCINOMA COLORRECTAL

Con la resección quirúrgica de las metástasis hepáticas de cáncer colorrectal, en pacientes seleccionados, se obtienen supervivencias a los 5 años del 25% al 40%, mientras que sin tratamiento la supervivencia es menor del 2%¹¹²⁻¹¹⁸. Antes de hacer cirugía de las metástasis hepáticas es imprescindible:

- 1) Estar seguros de que el tumor primario está controlado.
- 2) Hacer un diagnóstico de extensión intrahepática.
- 3) Excluir la enfermedad extrahepática.

I.1.9.1.- Estadificación del enfermo con metástasis hepáticas

1) Para estar seguros de que el tumor primario está controlado, es necesario hacer una colonoscopia (a no ser que en los últimos 6 meses ya se haya hecho una). Se aconseja realizar una tomografía computarizada (TC) helicoidal abdominal y pélvica. También es conveniente hacer seguimiento periódico del CEA.

2) Para hacer un diagnóstico de extensión hepática (número de nódulos, diámetro, relación con las estructuras vasculares), la exploración más sensible, específica y coste efectiva es la TC helicoidal bifásica (portal y equilibrio)¹¹⁹. La RM es muy útil en enfermos con esteatosis hepática y alergia al contraste yodado¹²⁰.

3) Para excluir la enfermedad extrahepática, es necesario hacer una TC torácica¹²¹.

I.1.9.2.- Actuación ante el enfermo con metástasis hepáticas de CCR¹²²⁻¹²⁵

Desarrollaremos este punto posteriormente, pero si es interesante enumerar las dos situaciones que nos podemos encontrar en la clínica diaria con un enfermo con metástasis hepáticas.

I.1.9.2.1.- Metástasis hepáticas sincrónicas

Son aquellas que se desarrollan cronológicamente en el mismo momento que el tumor primario y pueden ser diagnosticadas pre o perioperatoriamente.

Si son conocidas en el momento del diagnóstico del cáncer colorrectal, se tiene que hacer una estadificación.

Está contraindicado hacer cirugía de las metástasis hepáticas sin una estadificación preoperatoria correcta y sin los medios y la experiencia necesarios.

I.1.9.2.2.- Metástasis hepáticas metacrónicas

Son aquellas descubiertas durante el seguimiento, sin que los expertos lleguen a un consenso de en que momento marcar el límite de tiempo para su desarrollo (a los 6 meses, 12 meses, etc.).

Si no existen metástasis extrahepáticas, la quimioterapia neoadyuvante puede rescatar de un 14% a un 50% de enfermos previamente irresecables¹²⁶⁻¹²⁷.

I.2.- METÁSTASIS HEPÁTICAS

I.2.1.- CONCEPTO Y PREVALENCIA

Las metástasis hepáticas (MH) son tumores secundarios del hígado cuyo origen se sitúa, por orden de frecuencia en colon, páncreas, mama, ovario, recto y estómago¹²⁵.

Según el último informe del Registro de Tumores, los tumores más frecuentes son los de próstata, pulmón y colorrectal en el hombre, y los de mama, colorrectal y cuerpo de útero en la mujer. En España, se estima que se diagnostican 20000 nuevos casos de carcinomas colorrectales al año¹²⁸.

En términos absolutos, las metástasis son los tumores malignos más frecuentes del hígado.

Las células metastásicas pueden llegar al hígado por cuatro vías: portal, linfática, arterial y por contigüidad¹²⁵⁻¹²⁸.

El compromiso metastásico más frecuente en el cáncer colorrectal, después de la invasión ganglionar, es el del hígado. Centrándonos en las MH de origen colorrectal (MHCR), un 15-20% se presenta en el momento del diagnóstico del tumor primario o como hallazgo incidental de la cirugía (sincrónicas). El resto de las metástasis aparecen en un 35-50% de los operados durante el seguimiento (metacrónicas)¹²⁵⁻¹²⁸.

En esta línea, Jensen et al¹²⁹ describen que como forma de presentación se acepta que al momento del diagnóstico un 25% de estos pacientes tendrán compromiso hepático metastásico (corresponden al estadio Dukes-Turnbull D o estadio IV TNM) (ver “ANEXO III”) y durante su evolución otro porcentaje elevado (50%) las presentarán, correspondiendo a casos Dukes B y principalmente Dukes C durante su seguimiento de 5 años, es decir, a estadio II y III de la clasificación TNM¹²⁹⁻¹³⁰ (ver “ANEXO III”).

Como ya veremos y se comentará con mayor detalle en apartados posteriores, siguiendo esta idea, estudiaremos con carácter descriptivo y analítico el cáncer colorrectal con metástasis hepáticas con rescate quirúrgico en un hospital de tercer nivel como es el Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza, analizando el tiempo de demora entre la cirugía primaria del cáncer de colon y la aparición de metástasis hepáticas, determinando de igual modo, su grado de sincronidad.

I.2.1.1.- Metástasis hepáticas sincrónicas

Si son conocidas en el momento del diagnóstico del cáncer colorrectal, se tiene que hacer una estadificación.

Aunque las metástasis sean resecables, si el hospital dispone de la infraestructura y experiencia necesarias y si el estado general del enfermo lo permite, se puede hacer cirugía simultánea del tumor primario y de las metástasis hepáticas, previa estadificación de las mismas.

Según el Dr. Mentha (en el V *European University Diploma Hepatic-Pancreatic and Biliary (HPB) Cancers: Oncosurgical Strategies*, 2008-2009, impartido en el Centro Hepatobiliar del Hospital Paul Brousse, Villejuif, Francia) en su charla titulada “*Liver Metastases of Colorectal Cancer. Synchronous Liver Metastases*”, sólo el 30% de los pacientes con CCR no presenta metástasis hepáticas en el momento del diagnóstico y el 20% de los pacientes que sí las presenta, son irresecables en el momento de diagnosticarlas.

Una opción igualmente válida es hacer cirugía del tumor primario, hacer una exploración con biopsia de las metástasis hepáticas durante la operación y cirugía diferida de las metástasis hepáticas 6 semanas más tarde.

Si las metástasis hepáticas son un hallazgo operatorio y en aquel momento parecen resecables, la actuación será la misma, con cirugía oncológica del tumor primario y exploración hepática intraoperatoria con biopsia.

Está contraindicado hacer cirugía de las metástasis hepáticas sin una estadificación preoperatoria correcta y sin los medios y la experiencia necesarios.

I.2.1.2.- Metástasis hepáticas metacrónicas

Como ya hemos comentado, son aquellas descubiertas durante el seguimiento.

La actuación será estadificación y, si son resecables, hepatectomía en un centro que tenga los medios y la experiencia necesarios.

Si después de la estadificación son irresecables porque presentan enfermedad extrahepática demasiado extendida, el enfermo será evaluado para recibir tratamiento con quimioterapia paliativa, porque como ya se ha comentado anteriormente, si no hay metástasis extrahepáticas, la quimioterapia neoadyuvante puede rescatar de un 15% a un 30% de enfermos previamente irresecables¹²⁶⁻¹²⁸.

En un tercio de los pacientes con cáncer colorrectal diseminado el hígado es el único órgano afectado; en los dos tercios restantes se asocian metástasis en otras localizaciones¹²⁵. De los pacientes que sólo tienen metástasis hepáticas, un tercio, aproximadamente, son técnicamente resecables¹²⁵.

Las nuevas pautas de tratamiento que combinan cirugía, quimioterapia y radiofrecuencia han permitido elevar las tasas de resecabilidad hasta a aproximadamente un 30-40% siempre que se traten en centros especializados con Unidades de Cirugía Hepática¹³¹.

La clave de la indicación del tratamiento más adecuado de las MHCR, es el trabajo realizado por un equipo multidisciplinar¹³² que incluya, radiólogos, radioterapeutas, digestólogos, anatomopatólogos, oncólogos y cirujanos hepáticos, como ocurre en nuestro hospital desde el año 2000 en el que se constituyó la Unidad Hepatobiliopancreática dentro del Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza.

Siguiendo este principio fundamental de trabajo multidisciplinar y a raíz de la creación de dicha Unidad Quirúrgica Especializada, se constituyó el Comité de Tumores Hepáticos de nuestro hospital en ese mismo año.

Para nosotros, los resultados se relacionan directamente con tres factores derivados del Comité de Tumores de nuestro hospital, adecuada estadificación preoperatoria, cirugía que cumpla criterios oncológicos de radicalidad y tratamiento quimioterápico.

I.2.2.- CLASIFICACIÓN

Las metástasis hepáticas se clasifican según su origen, frecuencia e indicaciones de resección.

Clásicamente se dividen en colorrectales, no colorrectales neuroendocrinas (NCRNE), no colorrectales no neuroendocrinas (NCRNNE).

En el caso de las MHCR se ha demostrado que la resección, con criterios oncológicos de radicalidad consigue supervivencias de entre el 25-45% a los 5 años y del 20-30% a los 10 años¹²⁵.

En los casos de NCRNE los resultados son peores, pero la resección hepática puede estar justificada incluso en casos paliativos, como en los tumores endocrinos funcionantes. En el grupo NCRNNE la justificación de la resección es controvertida y las indicaciones deben ser muy selectivas.

I.2.3.- EVALUACIÓN PREOPERATORIA

La forma de presentación del paciente con enfermedades o tumores hepáticos puede variar desde una clínica anodina hasta un cuadro florido de insuficiencia hepática con ictericia, ascitis y encefalopatía con hipertensión portal. En la exploración es por tanto importante, insistir en investigar sobre la presencia de estos signos (ascitis, hepatomegalia, ictericia, etc.).

Ante la sospecha de hepatopatía o tumor hepático, se debe solicitar sistemáticamente en todos los pacientes marcadores virales, marcadores tumorales, además de las transaminasas, bilirrubina y enzimas de colostasis, porque estos datos serán de inestimable valor para orientar el diagnóstico del paciente¹²⁵.

Por tanto, actualmente la evaluación preoperatoria para la resección hepática debe incluir, exploración clínica, analítica hepática, determinación periódica del antígeno carcinoembrionario (CEA), radiografía de tórax en dos proyecciones, colonoscopia (para estar seguros de que el tumor primario está controlado, a no ser que en los últimos 6 meses ya se haya hecho una) y un método de estadificación del hígado¹²⁵.

En todos los casos de cirugía colorrectal por cáncer, es necesario un estudio de extensión preoperatorio con un método de imagen que hoy en día debe ser una tomografía helicoidal (TC) abdominopélvica, con el fin de alcanzar dos objetivos, estudiar la presencia de metástasis hepáticas, ganglionares o peritoneales y conocer la existencia de lesiones hepáticas benignas que puedan ser confundidas con metástasis en el seguimiento¹²⁵.

Para hacer un diagnóstico de extensión hepática (número de nódulos, diámetro, relación con las estructuras vasculares), la exploración más sensible, específica y coste-efectiva es la TC helicoidal bifásica (portal y equilibrio)¹¹⁹. La RM es muy útil en enfermos con esteatosis hepática y alergia al contraste yodado¹²⁰. Se procederá a comentar con detalle todo lo referente a las pruebas de imagen en apartados posteriores¹²⁵.

Para excluir la enfermedad extrahepática, es necesario hacer una TC torácica¹²¹ aunque la utilización de TC de tórax de rutina, con radiografía de tórax normal, no esta justificada debido a su bajo rendimiento y escasa especificidad (valor predictivo positivo del 36%¹³³).

I.2.3.1- Estudio del paciente con patología hepática

I.2.3.1.1.- Estudio inicial de la función hepática

Las pruebas de función hepática sirven para detectar la enfermedad, tratar de establecer y perfilar el diagnóstico exacto, estimar la severidad del mismo y evaluar el tratamiento.

Sin embargo, una de las características del hígado es su importante reserva funcional, por lo que el diagnóstico clínico de algunas hepatopatías se realiza de forma tardía.

En la práctica clínica convencional se utilizan tests de función hepática como transaminasas, fosfatasa alcalina, bilirrubina, albúmina, factores de coagulación, etc., que tienen como utilidad expresar ciertos parámetros de normalidad en la función hepática.

En este sentido y basándose en todo lo comentado, Leitch et al¹³⁴ en 2007, partiendo de la idea de que cada vez hay más pruebas de que la presencia de una respuesta inflamatoria sistémica desempeña un papel importante en la predicción de la supervivencia en pacientes con cáncer colorrectal, desarrollaron un estudio para aclarar qué componentes de la respuesta inflamatoria sistémica podían predecir mejor la supervivencia. El objetivo del presente estudio fue comparar el valor pronóstico de diferentes parámetros como la PCR, la hipoalbuminemia o la serie blanca en comparación con el estadio tumoral. Los marcadores de la respuesta inflamatoria sistémica se asocian a un peor pronóstico en los pacientes, ya sea un tumor operable o irresecable. El mGPS (combinación de elevación de la PCR e hipoalbuminemia), parece ser un excelente predictor de la supervivencia en comparación con los componentes celulares de la respuesta inflamatoria sistémica.

Sin embargo, no existe ninguna prueba "mágica" que nos permita, en una determinación, evaluar el alcance de una alteración hepática, por lo que debemos tratar de utilizar los recursos de forma gradual y ordenada, huyendo de la solicitud de pruebas tipo "disparo de escopeta" que nos van a generar gran confusión y retrasos diagnósticos¹³⁵.

Por ello, debemos distinguir aquellas determinaciones que pretenden evaluar la función del hígado y descartar la sospecha de una hepatopatía en un paciente asintomático, de aquellas otras en que debemos evaluar la función y reserva hepática ante un paciente con una patología ya diagnosticada o con un alto índice de sospecha.

Las hepatopatías crónicas pasan por un largo periodo de síntomas inespecíficos (compensados), hasta la etapa final de descompensación con ascitis, ictericia, encefalopatía y precoma (hepatopatía descompensada).

Así, por ejemplo, las pruebas más útiles para el paciente con ictericia son la concentración en suero de bilirrubina total y fraccionada, fosfatasa alcalina y transaminasas, mientras que la severidad del daño hepatocelular puede ser evaluado por determinaciones seriadas de bilirrubina total, albúmina, transaminasas y tiempo de protrombina tras la administración de vitamina K, etc. La albúmina sérica y el tiempo de protrombina nos reflejan la situación de síntesis hepática, pero habitualmente se mantienen normales hasta periodos avanzados de la enfermedad¹³⁵.

De igual modo, ante un paciente con antecedentes de intervención quirúrgica por cualquier tipo de neoplasia colorrectal, que experimenta una elevación en una analítica de control de simplemente la fosfatasa alcalina (patrón de colostasis), debemos sospechar una probable situación de desarrollo de metástasis hepáticas derivada de su tumor primario.

La evaluación diagnóstica correcta depende de la obtención de una historia clínica adecuada y una exploración física meticulosa y completa.

Los tipos de lesión originados en el hígado básicamente son tres: inflamación, necrosis y ocupación de espacio (LOE) con compresión o/y infiltración de estructuras adyacentes.

Inicialmente la lesión ocupante de espacio, suele afectar a uno de los compartimentos de del sistema hepático (parenquimatoso, vascular o ductal), seguido por la afectación progresiva de todos ellos. La expresión clínica de los distintos tipos de lesión ocupante de espacio (LOE), tanto del tumor primario como del metastásico, se concreta en tres tipos de síndromes:

- Insuficiencia orgánica aguda y crónica:
 - Insuficiencia hepática aguda: fallo hepático fulminante.
 - Insuficiencia hepática crónica: cirrosis.
- Síndrome de obstrucción biliar:
 - Ictericia.
- Síndrome de hipertensión portal.

I.2.3.1.2.- Marcadores tumorales

Son sustancias producidas por un tumor o por el organismo en respuesta a la presencia del mismo (y también de ciertas condiciones no tumorales), que se pueden detectar en concentraciones mayores de lo normal en la sangre, la orina o los tejidos corporales.

La determinación aislada de los niveles de marcadores tumorales no es suficiente para el diagnóstico específico de tumor ni de órgano, dado que:

- Los marcadores pueden elevarse en enfermedades no neoplásicas.
- Los marcadores no se encuentran en concentraciones elevadas en todos los casos de cáncer, especialmente en los estadios precoces de la enfermedad.
- Muchos marcadores tumorales no son específicos, por lo que sus niveles pueden alterarse en más de un tipo de tumor¹³⁶.

No obstante, su contribución al diagnóstico y tratamiento del paciente oncológico es muy significativa, por lo que el estudio de los marcadores constituye un campo activo de investigación en constante desarrollo.

A efectos prácticos, el uso clínico habitual se limita a las determinaciones de alfafetoproteína (AFP), CEA y CA 19.9.

En las metástasis hepáticas, el nivel sérico de CEA se ha mostrado factor pronóstico significativo de supervivencia a largo plazo en las metástasis sometidas a resección como ya veremos posteriormente¹³⁵.

El valor del CEA sérico, no sólo se utiliza como marcador pronóstico, sino que algunos autores como Minagawa et al¹³⁷, comentaron en el año 2007, que existen varios sistemas de estadificación para el cancer colorrectal, lo cual, se puede simplificar. Para ello, realizaron un análisis retrospectivo de los datos documentados de 369 pacientes con CCR y metástasis hepáticas, con un grupo control formado por 229 pacientes, todo ello, en 4 centros de tercer nivel, como es el nuestro. El sistema de clasificación por etapas (basado en el complemento del sistema TNM junto con los niveles de CEA) es fácil de utilizar, es altamente predictivo de la supervivencia de los pacientes y permite la categorización de en grupos de tratamiento.

Combinada con las adecuadas pruebas de imagen, la determinación de estos marcadores proporciona la máxima eficacia en el momento actual.

Los marcadores tumorales constituyen asimismo, un parámetro adecuado para la evaluación de la respuesta terapéutica y el seguimiento de los pacientes con tumores hepáticos¹³⁸.

I.2.3.1.3.- Valoración de la reserva funcional hepática

Conocer la reserva funcional del hígado es fundamental a la hora de planear la resección hepática más adecuada. Una vez decidida cuál es la técnica de resección más adecuada, la siguiente pregunta es si el remanente hepático es suficiente en calidad y cantidad.

Un paciente con un hígado sano, puede tolerar una hepatectomía de hasta el 75-80%¹³⁵ del volumen de hígado no tumoral. Sin embargo, las hepatectomías derechas o izquierdas, o la hepatectomía derecha ampliada, deben evitarse en pacientes que presenten esteatosis severa, fibrosis hepática, hepatitis en actividad, quimioterapia en las últimas 2 semanas y cirrosis de cualquier estadio.

En relación con la calidad, en los casos con antecedentes personales de sospecha de hepatopatía, alteraciones de la función hepática o de la morfología hepática, se debe realizar un estudio volumétrico con TC helicoidal. En las hepatectomías derechas ampliadas, el volumen de los segmentos II y III tiene que ser superior al 25% del volumen total.

En caso contrario, se puede utilizar la embolización portal selectiva de la rama derecha de la porta para conseguir una hipertrofia compensadora del lóbulo izquierdo¹³⁹.

Se puede realizar una biopsia del hígado no tumoral para valorar la reserva funcional hepática.

El volumen hepático total se relaciona con la superficie corporal y es fácil de calcular mediante la fórmula de Urata^{138, 140}:

$$\text{Volumen hepático en cm}^3 = 706 \times \text{Superficie Corporal en m}^2 + 2.4$$

Ishizawa et al¹⁴¹ en 2007, comentaban que la reducción del flujo sanguíneo portal en los pacientes con metástasis hepáticas ocultas puede llevar a una disminución en el volumen del hígado. El objetivo de este estudio fue evaluar ése cambio en el volumen hepático en 63 pacientes mensurando por tomografía axial computerizada (TAC). Los resultados sugieren la posibilidad de que el hígado reduce su tamaño antes de desarrollar tumores metastásicos detectables con técnicas de imagen convencionales.

I.2.3.2.- Estudio del paciente con lesión hepática ocupante de espacio

I.2.3.2.1.- Estadificación hepática

El desarrollo de nuevos avances en la quimioterapia incrementa las indicaciones quirúrgicas de estos pacientes. Por ello, son importantes los conocimientos sobre la biología del tumor y la estadificación preoperatoria con objeto de ofrecer a los pacientes las mayores posibilidades terapéuticas.

Las lesiones ocupantes de espacio (LOE) del hígado deben ser diagnosticadas lo más rápidamente posible con objeto de realizar la indicación terapéutica más conveniente para el paciente.

Los métodos de imagen disponibles hoy día, permiten una eficacia diagnóstica objetiva de gran fiabilidad. La combinación de la morfología, bioquímica e histología, son el soporte diagnóstico del paciente con lesiones hepáticas y es obligado su uso racional para plantear la estrategia quirúrgica más adecuada¹⁴².

Hay que recordar, que la clave de la indicación del tratamiento más adecuado de las MHCR y de la consecución de los objetivos propuestos, radica en el trabajo realizado por un equipo multidisciplinar¹³² que incluya, radiólogos, radioterapeutas, digestólogos, anatomopatólogos, oncólogos y cirujanos hepáticos, tal y como se viene realizando desde hace años en nuestro centro hospitalario de referencia.

I.2.3.2.2.- Importancia de las técnicas de imagen en el diagnóstico de la patología hepática

En los últimos años los progresos en el diagnóstico por la imagen han sido espectaculares, especialmente en el campo de la ecografía, de la tomografía computarizada (TC) y de la resonancia magnética nuclear (RM).

Los métodos de estadificación hepática de utilidad clínica son la ecografía, la tomografía axial computarizada (TAC) convencional con bolus de contraste intravenoso o la Porto-TAC o TC con portografía (TAC tras la inyección de contraste intravenoso a través de un catéter colocado en la arteria mesentérica superior por punción femoral), la TC helicoidal bifásica y la resonancia magnética (RM) con gadolinio.

Hoy en día el estándar es la TC helicoidal bifásica con las especificaciones técnicas publicadas previamente¹⁴³.

Estas técnicas permiten un diagnóstico muy exacto de las lesiones hepáticas sin necesidad de procedimientos invasivos.

La arteriografía prácticamente ha desaparecido dentro de los protocolos diagnósticos de los nódulos hepáticos y el papel de la biopsia se limita a casos muy concretos¹⁴².

En general, las metástasis son lesiones hipodensas con respecto al parénquima normal y no captan contraste en la fase portal ni parenquimatosa. Un 10-15% pueden presentar realce periférico como los hemangiomas, calcificaciones, zonas necróticas heterogéneas o un comportamiento radiológico no habitual^{144, 145}.

Sin embargo, existen algunos casos de errores de infraestadificación, debidos a la baja sensibilidad de los métodos de imagen para el diagnóstico de la enfermedad peritoneal o ganglionar, así como de las lesiones hepáticas menores de 1 centímetro o muy superficiales.

I.2.3.2.2.1.- Tomografía computerizada helicoidal

La TC helicoidal preoperatoria, tiene como objetivos descartar la presencia de enfermedad extrahepática, conocer el número, tamaño y localización de las metástasis y planear el tipo de resección más adecuada. Así pues, la TC helicoidal, es el método con mayor fiabilidad diagnóstica para la evaluación de las metástasis hepáticas¹⁴⁴.

Permite obtener de igual modo, datos volumétricos de todo el territorio anatómico y no secciones corte a corte como con la TC convencional¹⁴⁶.

La capacidad de combinar una rápida adquisición de las imágenes junto con la optimización de la administración de contraste y la utilización de colimación más fina, han hecho que se haya convertido en la piedra angular del diagnóstico de los procesos tumorales del hígado.

Mediante TC, la capacidad de detección de las lesiones focales se basa en las diferencias de densidad entre la lesión focal y el resto del parénquima¹⁴⁷.

En el hígado, la diferencia de densidad intrínseca entre el parénquima hepático y la mayoría de lesiones tumorales es muy pequeña y generalmente es necesario administrar contraste endovenoso para aumentar estas diferencias de densidad.

Gracias a su gran velocidad la permite estudiar el hígado sucesivamente en fase arterial (FA) y en fase portal (FP). Esto es lo que se conoce como TC helicoidal bifásico.

Debemos recordar en este punto, que en la práctica clínica diaria, tras la administración de contraste, son verdaderamente tres fases las que se representan. Respectivamente son, la fase arterial, entre los 5 y 25 segundos de la administración de contraste; la fase venosa, entre los 25 y 35 segundos de la administración de contraste; y la fase portal, entre los 60 y 90 segundos de la administración de contraste

La TC helicoidal tiene una fiabilidad diagnóstica con una sensibilidad superior al 90%, una especificidad aproximada del 85% y un valor predictivo positivo superior al 90%^{133, 145}.

La utilización de TC de tórax de rutina, con radiografía de tórax normal, no está justificada debido a su bajo rendimiento y escasa especificidad (valor predictivo positivo del 36%^{133, 145}). En los casos de cáncer de recto, la tomografía debe incluir toda la pelvis.

Así pues, como ya se ha citado, en la actualidad la TC helicoidal bifásica es el método con mayor fiabilidad diagnóstica, véase Tabla I^{143, 148}. Si no se dispone de TC helicoidal, la TAC con portografía puede ser el método de elección, teniendo en cuenta que es más útil para descartar nuevas lesiones que para confirmar como metástasis las ya detectadas.

Tabla I.- Sensibilidad y especificidad del diagnóstico por imagen de las metástasis hepáticas del cáncer colorrectal¹.

	TAC convencional	TAC portografía	TC helicoidal	RNM gadolinio
Sensibilidad	75-80%	95-99%	85-90%	90%
Especificidad	70-75%	65-70%	90-95%	90-95%
VPP*	75%	69%	90-95%	90-95%

*VPP: valor predictivo positivo

¹Fuente: Herrera J, Balén E, Zazpe C, Lera JM. *Present state of the surgical treatment of hepatic metastasis of colorectal origin: a practical view*. Anales Sistema Sanitario Navarra 2002; 25(3): 319.

I.2.3.2.2.2.- Resonancia magnética nuclear

La RM con gadolinio es la exploración de elección en caso de dudas diagnósticas con el hemangioma o con la infiltración grasa focal. La utilización de contrastes ferromagnéticos o de manganeso, consigue resultados superponibles o superiores al TC helicoidal.

La RM debe reservarse para los pacientes con antecedentes de reacciones adversas severas al contraste yodado, esteatosis hepáticas severas y para solucionar dudas diagnósticas no resueltas mediante TC¹⁴⁴.

I.2.3.2.2.3.- Ecografía preoperatoria

La ecografía es el método de exploración hepática más rápido, accesible y barato. Es una técnica no invasiva que junto con las determinaciones de laboratorio debe ser obligada en todo paciente con sospecha de enfermedad hepática¹⁴².

Además de una exploración utilísima en el seguimiento de pacientes tumorales que pueden desarrollar metástasis hepáticas, la ecografía permite, con altísima sensibilidad, determinar la naturaleza (líquido, sólido, etc.) de cualquier lesión hepática¹⁴⁹.

A sus altas prestaciones como método diagnóstico de patología hepática, une la posibilidad de efectuar punciones dirigidas con rapidez y seguridad, así como valorar la vascularización hepática mediante ecodoppler.

Por todo ello, debe ser la exploración inicial de todos los pacientes con sintomatología abdominal y desde luego en pacientes ictericos.

Actualmente, según el Dr. Kunstlinger (en el V *European University Diploma Hepatic-Pancreatic and Biliary (HPB) Cancers: Oncosurgical Strategies*, 2008-2009, impartido en el Centro Hepatobiliar del Hospital Paul Brousse, Villejuif, Francia) en su charla titulada “*Liver Metastases of Colorectal Cancer. In Practice: What Check Up For An Optimal Imaging?*”, se puede emplear con contraste pre y postoperatoriamente (CEUS, contrast enhanced ultrasound) e intraoperatoriamente (IOCEUS, intraoperative contrast enhanced ultrasound).

1.2.3.2.2.4.- Tomografía por emisión de positrones

Recientemente, la tomografía por emisión de positrones (PET) ha demostrado su valor en el diagnóstico de la enfermedad locorregional, peritoneal o ganglionar y sistémica, aunque no ha mejorado el rendimiento en el diagnóstico de nuevas lesiones hepáticas^{147, 150, 151}.

Su indicación fundamental es el grupo de pacientes con mayor riesgo de enfermedad peritoneal o hepática oculta. Así, el PET tiene utilidad para excluir enfermedad extrahepática en casos muy concretos^{152, 153}.

Para el Dr. Husmann del Departamento de Radiología de la Universidad de Zürich (en el V *European University Diploma Hepatic-Pancreatic and Biliary (HPB) Cancers: Oncosurgical Strategies*, 2008-2009, impartido en el Centro Hepatobiliar del Hospital Paul Brousse, Villejuif, Francia) en su charla titulada “*Liver Metastases of Colorectal Cancer. PET-Scan. Improvements in Diagnosis and in Therapeutic Strategy*”, realizando un análisis de lo publicado hasta la fecha, el PET se puede emplear conjuntamente con la TC para mejorar la resolución de ambas pruebas radiológicas.

El grupo de Blumgart et al¹⁵⁴ estudió éste aspecto, consiguiendo discriminar un 20% de pacientes no resecables, la mitad debida a diseminación hepática y la otra mitad por enfermedad peritoneal o ganglionar no detectada previamente (en este segundo grupo, el 72% las metástasis hepáticas eran resecables). Hubo dos factores predictivos de inoperabilidad, las lesiones múltiples y las bilobares, con un 38% para ambos factores. En este último grupo puede tener valor el PET.

Malik et al¹⁵⁵ en el año 2007, comentaban que con la ampliación de las indicaciones de la resección hepática por metástasis hepáticas colorrectales (CRLM), los pacientes que se beneficiarían de la cirugía es aún discutible. Intentaron identificar los factores pronósticos de recidiva precoz a los 6 meses de la resección, con el fin de identificar a los pacientes que pueden requerir más tratamiento neoadyuvante con quimioterapia previo de la cirugía. Para ello, estudiaron un conjunto de datos recogidos de forma prospectiva los pacientes sometidos a resección curativa de CRLM durante un período de 10 años (enero 1993 y mayo de 2003), sobre 134 pacientes. 86 pacientes (20%) desarrollaron recidiva precoz. El factor pronóstico en el análisis multivariante de recidiva precoz, fue la presencia de 8 o más metástasis. Concluyen que estos pacientes, deben ser estudiados con PET para identificar el verdadero estado de extensión de la enfermedad e identificar así, los pacientes verdaderamente aptos para la resección hepática.

Por tanto, es imprescindible saber que el avance de los métodos de imagen y las pruebas funcionales hepáticas nos permite en la mayoría de los casos un diagnóstico etiológico de las enfermedades hepáticas. Además de éste, es fundamental la evaluación del grado funcional de la hepatopatía, ya que sobre dicha información gravita la decisión terapéutica de este tipo de pacientes.

A pesar de los grandes avances que existen en el campo de la bioquímica, la información proveniente de la historia y exploración del paciente, es la mayor ayuda para una orientación diagnóstica correcta mediante el uso racional de los diferentes tests de función.

I.2.3.2.3.- Situaciones clínicas del paciente con nódulo hepático

El conjunto de la patología tumoral hepática se suele dividir en dos grandes grupos: tumores benignos y tumores malignos.

La patología benigna incluye la esteatosis focal, los quistes biliares, hemangiomas, hiperplasia nodular focal, adenomas hepáticos, nódulos de regeneración, cistoadenomas, angiomiolipomas, etc.¹⁵⁶.

La patología maligna incluye básicamente las metástasis de distintos tipos de carcinomas y los tumores primarios (hepatocarcinoma, linfoma y colangiocarcinomas, siendo las demás estirpes meras anécdotas)¹⁵⁷.

Aunque esta clasificación es útil desde un punto de vista académico y didáctico, no es útil para el diagnóstico diferencial de un paciente en concreto y no refleja en absoluto el procedimiento que se realiza para llegar al diagnóstico de certeza.

Lo más importante es realizar el diagnóstico diferencial de las lesiones focales hepáticas en función de los escenarios clínicos en que se presenten.

Básicamente se pueden encontrar tres contextos clínicos en los cuales se identifique una lesión focal hepática, pero sólo desarrollaremos aquel en que toma mayor peso el significado de la orientación de esta Tesis Doctoral, el foco metastático con neoplasia primaria ya conocida.

- *Escenario 1: Nódulo y hepatopatía crónica*

- *Escenario 2: Nódulo incidental*

- *Escenario 3: Neoplasia primaria conocida*

I.2.3.2.4.- Neoplasia primaria conocida

Dentro del tercer escenario, hallazgo de nódulo hepático en el contexto de una neoplasia primaria ya conocida, debemos de tener en cuenta que generalmente, son pacientes con lesión sólida y CEA o marcadores tumorales elevados. El primer diagnóstico a considerar son las metástasis pero también se deben considerar otros diagnósticos como la esteatosis focal, el hemangioma, los quistes y las lesiones benignas infracentimétricas.

Las metástasis son los tumores hepáticos malignos más frecuentes como ya hemos comentado con anterioridad, presentándose como lesiones únicas o múltiples y como nódulos o masas difusas o no definidas.

I.2.3.2.4.1.- Estudio ecográfico

Es importante el conocimiento del tumor primario a la hora de caracterizar ecográficamente la lesión, aunque su apariencia también es variable.

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

Están descritos varios patrones ecográficos de enfermedad metastásica hepática: ecogénico, hipoecogénico, "en diana", calcificado, quístico y difuso¹⁵⁸.

Las metástasis ecogénicas suelen presentarse en pacientes con tumores del tracto gastrointestinal y otros tumores muy vasculares como el tumor de células renales, carcinoides, tumores endocrinos y neuroendocrinos y coriocarcinomas¹⁴².

Las metástasis hipoecoicas provienen de tumores hipovasculares, linfomas o tras recibir tratamiento quimioterápico en algunas ocasiones¹⁵⁶.

Las metástasis "en diana" o "en ojo de buey" presentan un área hipoecoica periférica con centro hiperecogénico y aunque el hallazgo es inespecífico suelen aparecer como manifestación metastásica de tumores de pulmón o de colon. El diagnóstico diferencial incluye algunas infecciones por hongos que presentan una apariencia similar¹⁵⁷.

Las metástasis calcificadas presentan un aumento de la ecogenicidad con sombra acústica posterior y se suelen originar desde adenocarcinomas mucoscretorios como el colon, páncreas, estómago, sarcomas y leiomiomas¹⁵⁷.

Las metástasis quísticas son infrecuentes y generalmente se distinguen fácilmente de los quistes simples porque suelen presentar paredes irregulares, nódulos murales o tabiques internos. Proviene de tumores como los cistoadenocarcinomas de ovario, páncreas o de algunos sarcomas¹⁵⁷.

La desestructuración difusa refleja una infiltración masiva del parénquima hepático donde las lesiones son difíciles de individualizar. Ocurre en tumores de mama, pulmón, colangiocarcinoma o en el sarcoma de Kaposi.

1.2.3.2.4.2.- Estudio con TC

En el estudio con TC, estas lesiones metastásicas, se ven en fase portal (o tardía) como lesiones hipodensas con una captación periférica y continua de contraste y con un halo hipodenso, pero su semiología puede ser muy variable en función de su vascularización y del tipo de protocolo de inyección de contraste.

Es absolutamente indispensable que estas lesiones sean estudiadas durante la fase adecuada y con dosis altas de contraste (150-170 ml.) ya que si no, pueden pasar desapercibidas.

Las metástasis hipervasculares (tumores endocrinos, melanoma, etc.) son relativamente poco frecuentes y deben estudiarse con TC bifásico, ya que muchas de estas lesiones únicamente son visibles en fase arterial (o precoz).

I.2.4.- INDICACIONES QUIRÚRGICAS

El objetivo de la cirugía resectiva de las MHCR es la extirpación de todas las lesiones con un margen libre de tumor sin poner en peligro la vida del paciente, bien sea por insuficiencia hepática o por las complicaciones postoperatorias⁷⁰.

Siempre debe tenerse en cuenta que, la cirugía, por muy extensa que sea, si finaliza con tumor residual micro o macroscópico, no prolonga la supervivencia, por lo que esta formalmente contraindicada^{146, 159, 160}.

Con la resección quirúrgica de las metástasis hepáticas de cáncer colorrectal, en pacientes seleccionados, se obtienen supervivencias a los 5 años del 25% al 40%¹¹²⁻¹¹⁴, mientras que sin tratamiento la supervivencia es menor del 2%¹¹⁵⁻¹¹⁸.

Aunque posteriormente se desarrollarán los siguientes puntos, antes de hacer cirugía de las metástasis hepáticas es imprescindible:

- 1) Estar seguros de que el tumor primario está controlado.
- 2) Hacer un diagnóstico de extensión intrahepática.
- 3) Excluir la enfermedad extrahepática.

Independientemente de los factores pronósticos de las metástasis hepáticas, las condiciones requeridas para indicar cirugía de las metástasis hepáticas son:

- 4) Operabilidad del paciente en ausencia de contraindicación para la cirugía mayor.
- 5) Expectativas globales de mortalidad en cirugía hepática por metástasis hepáticas inferiores al 5% como mínimo, como ya se ha comentado anteriormente.
- 6) Condiciones de resecabilidad:
 - o Posibilidad de exéresis con margen libre de la enfermedad hepática y extrahepática, inclusive de forma sincrónica o diferida.
 - o Mantenimiento de parénquima viable suficiente (mayor o igual al 30%)¹²⁵.

En el caso de las MH es más fácil señalar las contraindicaciones que las indicaciones.

En los casos dudosos es preciso analizar los factores pronósticos antes de aconsejar al paciente sobre la cirugía¹⁶¹⁻¹⁶³.

Ante una indicación límite, siempre primará el objetivo de no dañar sobre el de tratar, ya que la mortalidad de la mayoría de las series se debe a indicaciones forzadas como, resecciones demasiado amplias, demasiado complejas asociadas a hemorragia o en pacientes no adecuados por su patología de base^{164, 165}.

En este escenario se deben determinar los objetivos de la resección quirúrgica hepática en orden a obtener mejores resultados a través de la mejor selección de los pacientes¹⁶⁶.

En resumen, se acepta que no debe haber enfermedad extrahepática, ni recurrencia del tumor primario en otro sitio que no sea el hígado, que sea posible técnicamente la resección, que la condición del hígado remanente sea adecuada para evitar la insuficiencia hepática postoperatoria, que la condición del paciente permita este tipo de cirugía (comorbilidad)¹³⁰.

Tabla II.- Contraindicaciones para la resección de las metástasis hepáticas del cáncer colorrectal².

A. Respecto al paciente (Contraindicación para cirugía mayor):

1. Enfermedad cardiopulmonar avanzada.
2. Hepatopatía de base con criterios Child B, C, etc. (ver texto).

B. Respecto a las metástasis:

1. Enfermedad extrahepática no resecable con intención curativa. No se incluyen: metástasis pulmonares, recidiva locoregional resecables, e infiltración por contigüidad (diafragma, estómago, pared abdominal).
2. Metástasis en los ganglios del hilio hepático confirmadas histológicamente.
3. Imposibilidad técnica de reseca todas las lesiones sin producir insuficiencia hepática.
4. Más de 6 segmentos involucrados.
5. Más del 70% de afectación del parénquima hepático.
6. Afectación de las 3 venas suprahepáticas.

C. Respecto a la tecnología disponible:

1. Ausencia de Unidad de Cuidados Intensivos o equivalente.
2. Ausencia de banco de sangre propio.
3. Ausencia de ecografía intraoperatoria.

D. Respecto a la experiencia del equipo quirúrgico:

1. Falta de experiencia en cirugía guiada por segmentos y sus combinaciones.
 2. Falta de experiencia en técnicas de exclusión vascular del hígado.
 3. Ausencia de formación específica en cirugía hepática.
-

²Fuente: Herrera J, Balén E, Zazpe C, Lera JM. *Present state of the surgical treatment of hepatic metastasis of colorectal origin: a practical view*. Anales Sistema Sanitario Navarra 2002; 25(3): 321.

I.2.5.- FACTORES PRONÓSTICOS

Los factores pronósticos sirven como guía para aconsejar al paciente sobre el beneficio que puede obtener de la cirugía, pero no son suficientemente fiables para basar en ellos una contraindicación absoluta para la resección, ya que en todas las series hay supervivientes a largo plazo en casos teóricamente de mal pronóstico, probablemente porque existen factores biológicos no conocidos que determinan estas diferencias en la evolución¹⁶⁷.

Los factores pronósticos preoperatorios desfavorables, son necesarios para evaluar todos los procedimientos y técnicas empleadas, así como la comparación entre los diversos grupos¹⁶⁶, porque algunos de estos factores pronósticos, dependen de cada Centro Hospitalario y de cada Unidad Oncológica.

Basados en los estudios clásicos de Cady et al¹⁶⁸, hoy en día se acepta la clasificación referida por Fong et al^{116, 166, 169-171} y Blumgart et al¹⁴⁹ del MSKC de Nueva York (Curso del CNIO de octubre de 2006):

A) Respecto a los datos del tumor primario (CCR):

- Número de metástasis mayor de 3 con mala localización.
- Presentación sincrónica o intervalo libre inferior a 1 año.
- Tumor colorrectal estadio C de Dukes.
- Tamaño mayor de 5 cm.
- CEA mayor de 200 ng./ml.
- Ganglios positivos.
- Márgenes positivos.

La presencia simultanea de estos 5 factores esta relacionada con una supervivencia entre 0 y el 14% a los 5 años¹⁷².

En los casos con 3 y 4 factores la supervivencia es entre el 20 y 25% a los 5 años⁴⁶, mientras que la ausencia de factores pronósticos desfavorables ofrece una supervivencia a los 5 años superior al 60%¹⁷³.

Tabla III.- “Scores” pronósticos³.

Factores pronósticos: Edad > 60 años, infiltración de la serosa, infiltración linfática, intervalo > 2 años, tamaño de la metástasis mayor > 5 cm., nº de metástasis 1-3 ó > 3, margen > ó < de 1 cm.

<i>Riesgo</i>	<i>Supervivencia a 2 años</i>
Bajo: 0-1-2 factores	79%
Medio: 3-4 factores	60%
Alto: 5-6-7	43%

<i>Score</i>	<i>% de supervivencia</i>					<i>Mediana en meses</i>
	<i>1 año</i>	<i>2 años</i>	<i>3 años</i>	<i>4 años</i>	<i>5 años</i>	
0	93	79	72	60	60	74
1	91	76	66	54	44	51
2	89	73	60	51	40	47
3	86	67	42	25	20	33
4	70	45	38	29	25	20
5	71	45	27	14	14	22

³Fuente: Herrera J, Balén E, Zazpe C, Lera JM. *Present state of the surgical treatment of hepatic metastasis of colorectal origin: a practical view*. Anales Sistema Sanitario Navarra 2002; 25(3): 322.

B) *Respecto a los datos de las metástasis hepáticas:*

- 1) Factores de buen pronóstico^{5, 125}:
 - Ausencia de enfermedad extrahepática.
 - Menos de 4 metástasis hepáticas situadas en un sólo lóbulo.
 - Localización lejos de las estructuras vasculares (vena porta y vena cava).
 - Diámetro menor de 3 cm.^{116, 122-124}.
 - Edad < 60 años (este dato se considera más criterio epidemiológico que verdaderamente dependiente de las metástasis hepáticas).

- 2) Indicaciones de peor pronóstico^{5, 125}:
 - 4 o más metástasis hepáticas.
 - Enfermedad bilobular.
 - Metástasis hepáticas sincrónicas con el diagnóstico del tumor primario.
 - Presencia de enfermedad extrahepática.
 - Diámetro tumoral superior a 10 cm.
 - Proximidad a estructuras vasculares que impidan una resección con un margen de parénquima sano superior a 1 cm. (aunque como ya veremos este punto es actualmente muy discutible).
 - Recibir quimioterapia adyuvante tras la hepatectomía (este dato se considera más criterio oncológico que verdaderamente dependiente de las metástasis hepáticas).

Factores involucrados en el pronóstico que se han estudiado en distintos trabajos publicados, no prospectivos ni randomizados son la edad, género, estadio del tumor primario, grado de diferenciación celular del tumor primario, localización y tamaño del cáncer colorrectal, momento del diagnóstico, número y localización de las metástasis hepáticas¹³⁰.

Cummings et al¹⁷⁴ en el año 2007, elaboraron un estudio para comparar la supervivencia de los pacientes con metástasis hepáticas de cáncer colorrectal en los que se realizó algún tipo de hepatectomía entre 1991 y 2001 sobre 13599 pacientes. 7673 pacientes (56.4%) presentaron con enfermedad en etapa IV, y el resto de los pacientes presentan con enfermedad fase anterior o/posterior, desarrollando metástasis. Sólo 833 pacientes (6.1%), fueron sometidos a resección hepática y la tasa de mortalidad a los 30 días fue del 4.3%. La supervivencia global a los 5 años fue del 32.8% en los pacientes sometidos a resección hepática, en comparación con el 10.5% de los pacientes que no se sometieron a ningún tipo de resección hepática y se observó una mejor supervivencia en el subgrupo de pacientes que presentaron inicialmente la enfermedad en estadios Ia y III. Por estudio de regresión/correlación lineal, se pudo poner de manifiesto, una relación inversa entre la supervivencia y la edad.

Figueras et al¹⁷⁵ en el año 2007, investigaron también la supervivencia después de la resección curativa de las metástasis hepáticas colorrectales en un total de 501 pacientes, que tuvieron 545 resecciones. No había criterios predefinidos para la reseccabilidad en relación con el número o el tamaño de los tumores, la invasión locorregional o enfermedad extrahepática, salvo que la resección debía de ser macroscópicamente completa y curativa. En todos los pacientes se aconsejaba iniciar la quimioterapia adyuvante postoperatoria. De un total de 259 pacientes, 14 presentaban metástasis hepáticas mayores de 10 cm., 194 bilaterales, 140 con cuatro o más metástasis hepáticas y 73 con enfermedad extrahepática. Las tasas de supervivencia global a 1, 3, 5 y 10 años fueron del 88, 67, 45 y 36%, respectivamente. En un análisis multivariante, cuatro o más metástasis hepáticas y la enfermedad extrahepática fueron factores de mal pronóstico independientes. La quimioterapia adyuvante mejoró significativamente la supervivencia.

Según el Dr. Figueras (en el V *European University Diploma Hepatic-Pancreatic and Biliary (HPB) Cancers: Oncosurgical Strategies*, 2008-2009, impartido en el Centro Hepatobiliar del Hospital Paul Brousse, Villejuif, Francia) en su charla titulada “*Liver Metastases of Colorectal Cancer. Liver Resection. Principles, Prognostic Factors, Practical Policy*”, las metástasis hepáticas de origen colorrectal, se pueden resear independientemente de la situación y del tamaño en las siguientes situaciones:

- Si la resección es globalmente curativa.
- Si el hígado remanente mantiene una RFL (Remenant Function Liver) $\geq 30\%$.
- Si mortalidad $< 5\%$ y morbilidad $< 25\%$.

Otros factores a tener en cuenta son:

- Estado general del paciente.
- Respuesta a la quimioterapia.
- Daño hepático potencial.

De igual modo, Jonas et al¹⁷⁶ en 2007, revisaron de forma retrospectiva los resultados de 660 pacientes después de 685 resecciones hepáticas por metástasis de cáncer colorrectal de 1988 a 2004. Todos los pacientes tuvieron un periodo mínimo de seguimiento de 1 año. Para ellos, las tasas de mortalidad fueron del 1.5% (n=10) y 2.2% (n=15), a los 30 y 60 días del postoperatorio respectivamente. La tasa de curación fue del 84%. De supervivencia a los 5 años en todos los pacientes y en los pacientes de 1999 a 2004 después de la resección fue del 37% y del 50%, respectivamente. En un análisis multivariante, la radicabilidad quirúrgica, la afectación ganglionar de la cadena hepatoduodenal, el número de metástasis hepáticas y el período de tiempo que se tardaba en realizar la resección, eran factores pronósticos independientes.

Andújar et al¹⁷⁷, también en 2007, analizaron sus resultados en el tratamiento quirúrgico del cáncer colorrectal con metástasis hepáticas desde Enero de 1995 a Diciembre de 2005, sobre 201 pacientes con diagnóstico de metástasis hepáticas de cáncer colorrectal con resecciones hepáticas. El 19% tenían una edad igual o superior a 70 años de edad y con una comorbilidad en el 54% de ellos. La transfusión de sangre no fue necesaria en el 80% de los pacientes. La estancia media postoperatoria fue de 6 días. La mortalidad postoperatoria fue nula y la morbilidad fue del 19%. La morbilidad se asoció con el número de segmentos resecaados y la necesidad de transfusión de sangre. Las tasas de supervivencia a 1, 3 y 5 años fueron de 96%, 69% y 52%, respectivamente, mientras que las de supervivencia libre de enfermedad fueron de 58%, 32% y 24%, para esos años respectivamente.

Matsuda et al¹⁷⁸, en ese mismo año, estudian a 61 pacientes y también opinan que la hepatectomía es el único tratamiento que ofrece a largo plazo una supervivencia para los pacientes con metástasis hepáticas de origen colorrectal. Sin embargo, el 70-80% de los pacientes con resección completa, presentan enfermedad recurrente. Para su serie, la recurrencia después de la hepatectomía se observó en 41 pacientes (67.2%). Se revisaron los resultados de estos 41 pacientes y observaron que aquellos que presentaban un intervalo libre de enfermedad (DFI) mayor y que presentaban ganglios linfáticos locorregionales negativos en su primera hepatectomía, presentaban mayor supervivencia tras la rehepatectomía.

Ahmad et al¹⁷⁹ en el año 2007, realizaron un análisis retrospectivo de 274 resecciones hepáticas en 64 pacientes, para determinar la tasa de supervivencia. La tasa de supervivencia general después de la hepatectomía a 60 meses fue del 53% y a los 90 meses del 25%, respectivamente. No se identificaron factores de riesgo en el análisis multivariante. En los pacientes con recurrencia, la supervivencia a los 70 meses fue del 73% en los que se realizó una nueva hepatectomía y del 43% en los que no se realizó.

Belev et al¹⁸⁰ en 2007, se plantearon como objetivo, el analizar el impacto de una cirugía agresiva en la morbilidad, la mortalidad, las tasas de supervivencia y de establecer los beneficios de las estrategias con mayor índice de reseabilidad. Desde Enero de 2004 a Abril 2006, estudiaron a 29 pacientes con 44 resecciones hepáticas. En 15 de ellos (40%), se practicó una hepatectomía en el mismo tiempo quirúrgico que la resección de colon, termoablación después de la resección y quimioterapia adyuvante en 2 (4.3%), quimioterapia neoadyuvante en 8 (17.2%), hepatectomías en 2 tiempos en 1 (2.15%), debido a recurrencia realizaron 3 rehepatectomías (6.45%), 5 resecciones de metástasis mayores de 5 cm. y 4 resecciones de 4 o más metástasis hepáticas. La tasa de morbilidad fue de 15.9% (fugas biliares en 4 pacientes, absceso hepático en 1 e infección de herida en 2). La tasa de mortalidad fue del 2.2% (1 paciente). Por tanto concluyen que el enfoque con un mayor índice de reseabilidad, no tiene ninguna influencia ni en la morbilidad ni en la mortalidad.

Tomlinson et al¹⁸¹ en 2007, realizaron otra revisión retrospectiva para determinar la supervivencia a partir de una base de datos de 612 pacientes que se sometieron a resecciones hepáticas por metástasis de CCR entre 1985 y 1994 pero las muertes del período postoperatorio fueron excluidas. Describen 102 pacientes con más de 10 años de supervivencia.

Según los resultados obtenidos, los pacientes que sobreviven 10 años, parecen estar libres de enfermedad, mientras que aproximadamente un tercio de los vivos a 5 años de supervivencia fallecen por cáncer. En pacientes bien seleccionados, hay al menos un 15% de curación total para este tipo de enfermedad. Según ellos, la presencia de factores de mal pronóstico no excluye la posibilidad de supervivencia a largo plazo y de curar.

Shah et al¹⁸² en 2007, observaron la supervivencia a largo plazo después de la resección de metástasis hepáticas de CCR, en la provincia de Ontario, Canadá (con una población de 12 millones de habitantes) entre 1996 y 2004, sobre 841 pacientes en 43 centros. En el análisis meramente descriptivo que realizan, comentan los datos que se describen a continuación. Resección en cuña (n=303, 36%); lobectomía (n=466, 55%) y trisegmentectomías (n=72, 9%). La mayoría de resecciones hepáticas se realizaron más de 120 días después de la operación original del CRC (672 de 841, 80%). La mortalidad perioperatoria fue del 3%. La supervivencia a 1, 3 y 5 años después de la resección hepática fue de 88%, 59% y 43%, respectivamente. Los resultados en esta muestra son compatibles con los de un hospital de referencia en este tipo de intervenciones.

Zakaria et al¹⁸³ en 2007, se plantearon como objetivo, de igual modo a los anteriores autores, identificar predictores para elaborar un sistema de puntuación pronóstico y para evaluar la aplicabilidad general de los sistemas de puntuación pronósticos hasta la fecha, a partir de los expedientes médicos de 662 pacientes sometidos a resección de colon y metástasis hepáticas desde 1960 a 1995. A 5 años, la tasa de supervivencia fue del 37%. La probabilidad de recurrencia fue del 65% a los 5 años. La presencia o no de transfusión de sangre perioperatoria y de ganglios positivos de la cadena hepatoduodenal, fueron los principales factores determinantes de supervivencia y recurrencia. Para evaluar la aplicabilidad general de la propuesta de los sistemas de puntuación pronósticos para los pacientes con cáncer colorrectal metastásico es necesaria su validación externa (no sólo la interna) de todos ellos, previa a su utilización, dado que, según la opinión de este grupo, coincidente por otro lado con la nuestra, el valor clínico de estos sistemas de puntuación se ve sesgado, por lo que cada vez es más necesario la creación de estudios multicéntricos.

Artigas et al¹⁸⁴ en 2007, comentaban que la resección quirúrgica es el único tratamiento que mejora la supervivencia en pacientes con metástasis hepáticas de cáncer colorrectal, sobre todo cuando se lleva a cabo por un equipo multidisciplinario¹⁷². Analizaron retrospectivamente una serie de 116 pacientes que se sometieron a 138 resecciones hepáticas entre 1998 y 2004. Todos los pacientes fueron evaluados individualmente por un equipo multidisciplinario y entre los resultados que obtuvieron, describen a un 34.5% de los pacientes donde las lesiones eran sincrónicas. El número medio de metástasis por paciente fue de 2.43, el tamaño medio fue de 40 mm., en el 67.3% de los pacientes el tumor primario estaba en una etapa avanzada (III-IV) en el 98% de los pacientes el diagnóstico fue confirmado por exploraciones de tomografía computarizada helicoidal, resonancia magnética y ecografía intraoperatoria. Una media de 2.7 unidades de sangre transfundidas por paciente. La morbilidad postoperatoria fue del 31.2% y la mortalidad fue del 2.2%. La tasa global de supervivencia a los 5 años fue del 43.2%, variando en función de si los pacientes tenían más o menos de 4 metástasis hepáticas (43 y 50 meses, respectivamente), en función del tamaño tumoral (más o menos de 5 cm.), 60 y 50.6 meses, respectivamente y de si el sitio era monolobar o bilobar (60 y 43 meses, respectivamente). En 16 pacientes, la recurrencia de metástasis hepáticas, les llevó a realizar 22 rehepatectomías, teniendo en general, una supervivencia a 5 años del 36.7% después de la primera rehepatectomía pero fue de 36 y 12 meses respectivamente, después de un segunda o tercera respectivamente. Estos resultados confirman que las decisiones multidisciplinarias (tal y como se viene realizando en nuestro hospital), reducen la morbilidad y la mortalidad operatorias y aumentan la supervivencia de los pacientes¹⁷².

Leporrier et al¹⁷³ en 2006 realizan un estudio de 1325 pacientes con cáncer colorrectal entre Enero de 1994 y Diciembre de 1999, 358 desarrollaron metástasis hepáticas. De éstos últimos, el 18.8% de pacientes tenían metástasis sincronas, mientras que 29.3% desarrollaron metástasis en 3 años. La supervivencia media después del diagnóstico de metástasis hepáticas era 10.7 meses. Los factores pronósticos adversos significativos fueron la edad superior a 75 años, la invasión ganglionar del tumor primario, la distribución bilateral de metástasis y la presencia de otras metástasis extrahepáticas. La conclusión a la que llegan es que a pesar de la mejora en el tratamiento para las metástasis hepáticas, la edad y el grado de la enfermedad (clasificación TNM, etc.), siguen siendo factores limitadores para la resección quirúrgica y la quimioterapia adyuvante.

Tanaka et al¹⁸⁵ determinan en 2004, el valor relativo del tiempo como predictor de la recidiva y de la supervivencia después de hepatectomía en comparación con otros predictores establecidos. Estudiaron a 144 pacientes, para identificar los factores que influyen más en la supervivencia y la recidiva en el hígado remanente. Las tasas de supervivencia y de recurrencia a 5 años eran 49.8% y 50.8% respectivamente. Por análisis multivariante, el tamaño de las metástasis y la expresión de p53 por dichas metástasis, afectaron negativamente a la supervivencia.

El objetivo del estudio que realizan Mutsaerts et al¹⁸⁶ en 2005, era determinar factores pronósticos después de la resección hepática por metástasis colorrectales en 102 pacientes durante 10 años. La supervivencia estimada a los 2 años era del 71% y a los 5 años, del 29%. De 19 pacientes con la recidiva aislada en el hígado, 6 tenían una segunda metastasectomía realizada; 4 de los 6 todavía estaban vivos en el momento del estudio.

Encontraron que el número de lesiones hepáticas en la TC, el intervalo de tiempo entre la resección del tumor primario y el metastasectomía hepática y la sincronidad de las lesiones hepáticas metastásicas de CCR, demostraron ser valores pronósticos independientes con respecto a la supervivencia.

Nagashima et al¹⁸⁷ en 2004, describen que sigue siendo difícil preoperatoriamente seleccionar a buenos candidatos para la hepatectomía. 15 características clinicopatológicas fueron seleccionadas con carácter retrospectivo en 81 pacientes (grupo I). Estas características fueron incorporadas en un análisis multivariante para determinar las variables independientes y significativas que afectaban pronóstico a largo plazo después de la hepatectomía e intentaron seleccionar a buenos candidatos para resección hepática, empleando la invasión de la serosa de CCR, la invasión ganglionar del cáncer primario, es decir, etapa C de Dukes, metástasis hepáticas múltiples, las metástasis hepáticas mayores de 5 cm. de diámetro y las metástasis extrahepáticas. La utilidad del nuevo baremo de puntuación fue examinada, a su vez, en una serie de 70 pacientes de otro hospital (grupo II). Usando estas cinco variables, crean una nueva clasificación de los pacientes con las metástasis colorrectales en el hígado, para la selección preoperatoria de buenos candidatos a la resección hepática.

El objetivo del estudio de Adachi et al¹⁸⁸ en 1999, era clarificar las características histopatológicas del cáncer colorrectal con metástasis hepáticas. Realizaron un estudio histopatológico retrospectivo en 335 pacientes que experimentaron resección del cáncer colorrectal en un periodo de 15 años. Los parámetros histopatológicos de los tumores con metástasis fueron comparados con los no metastásicos. 41 pacientes (12%) tenían metástasis simultáneas en el hígado. Los tumores que tenían metástasis hepáticas, en comparación con los que no las tenían, fueron caracterizados por un tamaño tumoral mayor de 6 cm. (51 contra 28%), presencia de la invasión serosa (98 contra 66%), invasión linfática (34 contra 15%), invasión venosa (24 contra 3%) y metástasis ganglionar (85 contra 39%). El análisis multivariante demostró que los factores asociados de manera independiente a las metástasis en el hígado eran invasión serosa, invasión venosa y metástasis ganglionar, con especial relevancia de estos dos últimos.

En esta misma línea, Nagashima et al¹⁸⁹ en 1999, intentan presentar las nuevas características histopatológicas de estos tumores. Para ello, estudian las características clinicopatológicas de 63 pacientes de manera retrospectiva para determinar que factores pronósticos influyen a largo plazo, después de una hepatectomía para los tumores metastásicos de cáncer colorrectal. Los porcentajes de supervivencia a 1, 3, y 5 años después de la realización de una hepatectomía eran 87.8%, 55.2% y 47.3%, respectivamente. Las nuevas características histopatológicas que observan son el crecimiento expansivo, la fibrosis marginal e infiltración linfocítica peritumoral hepática. Realizando paralelamente un análisis multivariante, la naturaleza de lo que denominan como crecimiento infiltrativo, es decir, no expansivo, del tumor hepático era uno de los factores pronósticos que influían negativamente en la supervivencia. Factores tales como, la invasión ganglionar del tumor primario de colon y de la presencia de metástasis tanto hepáticas como de otros órganos sistémicos, también fueron determinados como factores pronósticos negativos.

Aplicaremos estos criterios en la presente Tesis Doctoral como posteriormente describiremos con más detalle.

Secco et al¹⁹⁰ en 1997, estudiaron a una serie de 387 pacientes con metástasis metacronas de CCR entre Enero de 1980 y Diciembre de 1990 seguidos un mínimo de 5 años, estudiándolos de forma retrospectiva. Los marcadores pronósticos más importantes fueron la infiltración parietal y ganglionar del CCR. Por tanto, este estudio llega a la conclusión de que algunos indicadores del tumor primario determinan la incidencia de producir metástasis, pero no la extensión de las mismas.

En la actualidad, el valor fundamental de los factores pronósticos, es estratificar los pacientes en grupos de riesgo para comparar casuísticas, más que basarse en ellos para contraindicar una intervención en un paciente técnicamente resecable¹⁹¹.

En relación con la cirugía, el factor con mayor valor predictivo de supervivencia es el margen de resección, y además es el único sobre el que el cirujano puede actuar, considerándose óptimo si el tumor está a más de 10 mm. del límite quirúrgico extirpado¹²⁵.

La dificultad a la hora de valorar la indicación se debe a que la presencia de tumor extrahepático, la posibilidad de conseguir un margen libre de tumor y el número real de metástasis se conocen en el curso de la laparotomía.

Wray et al¹⁹² en 2007, evaluaron la recurrencia y la supervivencia de 118 pacientes entre 1992 y 2004 en base a los márgenes libres de resección hepáticas. Todos los pacientes fueron divididos en 3 grupos: margen de resección (MR) de menos de 1 cm. (n=64), MR superior a 1 cm. (n=33) y en una nueva resección, margen superior a 1 cm. (n=21). Los pacientes con un margen superior a 1 cm., tuvieron una mejor supervivencia libre de enfermedad (39.2 vs 22.9 meses) y frente a aquellos con margen inferior a 1 cm. de 59.6 vs 44.2 meses. El margen inferior a 1 cm. y la rehепatectomía (aunque sea el margen superior a 1cm.) se asocia con un mayor riesgo de recurrencia local y distante, que puede ser tanto un reflejo de una cirugía insuficiente como de la propia biología del tumor.

En contrapunto, Bodingbauer et al¹⁹³, también en 2007, plantearon un estudio con el objetivo de examinar la relación entre el estado de los márgenes quirúrgicos y el sitio de recurrencia después de la resección hepática potencialmente curativa de metástasis colorrectal. Entre Enero de 2000 y Diciembre de 2003, 176 pacientes fueron sometidos a resección hepática con intención curativa.

En el análisis anatomopatológico, los márgenes de resección fueron positivos en 43 pacientes, negativos por 1-9 mm. en 110 pacientes y más de 9 mm. en 23 pacientes. Con un seguimiento de 33 meses, 133 de los 176 pacientes habían desarrollado una recidiva, sólo 5 en el margen quirúrgico, por lo que la recurrencia en el margen quirúrgico no la relacionaron con el tamaño de los márgenes. En general, pasaron 12.6 meses hasta la aparición de recurrencia, que es independiente de los márgenes quirúrgicos, aunque hubo una proporción significativamente mayor de pacientes con múltiples metástasis en el grupo con un margen positivo. La conclusión a la que llegan, es que la tasa de recurrencia en el margen quirúrgico fue baja y que un margen positivo no se asoció con un mayor riesgo de recurrencia tanto en el mismo margen quirúrgico como en otros lugares anatómicos.

Abdalla et al¹⁹⁴ en 2007, plantearon un estudio multicéntrico entre Mayo de 1990 y Septiembre de 2004 de 580 pacientes encontrando que en 40 de ellos (7%), las metástasis se situaban en el lóbulo caudado. Los pacientes con metástasis en dicho lóbulo caudado, tenían más probabilidades de tener cáncer colorrectal sincrónico primario (63% vs 36%), de tener metástasis múltiples (70% vs 51%) y requerían ampliar la resección hepática más a menudo que los pacientes con metástasis en otros segmentos (60% vs 18%). Complicaciones perioperatorias (43% vs 28%) y una mortalidad postoperatoria a 60 días (0% vs 1%). La anatomía patológica de los márgenes arrojó resultados positivos en 15 pacientes (38%) con metástasis en el caudado y en 43 pacientes (8%) de los que no la situaban en él. Tenían una supervivencia libre de enfermedad y global a los 5 años más baja (libre de enfermedad: 24% vs a 44%; general: 41% vs a 58%).

Seifert et al¹⁹⁵ en el año 2000 realizan un análisis retrospectivo de 120 pacientes que experimentan resección hepática por metástasis de cáncer colorrectal entre 1985 y 1996. Para ello calcularon el periodo de enfermedad libre y mediante un análisis uni y multivariante valorar los distintos factores pronósticos. La morbilidad y mortalidad perioperatoria eran 28.3% y 5.8% respectivamente. La supervivencia total media era 30 meses con un índice de supervivencia de 5 años del 31%. Llegan a la conclusión de que la resecabilidad era el primer factor pronóstico y que dicha resección debe procurar ser completa, con márgenes claros y siendo especialmente beneficiosa en pacientes con lesiones pequeñas menores de 3.5 cm., dado que metástasis hepáticas menores de 3.5 cm. de diámetro era el único factor independiente asociado a un pronóstico adverso.

Yamamoto et al¹⁹⁶ en 1999, parten de la idea de que el margen quirúrgico sigue siendo una cuestión de controversia pretendiendo clarificar los factores pronósticos significativos después de hepatectomía en las metástasis de cáncer colorrectal, entre 1992 y 1994. La conclusión a la que llegan es que un margen quirúrgico excesivo no es esencial para la resección hepática curativa, aunque los márgenes quirúrgicos positivos deben ser evitados. Los factores de riesgo potenciales que afectan a la supervivencia, como la invasión hepática de la vena porta y la ausencia de pseudocápsula tumoral, pueden ser muy importantes para definir las indicaciones del tratamiento neoadyuvante postoperatorio.

Taylor et al¹⁹⁷ en 1997 basándose en la idea de que sigue habiendo un cierto grado de controversia con respecto a los criterios de selección, en particular sobre las características preoperatorias, que son predictores útiles en la supervivencia tras la resección. Estudiaron a 123 pacientes en el Hospital de Toronto entre el Agosto de 1977 y Junio de 1993. De ellos, 77 tenían lesiones solitarias, 15 tenían lesiones con nódulos satélites y 31 tenían lesiones múltiples. Las metástasis sincronas fueron halladas en 40 pacientes y 83 pacientes tenían lesiones metacronas. 51 pacientes tenían lobectomías formales y 21 habían experimentado lobectomías ampliadas. Observaron que las complicaciones postoperatorias aparecieron en el 28% de pacientes, pero no había muertes peroperatorias. La supervivencia total a 5 años era el 34%. Había una diferencia significativa en supervivencia según el número de metástasis. Los pacientes con lesiones solitarias tenían una supervivencia a 5 años del 47% comparado con el 17% para las lesiones múltiples. No había diferencias significativas en la supervivencia basada en la edad, el sexo, ni existencia de lesiones sincronas contra lesiones metacronas, el estado de los ganglios linfáticos a la hora de cirugía original, transfusión de sangre ni el tamaño del tumor. Llegan a la conclusión de que el predictor más confiable de la supervivencia a largo plazo es el número de metástasis en el hígado.

Nanashima et al¹⁹⁸ en 2001 describen la relación entre el pronóstico del paciente y la propia biología del tumor, estudiando la aportación de nuevos marcadores tumorales al pronóstico de los pacientes tras hepatectomía e intentan contribuir a un nuevo estadiaje tumoral proporcionando un análisis inmunohistoquímico de los factores biológicos del tumor. Analizaban la expresión de la p53, contaje de microvasos, el antígeno nuclear de la célula de la proliferación (PCNA) y la expresión de nm23. Examinaron 81 pacientes y observaron que en los pacientes que experimentaron embolización antes de cirugía, la expresión p53 tendía a ser más alta que en pacientes sin ella (el 33% contra el 11%).

Una baja invasión microvascular del tumor y una expresión negativa nm23 fueron asociadas a una supervivencia libre de enfermedad mayor por análisis univariante además de estar relacionados con un menor tamaño del tumor, con una menor invasión vascular y menor ascitis a largo plazo. Así, llegan a la conclusión de que una menor invasión microvascular del tumor parece ser un marcador pronóstico útil para predecir la recidiva de metástasis hepáticas de origen colorrectal y la supervivencia del paciente.

Weber et al¹⁹⁹, también en 2001, creen que a pesar de que muchos informes se centraban en factores pronósticos después de hepatectomía, pocos estudios han investigado factores patológicos como por ejemplo la existencia de pseudocápsula fibrosa, la estructura de crecimiento en el margen del tumor y la PCNA. Plantean este estudio para investigar si la ausencia de pseudocápsula, la estructura de crecimiento infiltrativo de las metástasis y una proliferación más alta de las células de CCR (por reactividad inmunohistoquímica determinando el índice de proliferación LI Ki-67) estaban asociadas a una supervivencia más pobre después de la hepatectomía entre pacientes con las metástasis colorrectal del hígado. Desde un punto de vista práctico, hay que tener en cuenta que los marcadores Ki-67 y PCNA son similares aunque no idénticos, de tal modo que lo obtenido al medir con uno u otro marcador es parecido (la proliferación celular). Para ello entre 1988 y 1998, 221 pacientes experimentaron resección hepática con intento curativo.

Los análisis uni y multivariante de la supervivencia, demostraron que la pseudocápsula, la presencia de crecimiento de células tumorales en los márgenes y el LI Ki-67 eran factores pronósticos significativos, además de tener tendencia a la formación de metástasis sincrónicas.

Lunevicius et al²⁰⁰ en 2001, comentan que la cápsula fibrosa alrededor del carcinoma hepatocelular es un indicador de buen pronóstico sin embargo, la respuesta estromal fibrótica hepática a un tumor metastásico sigue siendo confusa. Para clarificar el predominio de la formación capsular fibrótica alrededor de las metástasis hepáticas así como de su significación pronóstica y biológica se investigaron a 69 pacientes que experimentaron hepatectomía radical debido a las metástasis hepáticas de CCR, empleando métodos inmunohistoquímicos. Las metástasis encapsuladas por una banda fibrótica gruesa que rodeaba la superficie entera de una metástasis fueron detectadas en el 20% de los casos. El índice de la recidiva en el hígado remanente, que es un indicador importante para el pronóstico, era perceptiblemente más bajo en el grupo que tenían encapsuladas las metástasis con respecto al grupo que no las tenían encapsuladas.

Los resultados indican que la formación capsular fibrótica está asociada a un índice más bajo de la recidiva local en el hígado remanente y que la cápsula puede servir como barrera mecánica y química a la invasión local por las células metastásicas del tumor. Además, se observó que las células estromales de proliferación capsular son miofibroblastos derivados de células productoras de parénquima hepático, activados por las metástasis.

Kato et al²⁰¹ parten de igual modo, en un estudio 2003, con la idea de determinar los factores que afectaban al pronóstico del tratamiento y los resultados terapéuticos en 585 pacientes en los que se practicó hepatectomía entre 1992 y 1996 en 18 instituciones en Japón. La tasa de supervivencia a 5 años para las tratadas por hepatectomía era más alta (32.9%) que para las que no experimentaron dicha hepatectomía (3.4%). Después de realizar hepatectomía para las metástasis hepáticas la forma más frecuente de recidiva estaba en el hígado remanente (41.4%), seguido por la recidiva pulmonar (19.2%) y otras localizaciones diferentes (7.2%).

Los factores del tumor primario que afectaban al pronóstico incluyeron el adenocarcinoma mal diferenciado o el carcinoma mucinoso, la invasión en profundidad, las metástasis ganglionares en estadios N₁ y N₂ y por último, el estadio D de la clasificación de Dukes.

Los factores a nivel hepático que afectaban de igual modo al pronóstico después de la cirugía de las metástasis hepáticas incluyeron el tumor residual R₂ (R₀ indica no tumor residual, R₁ tumor residual microscópico, R₂ tumor residual macroscópico), las metástasis extrahepáticas resecaadas o no, las metástasis hepáticas de grado 3 estipulada por la Clasificación Japonesa del carcinoma colorrectal (grado 1 indica buena diferenciación, grado 2 medianamente diferenciado, grado 3 pobremente diferenciado, grado 4 tumor indiferenciado), cuatro o más metástasis, el margen de la resección menor de 10 milímetros y de las cifras de CEA pre y postoperatorias.

Kokudo et al²⁰² en 2002, parten de la idea de que el requisito mínimo puede ser menor que el margen previamente recomendado de 10 mm. Identifican los márgenes mínimos (SMs) determinando la presencia de micrometastasis alrededor del tumor usando técnicas genéticas e histológicas, e investigan si están asociados a recidiva del tumor o/y afectan a la supervivencia del paciente. Las muestras tomadas del tumor y del parénquima fueron determinadas para observar la presencia del K-ras y las mutaciones p53. Analizan a 194 pacientes que habían experimentado resecciones hepáticas entre el año 1980 y 2000.

De 62 muestras de metástasis hepáticas, 39 eran positivos para K-ras, para las mutaciones del gen p53 o ambos. La existencia de micrometástasis en el parénquima adyacente que rodeaba las metástasis, estaba presente en el 2% (5/199) de las muestras y fue situado a 4 mm. del extremo de avance del tumor. Existían más micrometastasis en el pedículo de Glisson 14.3% (3/21), pero éstos también se identificaron a una distancia corta del borde del tumor (menor de 5 mm.). De las 5 micrometástasis detectadas por análisis genético, sólomente 2 fueron confirmadas por el examen histopatológico.

El análisis de resultados demostró que la incidencia de recidiva disminuyó al 20% cuando el SM era de 2 mm. o más. Cuando el margen se situaba entre 2 y 4 mm., 4 mm. y más de 5 mm. fueron respectivamente de 13.3% (6/45), 2.8% (1/36) y el 0% (0/102). Proponen un SM de 2 mm. como requisito mínimo clínico aceptable, que lleva aproximadamente un riesgo del 6% de recidiva relacionada con ese margen tumoral.

Para evaluar el valor pronóstico de la concentración postoperatoria del antígeno carcinoembrionario (CEA) y del grado de márgenes quirúrgicos después de la resección de las metástasis del hígado del cáncer colorrectales, Gervaz et al²⁰³ en el año 2000, realizan un estudio retrospectivo con 49 pacientes englobando el valor pronóstico de las variables que pueden afectar al pronóstico por análisis univariante y multivariante. La supervivencia media era 24 meses. Los márgenes de resección estaban claros (>1 cm.) en 10, cercano (<1 cm.) en 25 e invadido en 9 pacientes. En análisis univariante, una concentración postoperatoria de CEA menor de 4 ng./ml. fue correlacionada con supervivencia prolongada, pero la anchura del margen de la resección no era de importancia pronóstica. No había correlación entre la anchura de los márgenes de la resección y la concentración postoperatoria de CEA. En análisis multivariante, las concentraciones postoperatorias de CEA iguales a 4 ng./ml. o más fueron asociadas al riesgo creciente de muerte. Se llega a la conclusión de que el nivel del CEA postoperatorio ofrece un pronóstico mejor que la determinación de los márgenes de resección.

Ambiru et al²⁰⁴ en 1999, realizan otro estudio que plantea como idea de partida, que la resección hepática produce la mejor supervivencia para los pacientes con carcinoma colorrectal metastásico hepático. Sin embargo, las recidivas se observan en cerca de 60% de pacientes después de la resección hepática curativa. Examinaron los factores pronósticos entre el Abril de 1984 y Septiembre de 1997 en 168 pacientes. Los resultados obtenidos fueron que la supervivencia total era del 42% a los 3 años y del 26% a los 5 años (incluyendo un 3.5% de índice de mortalidad

quirúrgica). El 31% de los pacientes hicieron micrometastasis a una distancia media de 3 mm. del borde metastásico del tumor. La presencia de pseudocápsula fibrosa microscópica fue observada en 28% de pacientes. Los factores pronósticos eran el estadio ganglionar del tumor primario, número de metástasis, margen de resección, pseudocápsula fibrosa y quimioterapia neoadyudante. Concluyen que la resección hepática es eficaz en pacientes con MHCCR; que el margen adecuado de resección y la quimioterapia neoadyudante pueden mejorar los resultados; y que la pseudocápsula fibrosa microscópica puede ofrecer información postoperatoria adicional como factor pronóstico independiente.

Existen también teorías que versan sobre diferentes alteraciones genéticas. Tal es el caso de Ki et al²⁰⁵ en 2007, que iniciaron su investigación basándose en que las metástasis hepáticas son una de las principales causas de muerte en el cáncer colorrectal (CCR). Para entender este proceso, se investigó si la expresión genética coincide con el perfil de los carcinomas colorrectales y metástasis hepáticas, y si ésta, podría revelar los principales eventos moleculares implicados en la progresión tumoral y las metástasis. Estudiando el DNA celular de las muestras de tejidos tumorales y eliminando el efecto de contaminación celular normal de cualquier estudio anatomopatológico, se identificaron 17104 genes con las siguientes muestras de tejidos: de 25 pares de tejidos normales de mucosa colorrectal, 47 de tumores primarios de colon sin metástasis, 13 de hígado normal correlacionadas con 27 de metástasis hepáticas. Observaron 2 cosas muy interesantes; por un lado se identificaron 46 genes que pueden desempeñar un papel importante en la progresión de la metástasis hepática en el CCR y por otro lado se evidenció que 21 de los 46 genes son expresados diferencialmente en los tumores CCR con metástasis hepáticas sincrónicas en comparación con los tumores sin metástasis hepáticas.

Otras teorías se fundamentan en la alteración a nivel molecular que produce la respuesta inflamatoria sistémica por la presencia de las metástasis hepáticas. Este es el caso de Oshima et al²⁰⁶ y de Lehner et al²⁰⁷ en el año 2007, que comentaban que las principales causas moleculares derivadas de los tumores malignos hepáticos se desconocen, por lo que mostraron la regulación de los principales factores nucleares de células hepáticas en humanos con CCR y metástasis hepáticas, en particular, el gen que codifica tanto la expresión del factor HNF_{4α}, como el HNF₆, con actividad selectiva regulada por la producción de metástasis hepáticas. Su expresión no es factor de buen pronóstico, ya que se observa un aumento significativo tanto a nivel de las metástasis hepáticas como del cáncer primario de colon.

También Rubie et al²⁰⁸, en este sentido, en 2007, investigaron la sobreexpresión de la IL-8 en 48 muestras de CCR primario sin metástasis evidentes, comparándola con la expresión en tejidos resecados de otros 16 pacientes con CCR y metástasis hepáticas sincronas o metacronas y 6 pacientes con colitis ulcerosa. Existía una sobreexpresión significativamente más alta en relación con la presencia y desarrollo ulterior de las metástasis, siendo dicha expresión de hasta 80 veces más frecuente que para pacientes con colitis ulcerosa y a la vez, de 30 veces superior en pacientes con CCR frente a los de colitis ulcerosa. Estos resultados, indican una asociación entre la IL-8 y la expresión, inducción y progresión del CCR y el desarrollo de metástasis hepáticas. Por otra parte, la expresión de la IL-8 tiene una estrecha correlación con la clasificación del tumor.

Rohde et al²⁰⁹, en 2007, investigaron la asociación de la fosfoproteína osteopontina (OPN), con la progresión tumoral en numerosos tumores incluidos los CCR. Para tal efecto, estudiaron a 130 pacientes con CCR y metástasis hepáticas, llegando a la conclusión de que la mutación del gen supresor tumoral APC era necesaria para regular la expresión de OPN en la transcripción de los tumores. Por lo tanto, es un gen con potencial efecto OPN transcripcional aberrante y la expresión de OPN predice de manera inversamente proporcional, la supervivencia en el cáncer de colon humano con metástasis hepáticas.

Kito et al²¹⁰ en 2007, comentan que la respuesta inmune local a las metástasis hepáticas de cáncer colorrectal sigue estando poco clara. El tiempo de duplicación (TD) de las metástasis hepáticas de cáncer colorrectal es un buen índice de crecimiento del tumor, por lo que examinaron la correlación entre el tumor y el DT en metástasis hepáticas de cáncer colorrectal de 20 pacientes. Lo que concluyeron, es que el aumento de DT debido al tratamiento recibido sobre el tumor primario (cirugía o/y QT o/y RT), hizo proliferar las poblaciones, a nivel local, de CD₈⁺ y las células T CD₈₃⁺, incluso en las MHCCR, por lo que la expresión de dichas células, aumenta el tiempo de duplicación y aumenta la supervivencia del paciente.

Los factores pronósticos también sirven para estratificar pacientes de mal pronóstico para ensayos clínicos con tratamiento adyuvante: quimioterapia, crioterapia o radiofrecuencia.

Así, un factor pronóstico informa acerca de la posible evolución individual de grupos clínicos, pudiendo seleccionar aquellos susceptibles de otros tratamientos.

En general, como hemos expuesto, nos basamos en características del paciente, tumor, clínica y diagnóstico, referido a determinados intervalos de tiempo como son la supervivencia global, intervalo libre de recaída o progresión. En el cáncer colorrectal los objetivos son predecir la posibilidad de invasión regional o sistémica, la efectividad de un tratamiento quirúrgico, la respuesta de un tratamiento con quimioterapia, radioterapia o ambas, el patrón de recurrencias y por último predecir la supervivencia.

Actualmente se reconoce que además de los parámetros clínicos clásicos existen otros biológicos inherentes a la tumoración que pueden tener valor pronóstico y terapéutico (marcadores de inestabilidad de microsatélites, sobreexpresión de EGFR, etc.)²¹¹. Dentro de los factores biológicos pronósticos podemos destacar el papel de los siguientes.

I.2.5.1.- p53

Es el controlador del ciclo celular por excelencia y se encarga básicamente, de que ninguna célula con alteraciones importantes en su DNA complete el ciclo celular¹⁹⁸.

Dentro de la carcinogénesis del cáncer de colon juega un papel fundamental, especialmente en los carcinomas ligados a la vía supresora, la más importante desde el punto de vista cuantitativo, y que supone en torno al 80% de los carcinomas colorrectales¹⁸⁵.

En estudios preclínicos se ha observado cómo mutaciones de p53 confieren una menor sensibilidad de las células neoplásicas a la quimioterapia (a excepción de taxanos) y radioterapia.

Según Nitti et al²¹² en 1998, dado que existe una asociación entre la expresión nuclear de la proteína p53 en células del tumor y una supervivencia menor en pacientes con cáncer colorrectal (CCR), en su estudio investigan la significación pronóstica de la expresión nuclear de la proteína p53 en metástasis hepáticas de CCR después de resección hepática curativa, en 69 pacientes entre Febrero de 1987 y Octubre de 1993. La expresión de inmunohistoquímica de la proteína p53 fue evaluada utilizando anticuerpos monoclonales y se intentó determinar la influencia relativa de diversos factores pronósticos. Así, el 63.8% (44 pacientes) eran p53 positivos. Las curvas de la supervivencia de Kaplan-Meier demostraron que los pacientes con metástasis p53 positivas tenían una supervivencia media de 27 meses contra 93 meses para los pacientes con metástasis de p53 negativas. A los 3 y 5 años tras el tratamiento, las tasas de supervivencia eran del 31.5% y del 21% en pacientes con las metástasis de p53 positivas, y del 71.8 y 53.1% en pacientes con metástasis p53 negativas. En el análisis multivariante la existencia o no de la expresión p53 era el mejor predictor de la supervivencia siendo el cociente de probabilidades de muerte en pacientes con lo tumor p53 positivo respecto a los negativos de 2.53.

La idea principal a la que llegan es que la expresión nuclear de la proteína p53 en metástasis hepáticas del CCR es un factor pronóstico independiente de la supervivencia después de la resección hepática. Estos resultados pueden ser de importancia clínica en la selección de los pacientes que más probablemente se van a beneficiar de la resección hepática y se podría utilizar como criterio para la estadificación en ensayos con terapia adyudante.

Saw et al²¹³ en el año 2002, comentan que el pronóstico de estos pacientes se basa en los factores clinicopatológicos (del cáncer primario y de la metástasis hepática) y que en realidad éstos, no predicen exactamente el comportamiento subsecuente del tumor. El objetivo de este estudio es evaluar 3 marcadores genéticos moleculares p53, DCC y timidilato sintetasa en el tumor colorrectal primario y las metástasis hepáticas resecaadas y determinar su correlación, si la hay, con la supervivencia. Para ello, estudiaron a 63 pacientes con metástasis hepáticas y tumores primarios colorrectales usando marcadores inmunohistoquímicos para la p53, para el DCC y para la timidilato sintetasa, así como mutaciones de la p53 usando análisis reacción en cadena de la polimerasa y de su polimorfismo (PCR-SSCP). Los resultados fueron correlacionados con supervivencia. En este estudio no observan correlación entre la p53, el DCC, ni la timidilato sintetasa ni tampoco entre el análisis p53 por PCR-SSCP y la supervivencia para las metástasis hepáticas o el tumor primario colorrectal.

Khan et al²¹⁴ en 2001, describen la relación entre el número y el sitio de las mutaciones genómicas de la p53 en cáncer colorrectal metastásico hepático y la respuesta a la FURD arterial, recogiendo las biopsias de metástasis a la hora de la laparotomía con la consiguiente canulación arterial hepática en 28 pacientes con metástasis colorrectales metacronas del hígado. Las mutaciones del gen p53 fueron determinadas usando la transcriptasa inversa y la PCR y la respuesta a la quimioterapia fue determinada por TC después de 4 meses tras el tratamiento.

Los resultados apoyan un papel importante de las mutaciones en la p53 en la resistencia al tratamiento de esta enfermedad con pirimidinas fluoradas y sugieren que la presencia de tales mutaciones, puede ser una contraindicación al tratamiento de las metástasis colorrectales en el hígado con FURD arterial hepática.

Backus et al²¹⁵ toman como punto de partida en 2001, que la timidilato sintetasa (TS) se ha asociado al resultado clínico en cáncer colorrectal diseminado, al ser una enzima de la vía metabólica de algunos agentes quimioterápicos. Sin embargo, muchos pacientes con una expresión baja de la TS todavía no pueden responder al tratamiento. Por lo tanto, estudian las proteínas del ciclo celular, Rb, E₂F₂, Ki-67, p21 y p53 y las proteínas, mcl-1, hax, bcl-xl, bcl-2, el receptor Fas, el ligando Fas, caspasa-3, M₃₀ y PARP apoptoica como factores predictivos potenciales.

A partir de la biopsia de las metástasis de 31 pacientes, se determinó la expresión de las diferentes proteínas por inmunohistoquímica y relacionando el tratamiento intravenoso con 5 fluorouracilo (5-FU) con el tiempo de la progresión del tumor (TTP) y la supervivencia total (TS).

La expresión de la p53 y del Rb se correlacionó con una supervivencia después del tratamiento con 5-FU, de 79 semanas en pacientes con altos niveles de p53 o de Rb, comparada con cifras de 36 y 44 semanas para los pacientes que expresaban niveles bajos de p53 o del Rb, respectivamente. El análisis multivariante demostró que p53 era el mejor predictor independiente para la supervivencia comparado con el sexo, la edad o el tratamiento anterior con quimioterapia. Después de la infusión arterial hepática de 5-FU, los pacientes con una expresión alta de la TS tenían un rango de supervivencia más corto que éstos con una expresión baja. La proteína antiapoptoica mcl-1 era el único factor, que se correlacionó con buena respuesta al tratamiento con 5-FU. El 35% de pacientes con una expresión difusa mcl-1 respondieron, mientras que respondieron 90% de pacientes con una expresión perinuclear. Estos resultados indican que además de la TS, también el Rb, p53 y mcl-1 están correlacionados con buen resultado clínico en pacientes con metástasis hepáticas de cáncer colorrectal.

Rosty et al²¹⁶ en 2001, comentan que los estudios *in vitro* y clínicos han sugerido que el fenotipo de alta frecuencia de la inestabilidad microsatélite (MSI-H), p53 y las mutaciones de K-ras pudieron influir en la respuesta a la quimioterapia. Las metástasis hepáticas irresecables del CCR se tratan comunmente con el 5-FU y el ácido folínico (AF). Los determinantes moleculares predictivos de respuesta al tratamiento con 5-FU serían cruciales para las indicaciones óptimas de la quimioterapia en estos pacientes.

Los fenotipos de MSI-H, p53 y el estado del K-ras fueron determinados en 56 pacientes. La tasa de respuesta objetiva después de un tratamiento de 3 meses fue del 32.1%. El predominio de las mutaciones p53, de las mutaciones de K-ras y del fenotipo de MSI-H eran 62.5%, 30.3% y 1.8%, respectivamente. No se encontró ninguna asociación significativa entre la respuesta a la quimioterapia y las mutaciones p53 y de K-ras. Así, la determinación del fenotipo de MSI-H, del p53 y del estado de K-ras en metástasis hepáticas del CCR no discrimina al grupo de los pacientes que deben beneficiarse de la quimioterapia 5-FU.

Heisterkamp et al²¹⁷ en 1999, describen que los resultados de la cirugía hepática para las metástasis colorrectales son muy esperanzadores. La selección de pacientes de riesgo elevado es un paso obligatorio hacia el uso eficaz de la quimioterapia de neo-coadyuvante. En su estudio, la expresión del gen p53 supresor del tumor en metástasis colorrectales fue correlacionada con la recidiva después de la resección. Metodológicamente, se partió de series retrospectivas en las que se determinó la expresión de la p53 usando métodos inmunohistoquímicos estándares de 45 resecciones hepáticas entre 1986 y 1996 comparando la supervivencia de los grupos p53+ y p53-.

Así, la supervivencia media fue de 36 meses con una supervivencia estimada a 5 años del 43%, pero la supervivencia ajustada para cada uno de los grupos no era perceptiblemente diferente entre p53+ (n=24) y los p53- (n=21) respectivamente. Según sus planteamientos, los pacientes de riesgo para la recidiva de enfermedad que sigue a una hepatectomía parcial para las metástasis de cáncer colorrectal no pueden ser identificados por la expresión de la p53.

Costa et al²¹⁸ en 1997, analizaron la relación entre los marcadores fenotípicos (dependientes del DNA) y funcionales (fracción de la célula de la S-fase, expresión de la proteína p53 y bcl-2) y definen su importancia en cuanto a los aspectos clínicos en una serie retrospectiva de metástasis resecadas. Estudian 104 pacientes determinando la ploidía del DNA por citometría de flujo, el índice de timidina (TLI) por autorradiografía y la expresión de p53 y de bcl-2 por inmunohistoquímica.

En cuanto a los resultados, el TLI era un indicador significativo para la recaída en 4 años, el estudio del DNA era un indicador sugestivo del resultado clínico y la expresión de p53 y bcl-2 no proporcionó ninguna información clínica. Por análisis multivariante, la tasa de proliferación y la clasificación de Dukes seguían siendo parámetros pronósticos independientes.

Belluco et al²¹⁹ en 1996, intentan determinar si la expresión de la proteína p53 es similar dentro del cáncer colorrectal primario (CCR) y de las metástasis sincronas (regionales y distantes) y si la expresión nuclear de la proteína p53 podría predecir el resultado en pacientes con metástasis irresecables sincronas hepáticas tratadas con quimioterapia arterial hepática (HAI). En 50 pacientes, los patrones de la expresión nuclear de p53 fueron correlacionados con variables y resultados clinicopatológicos estándares, incluyendo respuesta a HAI y a la supervivencia.

La inmunorreactividad nuclear positiva para la proteína p53 fue encontrada en el 72% de los casos. El patrón de la expresión de la proteína p53 en metástasis ganglionares y hepáticas era idéntico al del tumor primario. El tiempo de supervivencia medio fue de 21 meses en pacientes con tumores p53 positivos y de 53.2 meses en pacientes con tumores p53 negativos.

Las tasas a los 2 años de supervivencia eran 41.7% y 78.6% respectivamente. No se encontró diferencia significativa en las tasas de respuesta a la quimioterapia de HAI entre los dos grupos. El estado de la proteína p53 era el mejor predictor de la supervivencia con un RR de 6.3. La proteína p53 en el tumor primario es similar a los sitios metastásicos y puede ser el predictor dominante de la supervivencia en pacientes con las metástasis hepáticas avanzadas.

Lyall et al²²⁰ en 2006, intentan identificar perfiles inmunohistoquímicos pronósticos significativos en el sentido de marcadores en cáncer colorrectal. El diseño experimental de este estudio se basa en la observación de 23 marcadores (pRb, p16, p21, p27, p53, antígeno nuclear de la célula de la proliferación, ciclina D1, bcl-2, receptor epidérmico del factor del crecimiento, C-erb-B2, topoisomerasa I, proteína ácida-grasa del hígado, metaloproteinasas de la matriz MMP 1-3, 7, 9, y 13, MT1-MMP, MT2-MMP y los inhibidores de MMP 1-3) y de la significación pronóstica mediante inmunohistoquímica en una serie (n=90) de cánceres colorrectales en estadio C de Dukes. Identificaron un perfil inmunohistoquímico de un grupo de marcadores, entre los que estaba la p53, y comentan que es un factor pronóstico significativo independiente de mal pronóstico en este tipo de cáncer según un análisis multivariante (RR=2.27).

Losi et al²²¹ comentaron en 2004, que hasta la fecha no hay marcador genético que ofrezca la información exacta sobre el impacto pronóstico para los pacientes con cáncer colorrectal. Para superar este problema, las alteraciones genéticas eran analizadas a partir de 58 pacientes que desarrollaron metástasis después de la cirugía del cáncer colorrectal. Las alteraciones de los marcadores K-ras, p53 y Smad₄ fueron observados respectivamente en el 38, 60 y el 27% de las metástasis estratificadas en 3 grupos según la localización metastásica. Las mutaciones de K-ras fueron detectadas en el 11% de las metástasis hepáticas. La pérdida de la expresión Smad₄ fue observada con más frecuencia en metástasis hepáticas (62%) frente a otras localizaciones (13%). Estos resultados sugieren que los cambios genéticos de las células del tumor indican la localización de las metástasis y así, la ruta de la extensión metastásica.

El mismo grupo de trabajo en el año 2007²²², informaba que las metástasis a distancia representan la principal causa de muerte después de la cirugía del cáncer colorrectal. El objetivo de este nuevo estudio, fue evaluar el papel de las alteraciones genéticas del gen Smad₄ en las metástasis de CCR, teniendo en cuenta tanto el lugar (hepáticas *vs* extrahepáticas), como el tiempo de recurrencia (síncronas *vs* metacrónicas), por análisis inmunohistoquímico. Los resultados indicaban que la ausencia en la expresión de Smad₄, se correlacionó significativamente con metástasis hepáticas independientemente del momento de aparición y representa un nuevo y prometedor biomarcador para predecir metástasis hepáticas en pacientes con cáncer colorrectal. Por lo tanto, este grupo de pacientes podría beneficiarse de un nuevo planteamiento en el tratamiento específico y adecuado pre o/y postoperatorio.

Para clarificar la significación clínica y pronóstica de las mutaciones p53 en metástasis hepáticas, Miyaki et al²²³ compararon las características de las mutaciones p53 a partir de 51 metástasis hepáticas y 76 carcinomas invasores primarios sin metástasis en el hígado (A, B y C de Dukes). La frecuencia de tumores con las mutaciones p53 era del 61% en las metástasis hepáticas y del 51% en los carcinomas primarios sin metástasis hepáticas. Aproximadamente en el 90% de los casos que tenían mutación en la p53 demostraron afectación de exones 4-10 del gen. Encontraron que el porcentaje de tumores con mutaciones era más alto en las metástasis hepáticas (16 de 31, el 52%) que en carcinomas primarios sin metástasis en el hígado (5 de 39, el 13%). Los resultados sugieren que las mutaciones del gen p53 se comportan como uno de los factores pronósticos más importantes.

El objetivo del estudio multicéntrico que realizaron Etienne et al²²⁴ en 2002, era evaluar el papel de los parámetros intratumorales relacionados con la sensibilidad al 5-fluorouracilo (5-FU) en 103 pacientes con cáncer colorrectal metastásico. Para ello, estudia la timidilato sintetasa (TS) y por reacción en cadena de la polimerasa la proteína p53 y sus mutaciones. Las mutaciones p53 fueron observadas en 56.7% de las metástasis. La actividad de la TS en metástasis era el único parámetro ligado a la sensibilidad clínica (los respondedores exhibieron los niveles de TS más bajos).

El análisis univariante demostró que la actividad de la TS en el tumor primario (cuanto mayores son los valores de la TS, más pobre es la supervivencia) y la expresión de la p53 en la metástasis eran los únicos predictores biológicos significativos de la supervivencia. Los resultados confirman el valor de la actividad tumoral de la TS para predecir sensibilidad al tratamiento con 5-FU, precisando de un análisis más detallado la mutación p53 para determinar, de forma más precisa, la supervivencia y sugieren que el genotipo de la TS en el tumor primario lleva un valor pronóstico similar al de la actividad de la TS.

Schelwies et al²²⁵ describen en 2002, que la disregulación de los mecanismos de apoptosis de muerte celular contribuye al desarrollo del tumor y al curso clínico de la enfermedad del cáncer. En pacientes con metástasis hepáticas de CCR un camino apoptoico intacto de p53/BAX parece ser un factor pronóstico positivo. Por lo tanto, el propósito de este estudio era determinar el valor pronóstico de la expresión de la proteína de BAX y el estado mutacional de su regulador p53 en adenocarcinoma colorrectal primario.

Con este fin, analizan con carácter retrospectivo las muestras de tumor de 116 pacientes con un seguimiento mínimo de 5 años o hasta la muerte (etapa III de UICC: 59 pacientes, etapa IV de UICC: 57 pacientes). La supervivencia media total era de 17 meses. Según lo esperado, los pacientes con los tumores UICC III sobrevivieron más que pacientes con los tumores UICC IV (69 meses contra 8 meses). Los tumores de UICC III con la alta expresión de BAX fueron asociados a un pronóstico mejor que los tumores que expresaban BAX bajo.

Este estudio demuestra que un camino apoptótico interrumpido (no intacto) de p53/BAX, está asociado a un resultado clínico pobre en tumores de UICC III. Sin embargo, no pueden confirmarlo en el subgrupo heterogéneo de tumores UICC IV colorrectales. Por lo tanto, se proporciona la base para el análisis de defectos en p53/BAX (y genes adicionales) para una base lógica en las terapias adaptadas al futuro.

Sturm et al²²⁶ en 1999, intentaron determinar el valor pronóstico de la cadena de apoptosis mediada por BAX y por la p53 en metástasis hepáticas reseçadas por un análisis retrospectivo de 41 pacientes que experimentaron resección potencialmente curativa. Concluyen que la expresión baja de BAX es un marcador pronóstico negativo independiente en pacientes con metástasis hepáticas de cáncer colorrectal. La mejor supervivencia fue lograda en pacientes con una vía apoptoica intacta entre la p53 y la BAX. Así, el análisis de la cadena apoptoica puede tener valor pronóstico.

Okubo et al²²⁷ en 2001, ya apuntaban que hay pocos informes hasta esa fecha que describen la significación pronóstica de la alteración en la p53 en tumores colorrectales. Por lo tanto, en este estudio, examinan si hay una asociación válida entre las alteraciones p53 (mutación y sobreexpresión) y el pronóstico de los pacientes con cáncer colorrectal, especialmente en los tumores de recto-sigma. Las muestras de tumor fueron recogidas a partir de 110 pacientes entre 1989 y 1997. Se observó que tanto el estadio de Dukes, las metástasis ganglionares, las metástasis hepáticas, la mutación p53 y la sobreexpresión de la proteína p53 eran predictores significativos de la supervivencia. Los casos sin mutación p53 demostraron mejor pronóstico comparado con los casos con mutación en la p53.

También en tumores de recto-sigma, la mutación p53 era un indicador independiente. Además, el riesgo relativo asociado a la mutación p53 en tumores de recto-sigma era mucho más alto que en todos los tumores considerados de manera global (RR 8.260 contra RR 1.796).

Sin embargo, la sobreexpresión de la proteína p53 no era un indicador independiente de la supervivencia en todos los tumores, aunque sí en tumores distales. En los tumores proximales, la mutación p53 no era un indicador independiente. Así, llegan a la conclusión de que la mutación p53 es un indicador pronóstico muy útil cuando se consideran los cánceres colorrectales distales.

Tullo et al²²⁸ en 1999, realizan un estudio donde comentan la presencia y el tipo de mutaciones del gen supresor tumoral p53 en 40 pacientes que experimentaron resección hepática curativa para el carcinoma colorrectal metastásico.

Molleví et al²²⁹ en 2007, se plantearon el objetivo analizar el valor pronóstico de las mutaciones de la proteína p53 en una serie de 91 pacientes con metástasis hepáticas de cáncer colorrectal. Realizaron un análisis mutacional de la p53 por inmunotinción. Todo ello lo ajustaron a modelos de género, el número de metástasis, el margen de resección, la presencia de mutaciones de p53 y la quimioterapia. Las mutaciones en la p53 parece ser un importante factor de mal pronóstico en los pacientes sometidos a resección quirúrgica del cáncer colorrectal, dado que el 40% de los pacientes con tales mutaciones presentaban mayor número de metástasis y respondían peor a la quimioterapia.

La correlación del estado p53 con parámetros clínicos, demostró que los pacientes con p53 alterado tenían un número más alto de lesiones en comparación con pacientes con el tipo p53 inalterado (pacientes con p53 alterado, el 41% tenían tres o más metástasis comparadas con el 14% de pacientes con el tipo p53 inalterado).

Las metástasis sincronas estaban presentes en el 70% de los pacientes con las mutaciones p53 y en solamente 29% de pacientes con el tipo p53 inalterado. Además, en los pacientes con las mutaciones p53 es más probable desarrollar recidiva (73%) comparada con los pacientes con el tipo p53 inalterado (33%). Otros factores considerados, incluyendo nivel del CEA preoperatorio, distribución bilobar y tamaño de las lesiones, no demostraron la correlación significativa con el estado p53. Estos resultados sugieren que el estado de la p53 pudiera ser un indicador pronóstico importante para predecir el patrón y la falta de respuesta al tratamiento después de la resección hepática.

I.2.5.2.- Ki-67

También denominado MIB-1. Es un anticuerpo monoclonal contra un antígeno nuclear que marca todas las células que están dentro del ciclo celular activo, no sólo las que se encuentran en mitosis. Su expresión esta directamente relacionada con la capacidad de crecimiento del tumor^{199, 215}.

De forma cuantitativa (índice de proliferación) expresa la proliferación celular en determinados tipos de tumores como el adenocarcinoma colorrectal^{221, 230}.

Petrowsky et al²³¹ en 2001, señalaron que el hígado es un sitio anatómico frecuente donde asientan metástasis de cáncer colorrectal. Aunque estas lesiones son potencialmente tratables por resección quirúrgica, son generalmente muy agresivas y la recidiva es relativamente frecuente. Las mutaciones en el protooncogen K-ras generan una señal fuerte para el crecimiento de las células tumorales. El estudio fue realizado para investigar la relación entre la mutación del K-ras, el marcador Ki-67 (todo ello mediante inmunohistoquímica) y el pronóstico que seguía a la resección curativa de las metástasis colorrectales hepáticas de 41 pacientes que experimentaron resección hepática curativa. La supervivencia media fue de 40 meses. Los pacientes con contaje alto de Ki-67 (iguales o superiores al 50%) hicieron una supervivencia media más corta al compararlos con los demás (30 contra 44 meses). Un índice alto de Ki-67 era un factor pronóstico negativo independiente por el análisis multivariante de regresión. Las mutaciones en el K-ras fueron detectadas en 6/41 de los pacientes (15%), pero el estado mutacional no se correlacionó con el índice Ki-67 o la supervivencia.

Estos resultados sugieren que el índice proliferativo del tumor sea un predictor útil del comportamiento agresivo y de un indicador de supervivencia. La presencia de las mutaciones del K-ras sin embargo, no parece correlacionarse con el estado de la proliferación del tumor o supervivencia del paciente.

En otro estudio Russo et al²³⁰ en 1998, observaron las metástasis colorrectales en el hígado (CLM) en una serie con 36 pacientes. La expresión MIB-1 fue estudiada por inmunohistoquímica en secciones de parafina. De igual modo, el DNA y las medidas de la fracción de la fase S (SPF) fueron realizadas por citometría de flujo. Las mutaciones dentro de la p53 (exones 5-8) y K-ras (codones 12 y 13) fueron detectadas por el análisis del polimorfismo por PCR. Se observó una alta correlación entre el valor del LI MIB-1 y del SPF.

Por otra parte, las mutaciones del gen p53 fueron asociadas a un alto LI MIB-1 y del mismo modo una alta SPF.

En análisis univariante SPF y MIB-1 fueron relacionados con una disminución de la supervivencia. La asociación entre la supervivencia y las mutaciones totales de DNA aploide o p53 no alcanzó la significación estadística, pero se observó una supervivencia mejor en tumores DNA diploide o sin mutaciones. Llegan a la conclusión de que la SPF era una variable pronóstica independiente y puede ser un factor pronóstico útil en pacientes con CLM.

I.2.5.3.- Queratinas 7 y 20

En principio las queratinas 7 y 20 son marcadores de linaje tumoral, negativa en general la primera y positiva la segunda en el cáncer colorrectal.

No obstante actualmente se comienza a dar un valor pronóstico de agresividad tumoral a la positividad para la queratina 7 en este tipo de tumores¹²⁵.

Son marcadores inmunohistoquímicos presentes en el epitelio de diferentes tumores.

I.2.5.4.- Marcadores de superficie de las stem cells CD133, CD44, CD166

Una creciente evidencia apoya la idea de que el cáncer humano puede ser considerado como una enfermedad de células madre o stem cells²³²⁻²³⁴. Según la teoría de las “stem cells del cáncer” (CSC), los tumores no deben ser vistos como simples expansiones monoclonales de células transformadas, sino más bien como complejos tejidos anormales donde el crecimiento es impulsado por una minoría “patológica”, las stem cells tumorales, que han adquirido en el contexto del tumor las características de crecimiento incontrolado y la capacidad de formar metástasis y, por otro lado, mantienen su capacidad inherente de distinguirse en una especie fenotípicamente heterogénea y aberrante.

Esta hipótesis está apoyada por tres importantes observaciones experimentales realizadas inicialmente sobre la leucemia mieloide aguda²³⁵ y posteriormente se extendió a los tumores sólidos humanos^{236, 237} basándose en diferentes principios como que sólo una minoría de las células del cáncer dentro de cada tumor está dotada de potencial oncogénico y que siendo trasplantadas en animales de experimentación, las células tumorales se caracterizan por un perfil distintivo de marcadores de superficie y pueden ser aisladas por citometría de flujo, microarrays de tejidos, microarrays de DNA, etc.

Actualmente, el cáncer de subpoblaciones celulares selectivamente oncogénicas se define operacionalmente como el “cáncer de células madre o stem cells o CSC” y prospectivamente han sido identificadas a partir de determinados tipos de cáncer sólido humano como el de mama²³⁶, cerebro^{237, 238}, colorrectal^{239, 240}, cabeza y cuello²⁴¹ y el cáncer de páncreas²⁴², como ya se ha apuntado anteriormente. También se han detectado niveles bajos de expresión en el riñón, páncreas, hígado fetal y placenta²⁴³.

Desde un punto de vista biológico, el modelo CSC introduce un nuevo marco conceptual y una complejidad en la interpretación en la heterogeneidad del propio tumor (es decir, la heterogeneidad entre las células del cáncer dentro de la misma lesión tumoral), desde su vertiente de tumor primario hasta su expansión metastásica²⁴⁴, tanto a nivel hepático como en otras localizaciones.

Según el modelo de CSC, el cáncer no es sólo el resultado de la existencia dentro de la misma masa de varios subclones independientes por la acumulación de mutaciones genéticas divergentes, pero también de la interacción de las células que, aunque genéticamente monoclonales en su origen, difieren en su estado de diferenciación funcional.

Sin embargo, el modelo de trabajo CSC todavía está siendo sometido a un intenso debate²⁴⁵ y los datos publicados en el cáncer colorrectal (Co-CSC) no son aún definitivos²⁴⁰.

Sobre la base de esta perspectiva, el modelo CSC podría contribuir a explicar las inesperadas observaciones en la biología del CRC, tales como la presencia de patrones y mecanismos heterogéneos de activación de la telomerasa en el tumor primario y metastásico²⁴⁶.

Además, podría arrojar luz sobre la biología de las metástasis y explicar por qué, a pesar de las amplias diferencias intratumor, la comparación de muestras apareadas de los tumores primarios y metástasis autólogas del propio paciente, con frecuencia, revela altos niveles de similitud²⁴⁷⁻²⁵⁰ y se extiende a través de diversos parámetros, como la morfología de los tejidos^{247, 251}, el repertorio de mutaciones genéticas somáticas^{252, 253}, expresión de inmunomoduladores y proteínas²⁵⁴ y, en general, un perfil transcripcional²⁵⁵.

En efecto, si asumimos que, en cada CRC, el patrón de diferenciación es controlado por el repertorio específico de mutaciones genéticas, se puede predecir que si dos lesiones comparten orígenes genéticos idénticos y similares anomalías genéticas que también se someten a diferenciaciones similares y mostrarán expresiones de marcadores de diferenciación también similares.

La puntualización de que el crecimiento del CRC es sostenido por una minoría (subpoblación de las células tumorales con propiedades funcionales únicas), podría ayudar en el diseño de nuevas y más eficaces herramientas de pronóstico²⁵⁶ y los tratamientos antitumorales²⁵⁷. Según el modelo de CSC, enfoques terapéuticos que no son capaces de erradicar la el subconjunto de CSC, es poco probable que tengan éxito ya que pueden ser capaces de matar a la mayoría de las células tumorales e inducir la regresión de las lesiones tumorales, pero no para prevenir la enfermedad metastásica ni la recidiva tumoral^{232, 233}.

Sobre la base de este concepto, los tratamientos tradicionales podrían ser reevaluados y en el campo de la investigación y el desarrollo de nuevas terapias, podríamos abrir un nuevo frente de ataque al que dirigir nuestro arsenal terapéutico, de las CSC^{233, 234}.

Del mismo modo, el modelo CSC podría explicar por qué muchos enfoques terapéuticos experimentales han mostrado pobres resultados clínicos de validación a pesar de los buenos resultados en estudios preclínicos *in vitro* y podrían aportar información útil para su rediseño y mejora, como en el caso de la inmunoterapia contra el CRC, donde el objetivo antigénico de las células tumorales podría ser reevaluado²⁵⁸.

Recalcando la idea de que en varios tipos de cáncer humano, sólo un subconjunto fenotípico de las células del cáncer dentro de cada tumor es capaz de iniciar el crecimiento tumoral, definiendo operacionalmente a este subconjunto funcional como el subconjunto de "células madre o stem cells del cáncer" (CSC), existen diferentes caracterizaciones fenotípicas o marcadores de las stem cells entre los que destacamos el CD133, el CD166 y el CD44.

El antígeno CD133 (también denominado anticuerpo AC133, CD133 antibody, Hematopoietic stem cell antigen antibody, hProminin antibody, PROM1 antibody, etc.) es una glicoproteína de 97 kDa con 5 dominios transmembrana. Es considerado un marcador de superficie celular expresado en stem cells de células inmaduras hematopoyéticas pero no en células maduras sanguíneas. Además, el CD133 ha demostrado ser un marcador para células progenitoras neuronales y las células madre embrionarias.

Uno de los marcadores para la Co-CSC (el antígeno CD44) está estableciéndose como un buen marcador de células stem inmaduras de la mucosa del colon humano^{259, 260}.

Según nuestros planteamientos de trabajo y según lo que desarrollaremos a lo largo del presente trabajo de Tesis Doctoral, siendo el cáncer de colon uno de los tumores que mejor se entienden desde una perspectiva genética, sigue siendo la segunda causa más frecuente de muerte por cáncer^{2, 12}, lo que indica que algunas de sus células no son erradicadas por las terapias actuales.

Lo que aún no se ha establecido es si en el cáncer de colon, cada célula posee el potencial necesario para iniciar y sostener el crecimiento del tumor o si el tumor está jerárquicamente organizado de tal manera que sólo un subconjunto de las células del cáncer, las células madre o stem cells, poseen dicho potencial.

O'Brien et al²⁶¹ ya en 2006, intentaron determinar las stem cells de iniciación tumoral en el CCR (CCR-IC). En la mayoría de las stem cells CCR-IC CD133+, existía un potencial oncogénico 200 veces mayor que el de las CD133-. Además, esta subpoblación se podía mantener a sí misma, así como diferenciarse y volverse a establecer como tumor al trasplantarse en determinados órganos sólidos de animales de experimentación. De este modo, la identificación de las células madre en el cáncer de colon, que son distintas de las células tumorales generales, ofrece un firme apoyo a la organización jerárquica del cáncer de colon humano y su existencia sugiere que las estrategias terapéuticas para ser eficaces, deben orientarse para tratar de neutralizar a dichas stem cells.

Según Ieta et al²⁶² en 2008, teniendo en cuenta que el antígeno CD133 se utiliza como marcador para la detección de células madre progenitoras (stem cells) que promueven la iniciación de las células tumorales en diversos tejidos, plantearon como objetivo de un estudio, investigar las características genéticas y biológicas de las células tumorales que tienen capacidad para iniciar el cáncer de colon tanto en un análisis in vitro como in vivo. La expresión CD133 de 12 líneas celulares de cáncer de colon fue evaluada por citometría de flujo y así, poder evaluar la formación de tumor tanto in vivo como in vitro, no perdiendo de vista la capacidad de proliferación, de formación de colonias y de invasión.

Las células CD133+ se encontraban en 5 de 12 líneas celulares de cáncer de colon. Además, aisladas las células CD133+ mostraron un mayor potencial oncogénico que las células CD133- in vivo. Correlativamente, se demostró que las células CD133+ proliferaban y formaban mayor número de colonias invasoras que las células CD133- in vitro. Se confirmó que las células CD133+ en el cáncer de colon son útiles marcadores para la detección de células tumorales de iniciación tumoral (“cáncer de células madre o stem cells o CSC”). Por tanto, concluyen que el estudio de las características biológicas de las células CD133+ y de los genes expresados diferencialmente en estas células, ayudará a aclarar más detalles sobre las stem cells del CCR o “células madre del cáncer de colon o Co-CSC”.

I.2.5.5.- Inestabilidad de microsatélites

La inestabilidad de microsatélites es la alteración subyacente a un grupo importante de carcinomas colorrectales, los ligados al cáncer familiar no polipósico y también a un grupo de tumores esporádicos, aproximadamente el 15% de todos los carcinomas colorrectales esporádico¹²⁵.

Se considera que este tipo de carcinogénesis puede tener un pronóstico mejor, al menos en algunas series¹²⁵.

Las alteraciones en los genes reparadores de ADN (Mismatches Repair Genes) repercuten en una zona repetitiva llamada microsatélites, provocando inestabilidad, que será alta o baja en función del número de microsatélites que la presenten²¹⁶.

La inmunohistoquímica es una técnica altamente sensible (92.3%) y específica (100%) para detectar estas alteraciones en el cáncer colorrectal.

Los marcadores inmunohistoquímicos MLH1, MSH2 y MSH6 presentan una buena reproductibilidad para estudiar esta alteración.

Chen et al²⁶³ en 1997, enfocan su línea de investigación basándose en la idea de que la inestabilidad de microsatélite (MSI) es intrínseca a la mayoría de los carcinomas colorrectales (CCR) en pacientes con cáncer colorrectal hereditario no polipósico (HNPCC), reflejando mutaciones en los genes de la reparación (MMR). Su concurrencia y secuencia cronológica en el desarrollo de CCR esporádico parece menos definida. Explorar la secuencia de tiempo en la adquisición de MSI y el papel que desempeña durante la progresión del tumor en el CCR esporádico fue el reto que se plantean en este estudio, comparando la incidencia de MSI en muestras de tejido a partir de 40 pacientes con estadio B de Dukes y 30 pacientes con CCR estadio D de Dukes con metástasis en hígado, en 4 diversos lugares geométricos del microsatélite para APC, los genes DCC y p53 respectivamente.

Entre los 30 pacientes con las metástasis hepáticas (estadio D), la MSI fue encontrada en 9 (el 30%) de los cánceres primarios y en 13 (43.3%) de los tumores metastásicos. La MSI fue encontrada en solamente 8 casos (el 20%) de los 40 de CCR en estadio B de Dukes.

El CCR con MSI fue situado con más frecuencia en el lado derecho del colon, menos en el lado izquierdo y raramente en el recto. El análisis del tumor demuestra que 46.2% de los tumores primarios del estadio D de Dukes con MSI son diploides.

Con un seguimiento de 4.2 años para el estadio B, no había recidivas en los 8 pacientes con MSI, mientras que 6 (18.8%) recaídas ocurrieron entre los 32 pacientes sin MSI, con un tiempo medio de recidiva de 15 meses. En los del estadio D, el tiempo de supervivencia para los pacientes con MSI era 37 meses, y para los que carecían de MSI, 26 meses, aunque éste no era estadísticamente significativo.

Estos datos sugieren que la progresión del tumor puede implicar inestabilidad genética creciente.

I.2.5.6.- Pérdida de la heterocigosidad del cromosoma 18

Se detecta en el 60-80% de los cánceres colorrectales. La pérdida de la heterocigosidad se ha correlacionado con una peor supervivencia y un menor intervalo libre de enfermedad. En este cromosoma se halla uno de los genes implicados en la génesis de estos tumores, el DCC²¹³.

I.2.5.7.- Estudio del número de copias del gen EGFR

Su estudio se basa en el método FISH, analizando el número de copias del gen EGFR.

En este momento la sobreexpresión de este gen en los cánceres de colon se considera una variable pronóstica importante y está en discusión, si la terapéutica en relación a anticuerpos monoclonales contra este gen como el Cetuximab tiene utilidad.

Crowe et al²¹¹ en 2001 ya describen que dado que un número significativo de pacientes con metástasis en hígado de cáncer colorrectal (CCR) alcanza supervivencia a 5 años después de la resección hepática, plantean la expresión creciente de marcadores genéticos en el tumor primario para predecir el resultado después de la resección de colon, como ya se venía planteando, pero el valor predictivo de tales marcadores después de la resección de las metástasis hepáticas es desconocida. El objetivo de este estudio era evaluar si el contenido de la DNA y marcadores genéticos múltiples, por separado o expresados juntos, pueden predecir el resultado del paciente en términos de recidiva o/y supervivencia después de la resección de metástasis hepáticas.

Estudiaron el tejido hepático en parafina de 71 pacientes que habían experimentado una resección potencialmente curativa de metástasis hepáticas del CCR. Usando técnicas de citometría de flujo e inmunohistoquímica se determinó el contenido en DNA y el nivel de coexpresión de 7 proteínas asociadas al tumor, como son el antígeno nuclear celular de la proliferación (PCNA), receptor epidérmico del factor del crecimiento (EGFr), p53, c-erbB-2, K-ras, c-myc y nm23. Todos ellos se intentan correlacionar con 3 parámetros, la recidiva tumoral hepática, la supervivencia específica para este tumor y la supervivencia total.

La supervivencia total a 5 años del grupo era 31.2%. No había correlación detectada entre la aneuploidía del DNA y la supervivencia total o cáncer-específica. De igual modo, la expresión de proteínas asociadas al tumor no predijo la supervivencia. Los pacientes que tenían tumores que coexpresaron marcadores múltiples tenían supervivencias similares a las que tumores expresaron pocos marcadores. Sin embargo, hubo diferencia significativa en la recidiva hepática y entre los pacientes que expresaron p53 y los pacientes que no expresaron tal proteína.

Por tanto, llegan a la conclusión de que el contenido en DNA y de los marcadores genéticos c-myc c-erbB-2, el EGFr, el K-ras, p53, PCNA y nm23 no predicen supervivencia después de la resección potencialmente curativa de metástasis hepáticas del CCR.

De esta forma, a lo largo de esta Tesis Doctoral, pretendemos identificar marcadores biológicos pronósticos significativos en cáncer colorrectal dado que, hasta la fecha, no hay un marcador molecular que ofrezca la información exacta sobre el impacto pronóstico para los pacientes con cáncer colorrectal, partiendo de la base de que, tanto la carencia de la sensibilidad como de especificidad, imposibilitan el uso de cualquier marcador disponible en el suero de manera aislada.

En nuestra Unidad Quirúrgica Oncológica, en estos últimos años, hemos intentado analizar con ayuda de otros servicios de nuestro hospital, el comportamiento de los factores moleculares e histopatológicos del tumor primario colorrectal con metástasis hepáticas como factores pronósticos en cuanto a supervivencia, aparición de metástasis hepáticas (número, tamaño y su unilateralidad o bilateralidad) o/y recidiva en pacientes con metástasis hepáticas resecadas.

Prestaremos especial interés, al estudio del margen tumoral (expansivo o infiltrante)²⁶⁴, presencia o no de pseudocápsula tumoral y la presencia o no de micrometástasis en parénquima adyacente en la pieza quirúrgica resecada.

Hemos estudiado diferentes marcadores inmuohistoquímicos e intentaremos estimar qué marcadores, de los expuestos anteriormente, se presentan con más frecuencia en los pacientes con cáncer colorrectal y metástasis hepáticas.

I.2.6.- TÉCNICAS DE RESECCIÓN HEPÁTICA

La situación anatómica del hígado le convierte en un órgano singular de manera que el sistema porto-cava ejerce una función de filtro para la diseminación metastásica de los tumores colorrectales, permitiendo que en muchos casos quede bloqueada en el hígado. De esta manera, el tratamiento quirúrgico de las metástasis hepáticas del cáncer colorrectal (CCR) puede llegar a ser curativo.

Recordando lo comentado anteriormente, la elección de la técnica de resección tiene como objetivo conseguir un margen libre de tumor²⁶⁴, conservando la mayor cantidad de parénquima hepático y con las menores pérdidas hemáticas.

I.2.6.1.- Anatomía quirúrgica del hígado. Fundamentos de las resecciones hepáticas

Descripción de la segmentación hepática. Terminología de Brisbane

La cirugía hepática ha tenido un desarrollo exponencial en la segunda parte del siglo XX. La descripción de la segmentación hepática hizo posible el inicio de resecciones hepáticas cada vez más regladas, hasta llegar a la práctica de un gran número de hepatectomías para la solución de problemas cada vez más complejos.

La aplicación de la ecografía a la correlación anatómica hepática por parte de los cirujanos japoneses, ha supuesto un importante y definitivo paso para la planificación de resecciones hepáticas de todo tipo.

En este apartado se describen la segmentación hepática junto con las nuevas terminologías sobre resecciones hepáticas descritas por el Comité científico de la Asociación Internacional de HPB, también conocida como Clasificación de Brisbane²⁶⁵ (ver “ANEXO III”).

El cirujano debe conocer a fondo la anatomía hepática, tanto morfológica como funcionalmente, para poder planear una resección segura y sin complicaciones.

La cirugía hepática moderna se fundamenta en la anatomía funcional hepática sistematizada por Couinaud²⁶⁶ en 1957, basada en la distribución en el interior del hígado de los pedículos portales y las venas suprahepáticas (derecha, media e inferior).

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

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

Cada segmento recibe una rama de la tríada portal independiente formada por arteria, porta y conducto biliar rodeada por una vaina de tejido conectivo, prolongación de la cápsula de Glisson que rodea al hígado, de ahí la denominación de pedículo glissoniano.

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

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

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

En el año 2000, el Comité Científico de la Asociación Internacional Hepato-Bilio-Pancreática (IHPBA)²⁶⁷, aprobó unánimemente una nueva terminología, elaborada por un grupo de expertos mundiales, para poner fin a la confusión entre los términos franceses y anglosajones, tanto referentes a la anatomía como a los tipos de resecciones hepáticas. Esta nueva clasificación se conoce como “Clasificación de Brisbane”²⁶⁵ (ver “ANEXO III”).

I.2.6.2.- Elección del tipo de resección

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

Las resecciones hepáticas se clasifican según el plano de sección utilizado:

- *Hepatectomías*: siguiendo cisuras anatómicas (hepatectomías y lobectomías).
- *Segmentectomías*: extirpación de uno o varios segmentos del hígado siguiendo la clasificación de Couinaud.
- *Resecciones limitadas o "atípicas"*: las que no siguen marcas anatómicas.

Antes de pasar a describir más detalladamente los tipos de resección, debemos tener en cuenta una consideración muy importante. Existen diferentes corrientes que defienden las hepatectomías en 1 o en 2 tiempos quirúrgicos ("one stage or two stage surgery").

En este sentido, grupos de trabajo como el de Tanaka et al²⁶⁸ en 2007, compararon sobre 2 grupos de 20 y 21 pacientes, la eficacia del tratamiento quirúrgico, realizando resecciones hepáticas en 1 ó 2 tiempos (observando la regeneración hepática, tanto en volumen como en funcionalidad). El volumen fue de 863 cc. en pacientes con hepatectomías en 1 tiempo, mientras que el volumen correspondiente en pacientes con hepatectomías en 2 tiempos fue de 777 cc. La funcionalidad hepática se midió en base a diferentes parámetros como el tiempo de protrombina, número de plaquetas al mes después de la cirugía y la cifra de albúmina a los 6 meses de la intervención, con una disminución en los 2 últimos parámetros y un alargamiento del primero de ellos, por lo que concluyen que la hepatectomía en 2 tiempos conlleva una disminución de la capacidad regenerativa hepática y de la función hepática postoperatoria.

I.2.7.- RESECCIONES REGLADAS

Se definen como la resección de una parte del parénquima que sigue una o más cisuras anatómicas²⁶⁹. De este modo, se evita dejar tejido desvitalizado que pueda ser origen de complicaciones postoperatorias ulteriores. Su denominación debe ajustarse a la “Clasificación de Brisbane”²⁶⁵ (ver “ANEXO III”):

I.2.7.1.- Hepatectomía o hemihepatectomía

El plano de disección empleado es la vena suprahepática media (cisura sagital) (ver “ANEXO III”).

En la hepatectomía derecha se extirpan los segmentos 5, 6, 7 y 8, mientras que en la izquierda se resecan los segmentos 2, 3 y 4. El segmento 1 puede ser resecaado con una u otra¹⁶.

I.2.7.2.- Hepatectomía ampliada (triseccionectomía)

Incluye los segmentos extirpados en una hemihepatectomía ampliándose a segmentos contralaterales, por lo que la vena suprahepática media debe ser ligada¹⁶.

En la hepatectomía derecha ampliada (triseccionectomía derecha o hemihepatectomía derecha ampliada), se resecan los segmentos 5, 6, 7 y 8 añadiendo el segmento 4 (el plano de disección es la vena suprahepática izquierda) (ver “ANEXO III”).

En la hepatectomía izquierda ampliada se extirpan los segmentos 2, 3 y 4, añadiendo los segmentos 5 y 8 (el plano de disección es la vena suprahepática derecha) (ver “ANEXO III”).

I.2.7.3.- Seccionectomía anterior derecha (o sectorectomía anterior derecha)

Incluye los segmentos 5 y 8 (ver “ANEXO III”).

I.2.7.4.- Seccionectomía posterior derecha (o sectorectomía posterior derecha)

Incluye los segmentos 6 y 7 (ver “ANEXO III”).

I.2.7.5.- Seccionectomía medial izquierda

Incluye el segmento 4 (ver “ANEXO III”).

I.2.7.6.- Seccionectomía lateral izquierda

Incluye los segmentos 2 y 3 (ver “ANEXO III”).

I.2.7.7.- Sectorectomía medial izquierda

Incluye los segmentos 3 y 4 (ver “ANEXO III”).

I.2.7.8.- Sectorectomía lateral izquierda

Incluye el segmento 2 (ver “ANEXO III”).

I.2.7.9.- Segmentectomías

La denominación incluye el segmento resecado (ver “ANEXO III”).

I.2.7.10.- Bisegmentectomías

Incluyen dos segmentos contiguos (ver “ANEXO III”).

Existen bisegmentectomías con características propias:

I.2.7.10.1.- Bisegmentectomía 2-3 (sectorectomía lateral izquierda)

Se extirpan los segmentos II y III del lóbulo hepático izquierdo.

El plano de resección se inicia a nivel del ligamento redondo y sigue el plano de la vena suprahepática izquierda.

I.2.7.10.2.- Bisegmentectomía 6-7 (sectorectomía posterior derecha)

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

I.2.7.10.3.- Bisegmentectomía 5-8

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

I.2.8.- HEPATECTOMÍAS LIMITADAS

Consisten en la resección de una parte del parénquima hepático que no corresponde a una porción anatómica del hígado y en consecuencia, el plano de sección no pasa por una cisura anatómica. Determinadas situaciones aconsejan esta técnica tales como, pacientes con hepatopatía crónica o necesidad de preservar el máximo de parénquima. En absoluto son resecciones incompletas o incorrectas, y, por ello, deben evitarse términos como “no regladas” o “atípicas”¹⁶.

Las hepatectomías y segmentectomías se denominan anatómicas y las resecciones limitadas, no anatómicas. La terminología de las resecciones hepáticas, debe adaptarse al consenso determinado en el año 2000 de la International Hepatopancreatobiliary Association^{265, 267}, ya referenciada anteriormente.

En general la mayor parte de los autores recomiendan el uso de resecciones anatómicas frente a las resecciones limitadas, en cuña o que no siguen límites anatómicos definidos. La ventaja de una técnica sobre otra no esta plenamente demostrada, pero desde el punto de vista práctico, parece razonable utilizar como técnica de elección las segmentectomías siempre que sean factibles, ya que cumplen los criterios oncológicos de radicalidad, conservan parénquima y tienen menos morbimortalidad que las hepatectomías.

Está demostrado que las resecciones no anatómicas tienen un mayor número de márgenes positivos (15%) que las anatómicas (4%)²⁷⁰. Las resecciones atípicas o limitadas son apropiadas en lesiones menores de 3 cm., superficiales o palpables, y situadas en los segmentos más accesibles (II, III, IV, V y VI); y son especialmente útiles cuando hay que realizar varias resecciones^{132, 271}, o combinar una hepatectomía de un lado con una o varias resecciones contralaterales. Si no se dispone de ECOI, no se debe utilizar esta técnica en lesiones profundas, pues el margen posterior no puede garantizarse sin guía ecográfica^{70, 264, 272, 273}.

Las resecciones mayores (hepatectomías derechas o izquierdas y las hepatectomías derechas ampliadas), deben practicarse únicamente cuando por el tamaño del tumor o por su cercanía a ramas portales o suprahepáticas, no sea posible realizar una segmentectomía. Una resección mayor no asegura un mejor resultado y aumenta considerablemente la morbimortalidad, ya que, volvemos a reiterar que lo más importante es el margen de resección^{264, 274}.

Las pérdidas hemáticas están relacionadas directamente con la morbilidad y la mortalidad postoperatorias, por lo que es necesario minimizarlas utilizando técnicas específicas como mantener la presión venosa central por debajo de 5 cm. de H₂O durante la sección del parénquima, exclusión vascular hepática (maniobra de Pringle²⁷⁵ o exclusión vascular total sin clampaje de la cava) y utilizar técnicas de autotransfusión. Es deseable, aunque no imprescindible, disponer de bisturí ultrasónico, armónico o de radiofrecuencia, coagulador de argón y de adhesivos de fibrina o similares²⁶⁵.

I.2.8.1.- Descripción de las técnicas de oclusión y control vascular

La hemorragia intraoperatoria es quizá el factor pronóstico primordial en la cirugía de resección hepática. La aplicación de los métodos de oclusión vascular, con el objetivo de minimizar la pérdida de sangre mientras se lleva a cabo la resección, ha supuesto un gran avance.

Existen múltiples aspectos a tener en cuenta cuando se plantea una oclusión vascular hepática, como su carácter selectivo o no, su aplicación intermitente o continua, la duración de la misma, abordaje intra o extraparenquimatoso, etc.

La combinación de todas las técnicas permite disponer de un amplio arsenal de diferentes recursos. Las más habituales se enumeran y se describen a continuación.

I.2.8.1.1.- Oclusión del pedículo hepático (Maniobra de Pringle)²⁷⁶⁻²⁸¹

Esta maniobra, descrita en 1908 por J. Hogarth Pringle²⁷⁵⁻²⁸¹, se realiza tomando en bloque la totalidad de la tríada del pedículo hepático mediante un clamp vascular o mediante un torniquete ajustable.

El tejido linfograso que rodea el pedículo impide la lesión de las estructuras vasculares o biliares durante la oclusión. Se accede a la cara posterior del hilio a través del hiato de Winslow y se requiere la apertura del epiplon menor.

Una oclusión inefectiva puede ser debida a la existencia de flujo arterial de una variante arterial hepática procedente de la arteria gástrica izquierda.

Esta oclusión puede ser aplicada de forma continua o intermitente, con periodos de isquemia de 15 minutos y descansos de 5 minutos, con el objetivo de evitar el efecto perjudicial de una isquemia prolongada. Sobre hígado sano si se aplica de forma continua la duración máxima aconsejable es de 1 hora y de 2 horas si se aplica de forma intermitente.

I.2.8.1.2.- Oclusión selectiva hiliar y suprahiliar

Mediante esta técnica se interrumpe el flujo aferente de un hemihígado (derecho o izquierdo) o bien de uno de los sectores del hígado derecho (anterior o posterior).

Este abordaje puede utilizarse como método de control selectivo vascular durante la resección y liberarlo posteriormente o bien ligar y seccionar los elementos con anterioridad a la sección del parénquima.

La principal ventaja de la oclusión selectiva es que el control vascular puede ser indefinido en el tiempo, puesto que habitualmente se va a extirpar la porción de tejido hepático controlada.

Además la disminución del retorno venoso y la congestión en el territorio esplácnico es menor que con la maniobra de Pringle²⁷⁵.

El control de los elementos vasculares puede realizarse a nivel hiliar o suprahiliar:

I.2.8.1.2.1.- Abordaje hiliar o intraglissonianio

Debe abrirse el tejido conectivo que rodea la tríada portal a nivel del hilio hepático para disecar la rama portal y arterial en su bifurcación extraparenquimatosa, sin necesidad de abrir la placa hiliar ni de controlar la vía biliar.

I.2.8.1.2.2.- Extraglissonianio o suprahiliar

Este abordaje, descrito por Launois²⁶⁵, se basa en que la prolongación de la cápsula de Glisson, que rodea los elementos de la tríada portal, los protege durante las maniobras de disección para realizar la oclusión.

Requiere penetrar en tejido hepático por encima y por debajo de la placa hiliar; para ello, debe realizarse una incisión en el hígado a nivel de la cara anterior y posterior del pedículo portal y mediante una ligera disección con un disector o con el dedo pulgar e índice se completa la individualización del pedículo. De este modo puede practicarse la oclusión o ligadura y sección en bloque de los pedículos del hígado derecho o izquierdo. Esta última maniobra se facilita si se usa una sutura mecánica vascular.

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

I.2.8.1.3.- Oclusión vascular intraparenquimatosa con balón intraportal

La rama portal correspondiente al segmento a reseca se puede ocluir con un catéter balón que se introduce por punción con ayuda de la ecografía peroperatoria.

La rama arterial del hemihígado correspondiente se ocluye en el hilio hepático mediante disección intraglissoniana.

Esta técnica requiere amplios conocimientos de ecografía peroperatoria y una gran pericia para puncionar la rama portal, colocar una guía y después el catéter balón, por lo que no está muy difundida.

I.2.8.1.4.- Exclusión vascular total

Consiste en excluir completamente el flujo vascular del hígado, tanto aferente como eferente. Fue descrita por Heaney²⁶⁵ en 1966 y popularizada por Huguet¹²⁵ en 1975.

Se utiliza para abordar tumores de gran tamaño o centrales, adyacentes a vena cava y suprahepáticas.

Esta técnica produce un trastorno hemodinámico considerable, con descenso del retorno venoso y aumento de las resistencias periféricas, por lo que sólo debe realizarse de forma programada y no como método de urgencia.

La intolerancia hemodinámica puede requerir disponer un sistema de bypass venovenoso desde el territorio infradiafragmático al supradiafragmático.

La secuencia de oclusión debe iniciarse mediante una maniobra de Pringle²⁷⁵, seguida de la oclusión de la vena cava inferior infrahepática por encima de las venas renales (ocluyendo también la vena suprarrenal) y por último la vena cava inferior suprahepática. Al finalizar la resección deben retirarse los clamps en orden inverso al de la oclusión.

La duración de la exclusión vascular no debería sobrepasar los 45 minutos en hígado sano y los 30 minutos en hígado cirrótico^{274, 280-281}.

I.2.8.1.5.- Exclusión vascular total con refrigeración

El objetivo de esta técnica, descrita por Fortner⁴, es favorecer la tolerancia del hígado a la isquemia producida en la exclusión vascular total mediante la perfusión de líquido a 4°C a través del sistema venoso portal (y en ocasiones arterial).

Se trata de una técnica extremadamente compleja con resultados poco alentadores.

Basado en la experiencia acumulada en el trasplante de hígado, Pichlmayr²⁶⁵ describió la hepatectomía total, con resección hepática ex situ en el banco, y recolocación del hígado al paciente, mediante una exclusión vascular total con refrigeración y uso del bypass venovenoso para mantener la estabilidad hemodinámica.

Se ha descrito una técnica que combina las dos, en la que se realiza una exclusión vascular con perfusión de líquido refrigerado y sección únicamente de las venas suprahepáticas para extraer parcialmente el hígado y realizar la cirugía ex situ.

I.2.8.1.6.- Exclusión vascular con preservación del flujo de la cava

Con el fin de evitar los trastornos hemodinámicos que aparecen en la exclusión vascular total y siguiendo los mismos principios que se utilizan en el trasplante de hígado con preservación de la vena cava, se ha descrito la técnica en la que se asocian la maniobra de Pringle²⁷⁵ y la oclusión de las venas suprahepáticas, sin ocluir la vena cava.

Puede realizarse de forma total (ocluyendo la tríada portal y todas las venas suprahepáticas) o parcial (cuando se ocluyen únicamente los vasos de alguno de los lóbulos).

Para su aplicación es necesario disecar completamente las venas suprahepáticas, derecha por un lado y habitualmente el tronco de la media e izquierda por otro; siempre hay que descartar la presencia de una vena suprahepática derecha inferior que también deberá ser ocluida.

Esta técnica es efectiva y segura en los casos de tumores grandes o/y centrales sin invasión de la vena cava, en los que se debería plantear la exclusión vascular total²⁸¹.

I.2.8.1.7.- Control vascular aferente-eferente

El fundamento de esta técnica, descrita por Lortat-Jacob²⁶⁵ para la hepatectomía derecha, consiste en el control y ligadura de los elementos vasculares de la porción hepática a extirpar antes de iniciar la transección del parénquima.

Su principal ventaja es la reducción de la hemorragia intraoperatoria y que durante la sección hepática es evidente en la superficie hepática el límite de resección.

El control de la rama portal suele ser fácil si se disecciona cerca de la vena (es de gran ayuda conocer la disposición anatómica vista por ecografía)²⁸².

La disección de la bifurcación arterial se facilita si se inicia desde la arteria hepática común, situada a la izquierda del conducto biliar. Debe recordarse que la bifurcación biliar es la más alta de la tríada portal y que suele ser necesario abrir la placa hiliar para su individualización.

Su principal inconveniente es la dificultad en el control de las venas suprahepáticas y los riesgos derivados de su lesión.

La disección de la vena suprahepática derecha se facilita si se realiza previamente una liberación de todo el hígado de la vena cava inferior, ligando y seccionando las habitualmente pequeñas venas que drenan directamente el hígado a la cava retrohepática.

Otro hecho a tener en cuenta es la existencia del ligamento entre el hígado derecho y porción paracaval del segmento 1 que rodea la vena cava y que debe seccionarse para así abrir el ángulo de disección, ayudando a individualizar la vena suprahepática derecha sin problemas.

La vena puede ligarse y seccionarse mediante sutura mecánica vascular que facilita la maniobra. A nivel de la suprahepática izquierda el control suele ser más difícil, ya que normalmente desemboca en la vena cava inferior junto a la vena suprahepática media y dicha unión se realiza intrahepáticamente.

En casos de dificultad de disección debe optarse por la visualización a nivel extrahepático a su entrada en la vena cava y ante complicaciones colocar un clamp en la vena que realizará las funciones de control eferente sin necesidad de rodear completamente el vaso. Una ligadura intrahepática posterior permitirá retirar este clamp.

I.2.8.1.8.- Control vascular sin interferencia aferente-ni eferente

Esta técnica fue descrita por Ton That Tung²⁶⁵ y Nguyen Duong Quang¹²⁵. Se realiza la transección del parénquima hepático sin seccionar los elementos vasculares previamente.

Inicialmente se realizaba sin ninguna maniobra de oclusión, con lo que era necesaria una extremada rapidez; actualmente se utiliza maniobra de Pringle²⁷⁵. Los pedículos portales y suprahepáticos se controlan intrahepáticamente.

Presenta la ventaja de no estar influenciada por posibles variaciones anatómicas; sin embargo la hemorragia suele ser mayor.

I.2.8.1.9.- Control vascular aferente-no eferente

Descrita inicialmente por Bismuth^{169, 272}, intenta combinar las dos anteriores.

Inicialmente se realiza una disección de los elementos portales que son pinzados y no ligados y posteriormente se realiza la transección del parénquima con la ligadura intrahepática de los elementos portales y suprahepáticos.

Podemos resumir este apartado, partiendo del concepto fundamental de que los grandes avances tecnológicos y los conocimientos de la anatomía y fisiología hepática han permitido mejorar de forma importante los resultados de las resecciones hepáticas. Una parte importante de estos conocimientos han sido debidos al desarrollo del trasplante de hígado. Sin embargo el hecho más relevante ha sido la introducción de la ecografía peroperatoria, realizada e interpretada por el propio cirujano que permite conocer en el mismo quirófano la anatomía hepática del caso concreto, localizar la lesión, establecer las relaciones con los vasos, conocer márgenes de resección, realizar punciones dirigidas, etc.; datos imprescindibles para una correcta planificación de la resección.

Todos estos hechos han hecho posible disminuir las complicaciones y ampliar de forma gradual sus indicaciones. Sin embargo, nunca debe olvidarse el aspecto funcional del órgano, y la reserva hepática que va a quedar tras planear una cirugía de resección, hecho de vital importancia si esta cirugía se plantea en un paciente cirrótico. Un paciente con hígado sano es capaz de soportar la resección del 75% del parénquima, mientras que esto se reduce al 30% si es cirrótico con una buena reserva hepática.

Técnicas complementarias actuales como la embolización portal, ayudan al cirujano hepático en casos de pacientes tributarios de una resección con un parénquima restante inicialmente escaso pero que probablemente se hipertrofiará tras la embolización²⁸⁰.

La confusión debida a la utilización de distinta terminología, tanto francesa como anglosajona, ha quedado definitivamente desterrada con el unánime acuerdo alcanzado en Brisbane por un Comité de expertos mundiales designados por la IHPBA²⁶⁷. Desde su aprobación en el año 2000, la nueva terminología debe ser empleada universalmente, tanto para describir la anatomía como para definir los distintos tipos de resecciones hepáticas.

Un último aspecto a destacar son los avances en el estudio hepático mediante realidad virtual y simulación. Hoy es posible realizar modelos tridimensionales hepáticos que permiten calcular volúmenes y realizar resecciones hepáticas simuladas.

No hay duda de que todos estos métodos serán de gran ayuda para el cirujano hepático, pero éste, siempre deberá tener los máximos conocimientos de anatomía y fisiología hepática así como el conocimiento de las nuevas tecnologías.

I.2.8.2.- Elección de la incisión

En pacientes con área costal ancho se utiliza una incisión subcostal bilateral, que puede prolongarse por la línea media hacia el xifoideas. No es necesario realizar extensiones al tórax. En pacientes con arco costal estrecho o muy delgados, se puede utilizar una incisión media amplia o la incisión en J descrita por Makuuchi²⁶⁵.

La incisión media permite un buen acceso a la parte izquierda del hígado, pero inadecuado para los segmentos VI y sobre todo VII.

I.2.8.3.- Resección simultánea o aplazada

En un 20% de los casos las metástasis hepáticas están presentes en el momento del diagnóstico del tumor colorrectal, por lo que se plantea el debate de la cirugía simultánea “one stage surgery” (o synchronic resection) o en dos tiempos o “two stage surgery” (o delayed resection).

No son pocos los autores que defienden la resección en un sólo tiempo quirúrgico tanto del tumor primario colorrectal como de las metástasis hepáticas en determinados casos.

Yan et al²⁸³, en el año 2007, plantearon una intervención en 1 ó 2 tiempos conjunta del CCR y de las MH. Este estudio comparó la clínica perioperatoria, la supervivencia libre de enfermedad (DFS) y la supervivencia general de los pacientes sometidos a resección sincrónica *vs* resección por etapas. Realizaron un estudio observacional sobre una cohorte de 103 pacientes con metástasis hepáticas sincrónicas colorrectales. Los grupos de pacientes según fueron sometidos a resección sincrónica (grupo I, n=73) y resección por etapas (grupo II, n=30). Defienden la intervención en un sólo tiempo porque tanto la DFSs como las supervivencias globales son similares a las observadas después de resección por etapas, evitando así, una segunda operación de gran envergadura.

Para Jovine et al²⁸⁴, también en el año 2007, las lesiones hepáticas sincrónicas representan el 15-25% de los nuevos diagnósticos de cáncer colorrectal y su momento óptimo de la cirugía no está completamente definido, pero realizar en un mismo acto quirúrgico, la resección hepática y la de colon, comentaban que ha ganado aceptación, al menos en pacientes con un tumor primario de colon derecho. Entre septiembre de 2002 y diciembre de 2004, 10 de 16 pacientes (62.5%) con metástasis simultáneas a la vez que el tumor primario CCR, fueron sometidos a tratamiento sincrónico. Concluyen que este tratamiento, debe realizarse en pacientes seleccionados independientemente de la magnitud de la hepatectomía; la resección hepática mayor, de hecho, parece capaz de proporcionar mejores resultados oncológicos, lo que permite la resección hepática de micrometástasis que, en casi un tercio de los pacientes, se encuentran en el mismo lóbulo hepático que el de las lesiones macroscópicas, sin aumento de las tasas de morbilidad.

No obstante, debemos de tener muy presente que es recomendable no realizar una resección hepática simultánea en las siguientes situaciones:

- Cuando se requiera una hepatectomía mayor.
- Cuando no se pueda hacer por la misma incisión.
- Cuando se trate de una resección anterior de recto baja o coloanal.
- Cuando no se dispone de una evaluación preoperatoria completa del hígado y no hay ECOI disponible^{70, 273}.

I.2.8.4.- Ecografía intraoperatoria

La ecografía intraoperatoria (ECOI) tiene una sensibilidad y especificidad superior al 90%; aunque es una técnica muy dependiente del explorador, y es la que por sí sola, tiene más rendimiento diagnóstico, superior a la ecografía convencional, la TC helicoidal y la palpación^{70, 285}.

Se precisa una sonda especial en forma de T de 5 ó 7.5 MHz. o bien, se pueden utilizar terminales ecolaparoscópicos.

Las limitaciones fundamentales de la ECOI son las lesiones superficiales (7.5 MHz) y los pacientes con hígado graso. La ECOI detecta un 5-10% de las lesiones no vistas por la TC helicoidal o no palpables^{70, 285-287}.

Además de la detección de nuevas lesiones, su valor fundamental es servir de guía anatómica para la resección y conseguir un adecuado margen quirúrgico⁷⁰. La combinación de ECOI y palpación, detectan virtualmente el 100% de las lesiones hepáticas^{273, 285, 287, 288}.

Hoy en día se considera un estándar de calidad en la cirugía hepática imprescindible para conseguir un adecuado margen de resección, factor que como ya veremos, condiciona el pronóstico de manera más determinante^{70, 285, 287, 289}.

Debemos recordar que actualmente, según el Dr. Kunstlinger (en el V *European University Diploma Hepatic-Pancreatic and Biliary (HPB) Cancers: Oncosurgical Strategies*, 2008-2009, impartido en el Centro Hepatobiliar del Hospital Paul Brousse, Villejuif, Francia) en su charla titulada “*Liver Metastases of Colorectal Cancer. In Practice: What Check Up For An Optimal Imaging?*”, se puede emplear con contraste pre y postoperatoriamente (CEUS, contrast enhanced ultrasound) e intraoperatoriamente (IOCEUS, intraoperatory contrast enhanced ultrasound).

I.2.9.- TRATAMIENTO COMPLEMENTARIO A LA RESECCIÓN

No hay evidencia científica de que el tratamiento con quimioterapia adyuvante, tras la resección, mejore la supervivencia de los pacientes si la comparamos con la de los que sólo han sido resecados. La práctica habitual en los centros con gran volumen de pacientes es el tratamiento adyuvante con los mismos fármacos que se utilizan en los pacientes con cáncer de colorrectal diseminado (IRINOTECAN, 5-FU, LEUCOVORIN, OXALIPLATINO), especialmente en aquellos pacientes con factores pronósticos desfavorables^{29, 30, 40}.

Existen ensayos clínicos en marcha para establecer si existe un beneficio en el grupo de pacientes resecados con factores de buen pronóstico, como las metástasis únicas, metacrónicas, etc.^{30, 290}.

La justificación teórica de la quimioterapia adyuvante se basa en la realidad incontestable de que cerca del 50% de los pacientes sometidos a resección hepática recidivan debido a la presencia de enfermedad residual microscópica en el momento de la resección²⁹.

Los mejores resultados se han obtenido en protocolos que incluyen la quimioterapia intraarterial hepática (QIH)^{291, 292}, teniendo en cuenta que se puede emplear en adyuvancia o no con la cirugía.

Las características ideales más destacables de la sustancia empleada en la QIH son entre otras, una alta extracción hepática (gran efecto de primer paso hepático), alto aclaramiento sistémico, alto índice terapéutico y baja toxicidad.

Generalmente se introduce un cateter en la arteria gastroduodenal debiéndose ligar todas las ramas distales excepto la arteria hepática propia. Esto es empleando la cirugía a cielo abierto, porque existen centros donde es posible la cateterización percutánea radiodirigida, teniendo la ventaja de poder cambiar el cateter a demanda sin prácticamente riesgo de extravasado y con menor posibilidad de movilización accidental.

Se pueden emplear 5-FU, AF, LEUCOVORIN, LEVAMISOL, FURD, MITOMICINA C (necesita alta concentración cerca del tumor), THP-ADRIAMICINA, CPT-11 o IRINOTECAN, y combinaciones como FOLFOXIRI (obteniéndose en este caso, resultados esperanzadores), etc.

Según el Dr. Ducreux (en el V *European University Diploma Hepatic-Pancreatic and Biliary (HPB) Cancers: Oncosurgical Strategies*, 2008-2009, impartido en el Centro Hepatobiliar del Hospital Paul Brousse, Villejuif, Francia) en su charlas titulada “*Liver Metastases of Colorectal Cancer. Intraarterial Chemotherapy: New Data.*”, hay que tener presente que se suele repetir la infusión cada 2 semanas, se debe repetir la TC cada 2 meses (lo que supone una alta radiación para el paciente), se puede administrar dexametasona para prevenir la colangitis o plantear en su defecto ciclos cortos, se debe de administrar heparina para evitar la trombosis de la arteria hepática y que el empleo de la QIH no controla otras metástasis a otros niveles (peritoneales, pulmonares, etc.).

La QIH se administra asociada o no a la cirugía. Así, nos encontramos ante 2 situaciones:

- QIH asociada a la cirugía (se canaliza intraoperatoriamente la arteria gastroduodenal):
 - o QIH asociada a la cirugía de las metástasis hepáticas (más frecuente).
 - o QIH asociada a la cirugía colorrectal (menos frecuente).
- QIH no asociada a la cirugía (se canaliza intraoperatoriamente la arteria hepática propia de manera percutánea para evitar directamente las ramas distales de la arteria gastroduodenal, aunque también es posible cateterizar la arteria gastroduodenal introduciendo coils en sus ramas distales).

Las indicaciones más importantes para el empleo de QIH son la imposibilidad de realización de cirugía por cumplir criterios de irreseabilidad y planteamiento de QIH con orientación neo y adyuvante a la cirugía de las metástasis hepáticas.

Las complicaciones más frecuentes de esta técnica son la movilización del caterter, la extravasación de la droga que se use en la QIH, la colangitis, la trombosis arterial, etc.

Existen 4 publicaciones de series randomizadas de las cuales merece la pena resaltar los resultados del grupo de Kemeny et al²⁹³. Estos autores han demostrado que la combinación de quimioterapia intraarterial con FLURODEOXIURIDINA (FUDR) más 5-FLUORURACILO (5-FU) y LEUCOVORIN por vía intravenosa, consigue una media de supervivencia de 72.2 meses, muy superior a la conseguida por las series de resección sin tratamiento adyuvante, que varía entre 36 y 50 meses. De todas maneras este estudio carece de un grupo control sólo con cirugía y sus resultados no han sido reproducidos por otros grupos.

Parece razonable, que si los pacientes con tumores colorrectales estadio B₂ o C se benefician de la quimioterapia, también lo hagan los pacientes en estadio D^{13,31,32}.

El problema es elegir los fármacos, dosis y vías de administración apropiados. Sin embargo, en la actualidad estos pacientes sólo deberían recibir quimioterapia si son incluidos en estudios controlados¹³.

Lygidakis et al³⁰⁷ en 2007, evaluaron sobre 32 pacientes, la eficacia de la cirugía hepática combinada con quimioterapia intraarterial (HAI) con colocación de cateter (en arteria hepática gastroduodenal), en el tratamiento de metástasis hepáticas sincrónicas bilobares de origen colorrectal, administrando 3 ciclos de quimioterapia con AVASTIN (BEVACIZUMAB) a intervalos de 25 días vía subcutánea. En el período de seguimiento de 31 meses, a 1 año, la tasa de supervivencia fue del 100% y a 2 años del 80% con 28 meses adicionales de seguimiento. Por tanto, concluyen que el enfoque combinado de esta enfermedad en base al tratamiento descrito, es un método eficaz de tratamiento, que mejora el rendimiento general, por lo que se presenta como una buena promesa para el futuro.

Tanto las pautas con quimioterapia neo o/y adyuvantes a la cirugía como el empleo de quimioterapia de manera aislada sin tratamiento resectivo, se basan en multitud de combinaciones y no hay consenso al respecto. Este punto lo desarrollaremos posteriormente.

Según el Dr. Benoist y el Dr. Mentha (en el V *European University Diploma Hepatic-Pancreatic and Biliary (HPB) Cancers: Oncosurgical Strategies*, 2008-2009, impartido en el Centro Hepatobiliar del Hospital Paul Brousse, Villejuif, Francia) en sus charlas tituladas “*Liver Metastases of Colorectal Cancer. Synchronous liver metastases. Chemotherapy first or surgery of the primary?. One stage or two stage resection?*”, cada vez más en Europa, se tiende en la situación de CCR asintomática con metástasis hepáticas irresecables a dar quimioterapia neoadyuvante y se operan primero las metástasis si responden a la quimioterapia. Ésta, debe de ser lo más corta posible con una mínima cantidad de ciclos porque cuánto más prolongada sea o mayor número de ciclos se apliquen, más se disminuirá la supervivencia de las cirugías ulteriores.

I.2.10.- TRATAMIENTO NO RESECTIVO

En la actualidad ningún tratamiento ha demostrado ser curativo a largo plazo, excepto la resección radical, con la que hay supervivencias 25 años después de la cirugía^{13, 29}. La existencia de tratamientos alternativos se explica, porque aproximadamente las dos terceras partes de los pacientes con metástasis limitadas al hígado no son candidatos quirúrgicos y las razones son fundamentalmente el número o/y localización de las metástasis y las enfermedades asociadas que aumentan el riesgo quirúrgico^{31, 32}.

Los tratamientos alternativos se pueden dividir en métodos de destrucción local (por frío o calor, alcoholización, embolización, etc.), adecuados para un volumen de metástasis limitado y en la quimioterapia que se utiliza para volúmenes metastáticos más grandes^{294, 295}.

I.2.10.1.- Métodos de destrucción local

Los métodos de destrucción local están indicados en pacientes en los que después de una evaluación por un grupo multidisciplinar se descarte la resección^{132, 296- 297}.

Las indicaciones actuales son:

- Metástasis pequeñas que por su localización precisan una gran resección, no tolerada por el paciente.
- Metástasis bilaterales irresecables (límite aconsejado 8 lesiones).
- Recidiva, tras la resección, no extirpable.

También pueden utilizarse en combinación con la cirugía, realizando resección de la parte más afectada y radiofrecuencia de las lesiones restantes; en este caso el número de lesiones a tratar puede ampliarse. Además, son ideales para pacientes que no pueden tolerar una anestesia general o tienen factores de riesgo que contraindican una resección²⁹⁴⁻²⁹⁷.

I.2.10.1.1.- Radiofrecuencia (RF)

Es un tratamiento antiguo que ha sido rehabilitado gracias al diseño de nuevos dispositivos de aplicación que permiten tratar volúmenes de tumor de 3 cm. de diámetro en un sólo ciclo de tratamiento; como el electrodo de LeVein²⁹⁸, en forma de paraguas invertido, o de terminales refrigerados. Es más seguro, tiene menos complicaciones que la crioterapia y los terminales o aplicadores son más finos y fáciles de manipular²⁹⁴.

La aplicación percutánea requiere al menos analgesia y sedación, y tiene las limitaciones de la accesibilidad y que no se puede tratar en la misma sesión lesiones grandes o numerosas.

La utilización de técnicas de oclusión del flujo portal, como la maniobra de Pringle²⁷⁵, permiten acortar el tiempo necesario para conseguir la destrucción, ya que el flujo de sangre produce una pérdida de calor²⁹⁵. Los resultados obtenidos en lesiones mayores de 3 cm. son desalentadores debido al alto riesgo de recidiva local²⁹⁶. La radiofrecuencia esta contraindicada cuando las MH a tratar están a menos de 1 cm. del confluente biliar, pues puede sufrir una lesión térmica irreversible. La cercanía a estructuras vasculares no es problema pues el flujo hepático protege de la lesión térmica²⁹⁷.

La vía percutánea tiene la limitación de que no permite una adecuada estadificación y puede dejar lesiones sin detectar y tratar. Por lo tanto, si el paciente es capaz de tolerar una laparotomía se aconseja la vía abierta. La vía laparoscópica con ecolaparoscopia es una alternativa a la laparotomía²⁹⁹.

La RF también puede utilizarse para aumentar el índice de reseabilidad en pacientes con lesiones bilaterales en las que una pequeña metástasis profunda pueda requerir una gran resección.

Los resultados publicados de estas terapias no permiten recomendar estos tratamientos como alternativa a la cirugía, basándonos en el análisis de la evidencia científica disponible hasta el momento actual³⁰⁰.

I.2.10.1.2.- Crioterapia

Consiste en la destrucción de las MH por congelación, utilizando un terminal introducido en la lesión y conectado a un sistema que administra nitrógeno líquido a 196°C bajo cero^{301, 302}.

Se puede realizar por vía abierta o percutánea, y precisa control ecográfico.

La tecnología necesaria es cara y su aplicación requiere mucho tiempo quirúrgico³⁰³.

Los efectos secundarios son, entre otros, hipotermia, trombocitopenia, mioglobinuria, hemorragia y fístula biliar por fractura hepática^{301, 302}, etc.

Se ha utilizado asimismo, para ampliar el margen de resección en una situación límite para la cirugía^{291, 292}.

I.2.10.1.3.- Otros métodos

Existen otros métodos con posibilidad de destruir las MH utilizando la embolización por vía arterial (TACE) o/y vía portal (PVE) combinadas o no con quimioterapia^{291, 292}, empleando la alcoholización, gelatinas, coils, etc.

Hasta la fecha existen distintas publicaciones que promulgan su utilización^{69, 290-292, 304, 305} y el objetivo que tienen es realizar inicialmente lo que se denomina “hepatectomía funcional” (RFL), es decir, conseguir hipertrofiar o “desplazar” la función hepática hacia el remanente hepático que quedará tras la “hepatectomía anatómica”. La cirugía se puede programar a las 3-4 semanas de la embolización.

El objetivo final es ampliar las indicaciones de las “hepatectomías mayores” (más de 3 segmentos) y con este tratamiento se pueden recuperar para la cirugía hasta un 20% de los pacientes con potenciales “hepatectomías mayores” según determinadas series^{304, 305}.

Con estas técnicas los test de función hepática (TP, transaminasas, etc.) no suelen variar, la mortalidad no supera el 3% y la morbilidad es inferior al 30%²⁹⁰⁻²⁹².

I.2.10.2.- Quimioterapia

Teniendo en cuenta que la quimioterapia (QT) no ha demostrado poder curar pacientes con MH, todo paciente antes de ser tratado debe ser valorado previamente por un cirujano hepático que descarte las opciones quirúrgicas¹³.

La elevada frecuencia del cáncer colorrectal en nuestro medio hace que constantemente se revisen las diferentes pautas terapéuticas, en particular en las fases avanzadas. En la actualidad, ningún tratamiento sistémico puede tratar por completo la enfermedad metastásica difusa, pero una respuesta parcial a la quimioterapia puede disminuir la enfermedad hepática y convertirla en potencialmente resecable^{13,31}.

La quimioterapia puede utilizarse de forma neoadyuvante con el objetivo del rescate quirúrgico en los casos en los que se obtenga una adecuada respuesta¹³ y de forma adyuvante tras la cirugía de las metástasis.

En general, sólo pueden ser rescatados aquellos pacientes con pocas metástasis de gran tamaño que al responder permiten una resección.

Bismuth et al²⁶⁹ y Adam et al^{121, 126} han publicado un grupo de pacientes con metástasis hepáticas en principio irresecables, en los cuales con quimioterapia se logra hacerlas disminuir de tamaño y eventualmente desaparecer, consiguiendo resecarlas en una segunda oportunidad con resultados similares a las resecciones primarias. Esto abre una nueva esperanza para estos pacientes.

Como ya se ha comentado anteriormente, la resección hepática es el único tratamiento que actualmente ofrece una posibilidad de supervivencia a largo plazo en pacientes con metástasis hepáticas de cáncer colorrectal, y con la que se llegan a obtener unas supervivencias a 5 años del 25-40%^{2, 309-313}. Sin embargo, sólo el 10-20% de los pacientes presentan de inicio formas resecables de su enfermedad¹⁵⁹.

La resección hepática responde a la ley del “todo o nada”, puesto que una resección incompleta no prolonga la supervivencia respecto al tratamiento no quirúrgico.

Por lo tanto, puede estar contraindicada en presencia de tumores múltiples que implican a ambos lóbulos, que están anatómicamente mal situados o cuando las condiciones generales del paciente hacen la anestesia y la cirugía muy arriesgadas¹⁶⁰ (ver página 48, Tabla II).

En los últimos años, se han perfeccionado mecanismos para aumentar la reseccabilidad, como la embolización portal^{139, 314}, resección en 2 tiempos³¹⁵, técnicas de destrucción *in situ*³¹⁶⁻³¹⁷, resección de la enfermedad extrahepática³¹⁸, técnicas de exclusión vascular (pedicular, hepática, total), quimioterapia neoadyuvante sistémica o regional^{306, 319} (conceptos, todos ellos, ya citados en apartados previos).

Tanto las pautas con quimioterapia neo o/y adyuvantes a la cirugía como el empleo de quimioterapia de manera aislada sin tratamiento resectivo, se basan en multitud de combinaciones no habiendo consenso al respecto y respecto a esto, podemos comentar lo siguiente.

Esta estrategia fue descrita de manera inicial con el empleo de quimioterapia sistémica o intraarterial hepática, siguiendo esquemas basados en el 5- FLUOROURACILO (5-FU) y la FUDR (FLUORODESOXIURIDINA)^{29, 32, 291, 292, 306}.

La aparición de nuevos agentes quimioterápicos como el OXALIPLATINO (OX o L-OHP), AC. FOLÍNICO (AF o FOL), CAPECITABINA (CAP), LEUCOVORIN, LEVAMISOL (LV5), AVASTIN (BEV o BEVACIZUMAB), TOMUDEX, XELODA, IRINOTECAN (CPT11), etc. y de sus combinaciones XELOX, FOLFIRI, FOLFOX (FOLFOX_{1, 6, 7}), FOLFOXIRI, etc., consiguen tasas de respuesta que permiten rescatar hasta a un 16% de pacientes con metástasis hepáticas no reseccables inicialmente, consiguiendo tasas de supervivencia a los 5 años del 30-40%^{13, 29, 139, 308}, en ocasiones se produce la desaparición radiológica de las lesiones, pero esto no implica necesariamente su curación^{30, 40, 41, 290}.

En los últimos años han aparecido series publicadas de pacientes afectados de metástasis (hepáticas o no) sincrónicas no reseables para los que se ha suprimido del arsenal terapéutico, de forma intencionada y exitosa, la cirugía^{31, 32}. Esto es así porque, la tasa de complicaciones del tumor (oclusión o hemorragia) en estos pacientes no operados es baja (inferior al 10%), las probabilidades de precisar cirugía sobre estas complicaciones son bajas y a menudo se pueden soslayar con el uso de recanalizaciones endoscópicas por láser, prótesis endorrectales o quimiorradiación en el caso del cáncer de recto y porque las medias de supervivencia en el grupo de pacientes operados y no operados son similares (en torno a los 15 meses)^{31, 32}. De modo que un paciente polimetastásico con un cáncer colorrectal poco sintomático no obtiene beneficio alguno en supervivencia o en calidad de vida, de una cirugía de entrada sobre el tumor primario^{13, 31, 32, 320}.

Por otra parte, pacientes con enfermedad colorrectal avanzada tratados con nuevas combinaciones alcanzan medianas de supervivencia de hasta 18-21 meses³²¹.

Sin embargo, apurando el principio de la neoadyuvancia “al límite”, ha surgido recientemente una estrategia novedosa en el tratamiento de los pacientes polimetastásicos que presentan un tumor primario poco o nada sintomático.

En determinados casos, una respuesta significativa a una quimioterapia agresiva puede ofrecer opciones de intención curativa en el tratamiento quirúrgico de la enfermedad colorrectal avanzada, pues generalmente es la enfermedad metastásica la que marca el pronóstico vital del paciente.

Así, en el que tras una marcada respuesta a la quimioterapia de inicio (en particular basada en FOLFOX o FOLFIRI)³⁶, se puede proponer una cirugía en 2 tiempos (siguiendo el esquema clásico de resección primera del primario y diferida de la metástasis) o incluso en un sólo tiempo⁴⁰. De hecho, la cirugía sincrónica (del tumor primario y sus metástasis) empieza a ser defendida por varios equipos, incluido nuestra Unidad de Cirugía Hepática, al tiempo que aparecen series y resultados consistentes con esta estrategia^{31, 32, 40, 322}, como ya se ha comentado.

Con todo, hay que entender este abordaje como un capítulo aparte en el controvertido tratamiento neoadyuvante de las metástasis hepáticas del cáncer colorrectal.

La toma de decisión comienza necesariamente con un estudio morfológico detallado mediante la ecografía, la TC y la tomografía por emisión de positrones (PET), que permita una estadificación exacta al inicio del tratamiento y la precisa definición de las lesiones que se hacen isodensas con el resto del parénquima hepático tras la respuesta a la quimioterapia (RM ferrosa, TC abdominal).

El éxito de la estrategia depende de la toma colegiada de decisiones, que combinen los diferentes tratamientos disponibles y su secuencia de empleo en el seno de un equipo multidisciplinar^{132, 323}.

Es muy importante la intención de radicalidad, con criterios oncológicos, en cada una de las fases del tratamiento. La cirugía sobre el tumor primario, independientemente del momento en que se realice, debe ser radical, evitando la aparición de recidivas locales que impidan una eventual intervención ulterior sobre las metástasis.

I.2.11.- SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES RESECADOS

El seguimiento tiene dos vertientes, la del tumor primario y la de las metástasis^{188, 203, 228} (en el “ANEXO IV” se expone la hoja de seguimiento postoperatorio que actualmente se aplica en la clínica diaria a todos los pacientes intervenidos de CCR).

La detección de la recidiva hepática y su tratamiento con una nueva resección, puede conseguir una supervivencia a los 5 años del 15-30%³²⁴. El índice de pacientes con recidiva hepática que pueden ser nuevamente resecados varía entre el 20 y 45%, por lo tanto, el seguimiento es fundamental para conseguir buenos resultados a largo plazo^{153, 325}.

El seguimiento se basa en la determinación de CEA y en las pruebas de imagen^{153, 325, 326}. La media de presentación de la recidiva está en 17 meses y el 85% de ellas están incluidas en el periodo de 2 años tras la primera resección³²⁷.

En la actualidad no existe ninguna pauta de seguimiento contrastada que permita hacer recomendaciones basadas en criterios científicos, aunque se recomienda una TC helicoidal y un nivel de CEA cada 6 meses, aunque ultimamente se ha planteado el uso del PET en el seguimiento pero con porcentajes no despreciables de falsos negativos^{150, 151}.

Duffy et al³²⁸ en 2003, se marcan como objetivo el proporcionar las pautas para el uso clínico rutinario de algunos de los marcadores tumorales más importantes de la extensión metastásica al hígado del carcinoma colorrectal primario, partiendo de la base de que la carencia de sensibilidad y especificidad imposibilitan el uso de cualquier marcador disponible en el suero de manera aislada, tales como el CEA, CA 19-9, CA 242, CA 72-4, antígeno del polipéptido del tejido fino (TPA) o antígeno polipéptido específico del tejido fino (TPS) para la detección temprana del CCR.

Sin embargo, la medida preoperatoria del CEA es importante pues ésta, puede dar una información pronóstica independiente y ayudar al planteamiento quirúrgico postoperatorio y proporcionar un nivel de la línea de fondo para las determinaciones subsecuentes sobre todo en pacientes que se encuentran en los estadios II y III de la clasificación de Dukes.

Koga et al³²⁹ en 1999, intentan medir el tiempo que CEA doblaba su valor (CEA-despegue) midiendo en el suero CEA en dos momentos predeterminados, dado que, se basan en que el CEA-despegue se correlaciona con el tiempo en que el tumor dobla el índice de crecimiento de las metástasis hepáticas.

Investigan la relación entre CEA-despegue y el pronóstico para determinar las indicaciones para la resección de la metástasis del hígado examinando a 334 pacientes diagnosticados con metástasis reseçadas del hígado del carcinoma colorrectal.

Dividieron a los pacientes en tres categorías basadas en el CEA-despegue; grupo A, días CEA-despegue menores de 30; grupo B, 30-80 días y grupo C, días CEA-despegue superiores a 80 días comparándolo con los parámetros clinicopatológicos, el índice de supervivencia a 3 años o a 5 años entre los tres grupos. Los resultados fueron que en el grupo A, el tiempo de supervivencia después de la resección hepática fue perceptiblemente más corto comparado a los otros grupos. En el 70% de pacientes del grupo A, el tumor recurrente fue identificado en el plazo de 1 año de la resección hepática. Por tanto, cuando se plantea la cirugía para las metástasis hepáticas del cáncer colorrectal, el CEA-despegue se debe emplear como factor pronóstico porque los pacientes del grupo A tenían un pronóstico malo y un alto índice de recidiva después de la resección hepática.

Repasando conceptos fundamentales, recordemos que el tratamiento de la enfermedad metastásica hepática esta basada en la correcto conocimiento de la biología tumoral y la combinación de estadificación, técnica quirúrgica y tratamientos complementarios³³⁰. El incremento de supervivencia en pacientes seleccionados ha sido muy importante gracias a varios hechos, tales como, la aplicación de los factores pronósticos, una mejoría de las técnicas quirúrgicas, un desarrollo de nuevas instrumentaciones para la destrucción in situ tumoral y sobre todo un uso más racional de los nuevos agentes quimioterápicos.

El advenimiento de antagonistas de las hormonas gastrointestinales contra los receptores tumorales, de los inhibidores de la angiogénesis y de la terapia génica, ofrecen nuevas opciones terapéuticas que será necesario combinar con los métodos actuales dentro de protocolos de estudio.

Por ello, es recomendable la creación de Registros de Metástasis que permitan un control de calidad en cada una de las fases del procedimiento, siendo el vínculo de conexión entre los diferentes especialistas implicados en el tratamiento de estos pacientes. En este sentido y como veremos a continuación, intentaremos aportar todos los resultados obtenidos en la Tesis Doctoral al Registro de Metástasis Hepáticas de origen colorrectal de la Asociación Española de Cirujanos para poder conocer la situación de esta patología en los hospitales de nuestro país, conocer los niveles de la técnica disponibles en nuestro país, evaluar los resultados quirúrgicos de la cirugía hepática en España, establecer, delimitar y unificar los criterios de selección y las indicaciones quirúrgicas, compartir la información y detectar los aspectos mejorables, promover estudios cooperativos futuros, y de esta forma, poder conseguir en el futuro, una adhesión a los Registros Europeos y resto de Registros Internacionales.

II. OBJETIVOS

II.1.- OBJETIVOS

1.- Evaluar si en nuestra serie de pacientes con metástasis hepáticas reseçadas de origen colorrectal, las cifras globales de supervivencia y supervivencia libre de enfermedad, están en consonancia con las de la mayoría de los autores.

2.- Detectar factores pronósticos preoperatorios significativos (dependientes del paciente, del tumor primario colorrectal y de las metástasis hepáticas), en cuanto a supervivencia y supervivencia libre de enfermedad (recurrencia hepática o/y extrahepática), en pacientes con metástasis hepáticas reseçadas de origen colorrectal.

3.- Reconocer factores pronósticos significativos dependientes de la propia resección hepática, en cuanto a supervivencia y supervivencia libre de enfermedad (recurrencia hepática o/y extrahepática), en pacientes con metástasis hepáticas reseçadas de origen colorrectal.

4.- Especificar factores pronósticos postoperatorios significativos (dependientes del propio seguimiento postoperatorio inmediato y tardío, así como de la afectación extrahepática), en cuanto a supervivencia y supervivencia libre de enfermedad (recurrencia hepática o/y extrahepática), en pacientes con metástasis hepáticas reseçadas de origen colorrectal.

5.- Identificar marcadores histológicos e inmunohistoquímicos pronósticos significativos en cuanto a supervivencia y supervivencia libre de enfermedad (recurrencia hepática o/y extrahepática), en pacientes con metástasis hepáticas reseçadas de origen colorrectal.

- a) *Analizar las características de las metástasis hepáticas de origen colorrectal (número, tamaño y su uni o bilateralidad), las características del margen tumoral (expansivo o infiltrante), presencia de pseudocápsula tumoral, de micrometástasis en parénquima adyacente de la pieza quirúrgica reseçada, el grado de diferenciación tumoral, el tipo histológico, el grado nuclear y el número de mitosis/mm².*
- b) *Estudiaremos tanto los marcadores inmuhistoquímicos de proliferación celular y control del ciclo celular p53 y Ki-67, como los marcadores stem cell CD133, CD166 y CD44.*

6.- Determinar el grado de eficiencia en cuanto a la gestión hospitalaria dentro del proceso asistencial que se ofrece a este tipo de pacientes en un hospital de tercer nivel, calculando el tiempo de demora entre la decisión de indicación quirúrgica por parte del Comité de Tumores y la programación quirúrgica por parte de nuestro servicio, analizando, de igual modo, la estancia media en función de la morbimortalidad de la cirugía de las metástasis hepáticas.

7.- Aportar todos los resultados obtenidos en la Tesis Doctoral a registros tanto nacionales (Registro Español de Metástasis Hepáticas de Origen Colorrectal de la Asociación Española de Cirujanos*) como internacionales (LiverMetSurvey).**

*Casanova D, Figueras J, Pardo F. *Guía Clínica de la Asociación Española de Cirugía: Cirugía Hepática. Registro Español de Metástasis Hepáticas de Origen Colorrectal*. Ediciones Arán; 1ª Edición 2004; Addendum 1: 338-342.

**LiverMetsurvey® *international registry of liver metastases of colorectal cancer*, es un registro internacional de pacientes intervenidos de MH de origen colorrectal coordinada por el Prof. Dr. D. René Adam del Hepato-Biliary-Centre, Hospital Paul Brousse, Villejuif, Paris, Francia. <https://www.livermetsurvey.org/>

II.2.- GRADO DE INNOVACIÓN PREVISTO

Hay mucha bibliografía asociada a estudios retrospectivos pero son pocos los estudios que analicen todos estos objetivos en el contexto del tumor primario colorrectal con metástasis hepáticas y todo ello dentro de un hospital de tercer nivel como el Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza.

Desde nuestro punto de vista es muy importante conocer la forma de presentación del tumor metastásico colorrectal en nuestro medio y si una serie de marcadores tumorales se asocian a un comportamiento específico.

Aunque los factores pronósticos del cáncer colorrectal se han estudiado, los factores asociados a las metástasis del hígado no se han investigado completamente, así, el objetivo de este estudio será contribuir a clarificar las características histopatológicas del cáncer colorrectal con metástasis hepáticas.

Evaluar determinados marcadores inmunohistoquímicos (moleculares) en el contexto de un tumor colorrectal primario y las metástasis hepáticas resecaadas y determinar su correlación, si la hay, con la supervivencia o/y recidiva, nos parece un camino verdaderamente interesante, a la vez que esperanzador, dado que el valor predictivo de tales marcadores después de la resección de las metástasis hepáticas es desconocida.

La identificación de marcadores biológicos pronósticos significativos en el estudio de pacientes con metástasis hepáticas de cáncer colorrectal es una vía de investigación apasionante dado que, hasta la fecha, no hay un marcador molecular que ofrezca una información exacta sobre el impacto pronóstico para este tipo de pacientes, partiendo de la base de que, tanto la carencia de la sensibilidad como de especificidad, imposibilitan el uso de cualquier marcador disponible en el suero de manera aislada.

Paralelamente a lo comentado anteriormente, vemos necesario la realización de trabajos multicéntricos como el de LiverMetSurvey®. La inclusión de un centro en LiverMetSurvey® permite controlar, comparar y mejorar sus resultados, porque está concebido como un grupo multidisciplinar internacional. LiverMetSurvey® analiza a gran escala, los resultados de pacientes tratados quirúrgicamente, para definir directrices de tratamiento óptimo. Esto, será especialmente útil en situaciones clínicas que siguen siendo controvertidas respecto a los beneficios de la cirugía o combinación con otras terapias. LiverMetSurvey® está constituida por 240 centros de todo el mundo con 10592 pacientes. No hablamos de cientos de pacientes, sino de miles en todo el mundo.

De igual modo, la adhesión a registros tanto nacionales (Registro Español de Metástasis Hepáticas de Origen Colorrectal de la Asociación Española de Cirujanos) como internacionales (LiverMetSurvey®), permitirá conocer la situación de esta patología en los hospitales de nuestro país, conocer los niveles de la técnica disponibles en ellos, evaluar los resultados quirúrgicos de la cirugía hepática en España, establecer, delimitar y unificar los criterios de selección y las indicaciones quirúrgicas, compartir la información y detectar los aspectos mejorables, promoviendo estudios cooperativos futuros.

III. MATERIAL Y MÉTODOS

III.1.- MATERIAL

III.1.1.- POBLACIÓN DE ESTUDIO

Se han recogido con carácter retrospectivo, los datos de 100 pacientes consecutivos desde el 16 de Enero de 2004 sometidos a cualquier tipo de resección hepática (127 resecciones hepáticas*), como consecuencia de la presencia de metástasis hepáticas provenientes de adenocarcinoma colorrectal primario, todo ello, dentro de la Unidad de Cirugía Hepatobiliopancreática perteneciente al Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza.

El muestreo ha sido consecutivo, para que no se introdujesen sesgos de selección muestral**.

Ha sido necesaria la colaboración además del Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo, de los Servicios de Anatomía Patológica, Digestivo, Oncología, Radiología, Medicina Nuclear, Microbiología y Bioquímica de dicho hospital.

III.1.2.- ÁMBITO GEOGRÁFICO

El Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza, al que pertenece el Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo, es un centro hospitalario de referencia de tercer nivel, y cubre las Áreas de Salud de Aragón II y V, por lo que nuestros pacientes pertenecían a las áreas geográficas citadas y atiende de forma directa a una población de 530510 personas y es el centro de referencia en cuanto a la Cirugía Hepatobiliopancreática Tumoral de toda la provincia de Teruel y Huesca, por lo que la población que queda cubierta ronda los 800000 habitantes en total.

*Durante el periodo de realización del estudio, desde Enero de 2004 hasta Mayo de 2009, se realizaron en el Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo del Hospital Universitario Miguel Servet, 100 “primeras” hepatectomías, como consecuencia de la presencia de metástasis hepáticas provenientes de adenocarcinoma colorrectal primario, sobre un total de 100 pacientes. Durante su seguimiento, a 22 pacientes se les realizó 22 rehepatectomías. De éstos, 4 pacientes experimentaron segundas rehepatectomías y a un paciente se le realizó hasta una tercera rehepatectomía. En total, sobre 100 pacientes, se han realizado, finalmente, 127 resecciones hepáticas.

** Han quedado excluidos del estudio, 5 pacientes en los que tras realizar la laparotomía se evidenció carcinomatosis peritoneal y no se realizó ningún tipo de RH.

III.1.3.- DURACIÓN DEL ESTUDIO

El periodo de tiempo del estudio se inició el 16 de Enero de 2004, finalizando la recogida de los datos de nuevos casos el 24 de Mayo de 2008 y de su subsecuente seguimiento ambulatorio en consultas el 24 de Mayo de 2009, justo un año más tarde, para poder obtener de este modo, un seguimiento mínimo de los pacientes de al menos un año.

Este trabajo ha sido el inicio de un estudio a largo plazo, que se sigue en la actualidad dentro del Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo y por el que se pretende seguir estudiando las consecuencias del cancer colorrectal y de su abordaje en un hospital de las características ya descritas.

III.1.4.- MATERIAL HUMANO

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

Todos y cada uno de los que han respondido a nuestra petición, están incluidos en el listado. En éste, hemos hecho constar entre otras muchas variables, los números de historia clínica, antecedentes personales del paciente, datos de las diferentes intervenciones quirúrgicas, datos de los resultados anatomopatológicas, tratamiento con quimioterapia o/y radioterapia, etc.

III.1.5.- RECOGIDA DE DATOS

Se realiza un ficha en soporte informático en el se recogen datos básicos del paciente, datos clínicos y analíticos, valores de índices pronósticos que posteriormente evaluaremos, etc.

III.2.- METODOLOGÍA

III.2.1.- METODOLOGÍA CLÍNICA

Contando con el beneplácito de la Comisión de Ética del citado hospital, en todo momento, se ha guardado el secreto profesional respecto a las historias clínicas y hemos sido escrupulosamente cuidadosos en el manejo de las mismas para que no se extraviara información de ningún tipo.

Con los datos recogidos se realizó una lectura inicial de la casuística para preparar la codificación de los mismos, con el fin de llevar a cabo un análisis estadístico posterior.

III.2.2.- METODOLOGÍA ESTADÍSTICA

III.2.2.1.- Parámetros analizados. Codificación de datos

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

Tras valorar todos los parámetros se realizó una codificación general con 84 variables. Se realizó una ficha en soporte informático en la se recogen datos básicos del paciente, datos clínicos y analíticos que posteriormente evaluaremos, etc. y que se encuentran reunidas bajo 13 apartados fundamentales:

- A. DATOS DE FILIACIÓN DEL PACIENTE**
- B. DATOS DEL CÁNCER COLORRECTAL INICIAL**
- C. QUIMIOTERAPIA POSTCOLECTOMÍA**
- D. QUIMIOTERÁPICOS**
- E. RESULTADOS**
- F. DATOS DEL DIAGNÓSTICO DE LAS METÁSTASIS HEPÁTICAS**
- G. ESTUDIO RADIOLÓGICO TUMORAL**
- H. DATOS DE LA RESECCIÓN HEPÁTICA**
- I. TRATAMIENTO LOCAL ADICIONAL**
- J. DATOS CLÍNICOS DE AFECTACIÓN EXTRAHEPÁTICA**
- K. DATOS DEL SEGUIMIENTO POSTOPERATORIO**
- L. DATOS HISTOLÓGICOS DE LA ENFERMEDAD HEPÁTICA**
- M. DATOS DEL ANÁLISIS IMMUNOHISTOQUÍMICO**

Para facilitar el manejo práctico de la ficha de recogida de datos, se crearon 2 tipos de soportes, el soporte papel y el informático (Base de datos Microsoft Office Excel 2003[®] y Microsoft Office Access 2003[®] para Windows número de serie 00-059-0200-92200529).

III.2.2.2.- Protocolo estadístico

La recogida de datos ha sido metódica y exhaustiva, constituyendo una ficha de recogida de datos que se expone a continuación. Tabula todas las variables que se van a estudiar, según los parámetros recogidos en los distintos tipos de celdas. Las 84 variables en estudio se distribuyeron de la siguiente manera:

A. DATOS DE FILIACIÓN DEL PACIENTE

1. NHC
2. Sexo
 - *Mujer: 0*
 - *Hombre: 1*
3. Fecha de la Hepatectomía
4. Fecha de Nacimiento
5. Edad (años hasta la fecha de la hepatectomía)

B. DATOS DEL CÁNCER COLORRECTAL INICIAL

1. Clasificación TNM (T: 1, 2, 3, 4/N: 0, 1, 2/M: 0, 1)
2. Número de nódulos linfáticos resecaados
3. Número de nódulos linfáticos resecaados metastatizados
4. Localización tumor colorrectal
 - *Derecho: 0*
 - *Transverso: 1*
 - *Izquierdo incluyendo sigma: 2*
 - *Recto: 3*

C. QUIMIOTERAPIA POSTCOLECTOMÍA

1. Quimioterapia adyuvante postcolectomía
 - *No: 0*
 - *Si: 1*
2. Paliativa
 - *No: 0*
 - *Si: 1*
3. Número de ciclos

D. QUIMIOTERÁPICOS

1. 5-FU/Fol (5-FU/AF)
 - *No: 0*
 - *Si: 1*
2. Oxaliplatino
 - *No: 0*
 - *Si: 1*
3. Irinotecan
 - *No: 0*
 - *Si: 1*
4. Otros
 - *No: 0*
 - *Si: 1*

E. RESULTADOS

1. Resultado final

- Respuesta completa: 0
- Respuesta parcial: 1
- No cambios: 2
- Progresión tumoral: 3

2. Ciclos adicionales

- No: 0
- Sí: 1

F. DATOS DE LAS METÁSTASIS HEPÁTICAS

1. Sincronicidad de las metástasis hepáticas (MH) con el cancer colorrectal (CCR)

- No: 0
- Sí: 1

2. Número de metástasis

3. Máximo tamaño de las metástasis (mm.)

4. Localización

- Unilateral: 0
- Bilateral: 1

5. CEA al diagnóstico (ng./ml.)

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

- No: 0
- Sí: 1

G. ESTUDIO RADIOLÓGICO TUMORAL

1. TAC abdominal

- No: 0
- Sí: 1

2. TAC torácico

- No: 0
- Sí: 1

3. RM

- No: 0
- Sí: 1

4. PET

- No: 0
- Sí: 1

*Al igual que para muchos autores, la QT neoadyuvante se aplica en nuestro centro para el tratamiento de aquellas lesiones irresecables de inicio^{126, 127, 163, 272, 308, 355, 359, 360, 365, 366}. En el periodo definido de nuestro estudio, se evaluó en el Comité de Tumores HBP a 157 pacientes con MHCCR, de los que se consideró resecables al inicio a 64 pacientes (33.51%). En los que se aplicó QT neoadyuvante (127 pacientes, 66.49%), se consiguió rescatar para RH a otros 36 enfermos más (28.25%), para completar así el total de 100 pacientes de nuestra serie. Los 91 pacientes restantes pasaron, a QT paliativa por enfermedad hepática irresecable (n=65) o enfermedad diseminada (n=26).

H. DATOS DE LA RESECCIÓN HEPÁTICA

1. Fecha de la colectomía del cancer colorrectal (CCR)
2. Fecha del diagnóstico de las metástasis hepáticas (MH)*
3. Fecha de la hepatectomía
4. **Recidiva hepática**
 - *No: 0*
 - *Sí: 1*
5. Fecha del diagnóstico de MH de la recidiva hepática/último seguimiento
6. **Rehepatectomía**
 - *No: 0*
 - *Sí: 1*
7. Fecha de la rehepatectomía
8. Meses desde la colectomía/diagnóstico de las MH (hepatectomía)
9. Meses desde la hepatectomía/diagnóstico de las MH de la recidiva hepática
10. Días desde la consulta de cirugía/programación quirúrgica
11. **ECO intraoperatoria (ECOI)**
 - *No: 0*
 - *Sí: 1*
12. CEA preoperatorio (ng./ml.)
13. Número de metástasis operatorias
14. Unidades de transfusión de sangre
15. Número de segmentos resecaados (incluyendo los parciales)
16. **Tipo de resección**
 - *No anatómica: 0*
 - *Anatómica: 1*
17. **Oclusión vascular**
 - *No: 0*
 - *Selectivo: 1*
 - *No selectivo: 2*

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

I. TRATAMIENTO LOCAL ADICIONAL

1. Tipo de tratamiento local

- *No: 0*
- *Crioterapia: 1*
- *Radiofrecuencia: 2*
- *Láser: 3*

2. Número de metástasis tratadas

3. Máximo tamaño de las metástasis (mm.)

J. DATOS CLÍNICOS DE AFECTACIÓN EXTRAHEPÁTICA*

1. Recidiva sistémica

- *No: 0*
- *Sí: 1*

2. Concomitancia con las MH**

- *No: 0*
- *Sí: 1*

3. Localización de las metástasis extrahepáticas/recidiva sistémica

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

4. Fecha del diagnóstico metástasis extrahepáticas/recidiva sistémica

5. Resección de las metástasis extrahepáticas/recidiva sistémica

- *No: 0*
- *Sí: 1*

6. Fecha resección de las metástasis extrahepáticas/recidiva sistémica

* Incluye la enfermedad extrahepática detectada intraoperatoriamente y la enfermedad previamente no detectada que se detecta en el examen abdominal³⁴⁴.

** La concomitancia con las MH hace referencia a la sincronidad con las MH de la primera o/y única hepatectomía³⁴⁴.

K. DATOS DEL SEGUIMIENTO POSTOPERATORIO

1. Complicaciones postoperatorias*

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

2. Reintervención

- *No: 0*
- *Si: 1*

3. Estancia media (días)

4. Nueva recidiva hepática no operada

- *No: 0*
- *Si: 1*

5. Fecha diagnóstico nueva recidiva hepática no operada

6. Fecha última consulta**

7. Supervivencia***

- *No: 0*
- *Si: 1*

8. Fecha del “exitus”

9. Supervivencia o paciente libre de enfermedad (Disease Free Survival o DFS)****

- *No: 0*
- *Si: 1*

* Consideramos complicaciones postoperatorias a aquellas acontecidas durante el ingreso de la primera hepatectomía y las definidas por la *Clasificación de Clavien y Dindo* en 2009 (ver “ANEXO V”)³⁷⁵. De igual modo, hemos considerado como complicaciones “mayores” (grados III y IV de la *Clasificación de Clavien y Dindo*), al sangrado postoperatorio, fistula biliar y absceso intraabdominal; y como complicaciones “menores” (grados I y II de la *Clasificación de Clavien y Dindo*), al síndrome febril (incluida FOD), infección de herida quirúrgica, neumonía nosocomial e ileo postoperatorio³⁷⁵.

** Consideramos fecha de la última consulta al lunes siguiente de la semana durante la cual se citó en consultas externas a todos los pacientes integrantes del estudio de los que no se tuvo noticia de su fallecimiento. Cuando esto no fue posible, se contactó personalmente y se localizó telefónicamente al paciente o la familia durante el sábado-domingo de dicha semana. De una forma u otra se obtuvo información de la supervivencia y del estado clínico de la totalidad de los pacientes del estudio.

*** La supervivencia se definió desde la fecha de la cirugía hepática hasta la de la última revisión clínica en consulta o el fallecimiento³⁴⁴.

**** El índice de supervivencia libre de enfermedad fue medido desde la fecha de la cirugía hepática, hasta la de la última revisión clínica en consulta en la cual, el paciente no presentaba recidiva hepática o/y extrahepática, enfermedad residual o progresión de la enfermedad a ningún nivel, todo ello en base a los resultados de la última prueba de imagen (TC, ECO, etc.) o/y analítica (marcadores tumorales, etc.)³⁴⁴. Para analizar la supervivencia libre de enfermedad por factores (recurrencia hepática o/y sistémica), se ha seguido el mismo criterio.

L. DATOS HISTOLÓGICOS DE LA ENFERMEDAD HEPÁTICA*

- 1. Necrosis tumoral (%)****
- 2. Presencia de esteatosis en parénquima no neoplásico (%)*****
- 3. Número de metástasis resecaadas**
- 4. Máximo tamaño de las metástasis (mm.)**
- 5. Mínimo margen de resección tumoral (mm.)**
- 6. Características del margen tumoral**
 - *Indeterminado: 0*
 - *Infiltrante: 1*
 - *Expansivo: 2*
- 7. Presencia de pseudocápsula**
 - *No: 0*
 - *Sí: 1*
- 8. Presencia de micrometástasis en parénquima adyacente******
 - *No: 0*
 - *Sí: 1*
- 9. Grado de diferenciación tumoral**
 - *Bien diferenciado: 1*
 - *Medianamente diferenciado: 2*
 - *Poco diferenciado: 3*
 - *Indiferenciado: 4*
- 10. Grado Nuclear*******
- 11. Número de mitosis/mm.²**
- 12. Tipo histológico**
 - *Convencional: 1*
 - *Mucinoso: 2*
 - *Otros: 3*
- 13. Bloque histológico representativo**

* Los datos histológicos de la enfermedad hepática hacen son referentes a la primera hepatectomía realizada no a la rehepatectomía.

** La necrosis hace referencia a la respuesta de las MH a la QT neoadyuvante³⁷⁷⁻³⁸³.

*** La esteatosis hace referencia a la toxicidad o lesión del parénquima sano no neoplásico afectado por la QT neoadyuvante³⁷⁷⁻³⁸³.

**** Consideramos microsátélites a todo foco neoplásico situado a más de 5mm. del borde de avance tumoral²⁰².

***** Basándonos en el axioma de que "...a mayor diámetro nuclear, mayor número de aberraciones cromosómicas...", hace referencia al número de veces que es mayor el núcleo celular de la célula neoplásica respecto al núcleo del linfocito, célula de referencia tomada arbitrariamente por su sencilla medida (7 micras).

M. DATOS DEL ANÁLISIS IMMUNOHISTOQUÍMICO *

1. p53

- p53* < 10%: 0
- p53* ≥ 10%: 1

2. Ki-67

- Ki-67* < 10%: 0
- Ki-67* ≥ 10%: 1

3. Marcador stem cell CD133_{membrana}**

- Negativo*: 0
- Positivo*: 1

4. Marcador stem cell* CD44_{membrana}**

- Negativo*: 0
- Positivo*: 1

5. Marcador stem cell CD166_{membrana}

- Negativo*: 0
- Positivo*: 1

6. Marcador stem cell CD166_{total}****

- Negativo*: 0
- Positivo*: 1

*De acuerdo con la bibliografía, consideramos expresión positiva valores iguales o superiores al 10%²²³⁻²³¹.

** Marcador stem cells con el fenotipo AC133-CD133⁺³⁸⁹.

*** Marcadores stem cells con el fenotipo EpCAM^{high} CD44⁺ y CD166⁺^{243, 390}.

**** Consideramos marcador stem cell CD166_{total} a la suma de la expresión CD166_{membrana} y CD166_{citoplasma}.

Este análisis inmunohistoquímico, lo hemos realizado mediante la técnica tissue microarray (TMA o microarrays de tejidos)³⁸⁶⁻³⁸⁷, que permite estudiar simultáneamente diferentes marcadores inmunohistoquímicos (moleculares) en un acto único, lo que permite un ahorro en términos temporales y económicos³⁸⁸. Mediante esta técnica, hemos estudiado la expresión inmunohistoquímica de los marcadores tumorales definidos previamente, basándonos en la expresión de los genes, que pasan de DNA a RNA y finalmente, a la molécula a estudio que es la proteína³⁸⁷.

Un microarray está formado por numerosos puntos, cada uno de los cuales representa fragmentos tumorales de un paciente. Mediante un instrumento específicamente diseñado para este proceso (Beecham Instruments Tissue Arrayer[®])³⁸⁷ que se acopla a diferentes agujas, se transfieren cilindros de tejido procedentes de áreas morfológicamente representativas de diversos bloques de tejido “donantes”, a un único bloque de parafina “receptor”. El TMA puede contener, desde decenas hasta un millar de cilindros, dependiendo del diámetro de las agujas utilizadas para su obtención³⁸⁷. Estos cilindros se encuentran cuidadosamente ordenados en filas y columnas que permiten su localización.

El éxito de esta tecnología, por otra parte ya consolidada, viene dado por ser una herramienta robusta que permite la monitorización y la evaluación simultánea de gran cantidad de muestras o de series de tumores en un único experimento, garantizando la homogeneidad de las técnicas entre las muestras y validar los resultados obtenidos con diversas técnicas, tanto histológicas, como inmunohistoquímicas y de hibridación “in situ” (FISH)³⁸⁷⁻³⁸⁸.

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

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

- 1.- Fijación del tejido o las células con paraformaldehído (PFA) al 4% durante unas horas.
- 2.- Crioprotección del tejido en sacarosa al 30% en tampón fosfato (PB) 0.1M a 4°C toda la noche (este paso sólo se realizará en el caso de secciones de criostato).
- 3.- Secciones de 10 micras de grosor.
- 4.- Inmunoreacción: Para eliminar la actividad de las peroxidases endógenas, el tejido se preincuba en una solución de 0.3% H₂O₂ en metanol durante 20 minutos (este paso no es necesario en el caso de técnicas de inmunofluorescencia)*.

Hemos realizado la revisión de las muestras de nuestros pacientes, con técnicas de tinción de hematoxilina eosina y posteriormente, para las técnicas de tinción inmunohistoquímica correspondiente para cada uno de los marcadores definidos en nuestro estudio (p-53, Ki-67, CD133, CD44 y CD166). Correlativamente, se han identificado en el núcleo (p-53 y Ki-67), en el citoplasma (CD166) y en la tinción de la membrana celular (CD44, CD133 y CD166), la tinción significativa de cada uno de los marcadores. Hemos empleado el Sistema DAKO^{®**} automatizado de tinción, que nos permite un control objetivo de la técnica, evitando variaciones aleatorias^{***}.

La proteína *p53*, es el controlador del ciclo celular por excelencia y se encarga básicamente, de que ninguna célula con alteraciones importantes en su DNA complete el ciclo celular^{198, 214-217, 219, 222, 225} y dentro de la carcinogénesis del cáncer de colon juega un papel fundamental, especialmente, en los carcinomas ligados a la vía supresora, la más importante desde el punto de vista cuantitativo¹⁸⁵. Nosotros detectamos p53+ cuando la p53 es anormal y permite que las células “anormales” genéticamente (tumoraes), escapen a la apoptosis o muerte celular.

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

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

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

El *Ki-67* es un anticuerpo monoclonal contra un antígeno nuclear que marca todas las células que están dentro del ciclo celular activo (fuera de la fase G_0), no sólo las que se encuentran en mitosis. Su expresión está directamente relacionada con la capacidad de crecimiento del tumor^{199, 215}. De forma cuantitativa, expresa el índice de proliferación celular en determinados tipos de tumores como el adenocarcinoma colorrectal^{221, 230}.

Aún no se ha establecido, si en el cáncer de colon, cada célula posee el potencial necesario para iniciar y sostener el crecimiento del tumor o si el tumor está jerárquicamente organizado de tal manera que sólo un subconjunto de las células del cáncer, *las células madre o stem cells (CSC)*, poseen dicho potencial²³²⁻²³⁴.

El antígeno de superficie *CD133*, es una glicoproteína membrana celular, considerado un marcador de superficie celular expresado en stem cells de células inmaduras hematopoyéticas pero no en células maduras sanguíneas. Además, el CD133 ha demostrado ser un marcador para células progenitoras neuronales inmaduras^{261, 262, 389}. Es reconocido por dos anticuerpos, el CD133/1 o AC133 (que es el que hemos empleado nosotros) y el CD133/2 (AC141). Las células CD133+ en el cáncer de colon, son útiles marcadores para la detección de células tumorales de iniciación tumoral^{261, 262, 389}.

El *CD44*, es considerado un marcador de membrana celular o molécula de adhesión de células epiteliales (EpCAM). Su fenotipo EpCAM^{high}-CD44⁺, está estableciéndose como un buen marcador de células stem inmaduras de la mucosa del colon humano en determinadas series^{243, 259, 260}.

El *CD166*, es considerado un marcador tanto de membrana celular o molécula de adhesión de células epiteliales (EpCAM), como citoplasmático. Es un marcador de stem cells mesenquimales cuya función en la génesis del cancer no está del todo clara^{243, 259, 260}. Su fenotipo EpCAM^{high}-CD166⁺ sumado al EpCAM^{high}-CD44⁺, se está empezando a considerar como un marcador adicional de células stem inmaduras de la mucosa del colon humano²⁴³.

NHC	I.- Datos de filiación del paciente:				II.- Datos del cáncer colorrectal inicial:					III.- Quimioterapia postcolectomía:			IV.- Quimioterápicos:				V.- Resultados:		VI.- Datos del diagnóstico de las metástasis hepáticas:						VII.- Estudio radiológico tumoral:				
	1. Sexo	2. Fecha de la hepatectomía	3. Fecha de nacimiento	4. Edad	1. Clasificación TNM			2. Nº nodulos linfáticos resecaados	3. Nº nodulos linfáticos resecaados metastatizados	4. Localización tumor colorrectal	1. Quimioterapia adyuvante postcolectomía	2. Paliativa	3. Nº de ciclos	1. 5 Fu-Fol	2. Oxaliplatio	3. Irinotecan	4. Otros	1. Resultado final	2. Ciclos adicionales	1. Sincronidad	2. Nº metástasis	3. Máximo tamaño de las metástasis	4. Localización	5. CEA al diagnóstico	6. Resecabilidad inicial	1. TAC abdominal	2. TAC torácico	3. RMN	4. PET
					T	N	M																						
533175	1	28/07/2004	07/09/1936		3	1	0	22	1	0	1	0	6	1	0	0	0	0	0	2	10	0	7	1	1	1	1	0	0
866331	1	25/11/2004	03/06/1932		3	1	0	16	1	3	1	0	12	1	1	1	0	0	0	1	18	0	10	1	1	1	1	0	
961084	0	27/06/2004	10/12/1931		3	1	1	19	2	0	1	0	11	1	1	1	0	1	1	1	8	0	65	0	1	1	1	1	
922806	1	26/04/2004	15/08/1963		3	1	1	21	3	0	1	0	5	1	1	0	0	3	0	1	2	50	0	97	0	1	1	0	0
514981	1	16/01/2004	25/08/1927		3	0	0	14	0	2	1	0	6	1	1	0	0	0	0	1	30	0	2	1	1	1	0	0	
539509	1	31/03/2004	27/03/1942		4	0	0	6	0	3	1	0	9	1	1	0	0	1	1	0	2	15	0	70.18	1	1	1	0	1
892665	0	26/10/2004	24/09/1943		3	1	0	20	8	2	1	0	8	1	1	1	0	0	1	0	1	45	0	65	1	1	1	0	0
845133	1	29/05/2004	08/12/1938		3	1	0	30	2	2	1	0	7	1	1	0	0	0	0	1	20	1	28	1	1	1	0	1	
235263	0	19/03/2004	11/12/1940		3	1	1	10	3	0	1	0	12	1	1	0	0	0	1	2	30	0	96	0	1	1	1	0	
656830	0	19/05/2004	18/10/1965		4	2	1	15	10	1	1	0	13	1	1	1	0	2	1	1	5	14	1	3	0	1	1	1	0
837334	0	16/12/2004	23/06/1925		4	1	0	27	3	2	1	0	6	1	1	0	1	3	1	0	5	20	1	4.19	1	1	1	1	1
925123	1	05/01/2005	29/10/1947		3	1	1	22	2	2	1	0	6	1	1	1	1	0	0	1	5	42	1	14	0	1	1	1	0
514220	1	10/02/2005	09/10/1927		4	0	0	12	0	0	1	0	6	1	1	1	0	0	0	1	37	1	2.49	1	1	0	0	0	
222863	1	16/03/2005	28/09/1929		3	1	0	13	2	2	1	0	6	1	0	0	0	0	0	1	3	1	20.6	1	1	0	1	0	
467253	1	23/03/2005	13/06/1953		3	1	0	8	3	2	1	0	6	1	0	0	0	0	0	1	22	0	10.13	1	1	0	0	0	
402800	1	13/01/2005	19/06/1951		3	2	1	34	12	0	1	0	6	1	1	1	1	1	1	2	12	0	28	1	1	1	0	0	
956767	0	29/06/2005	07/01/1934		4	1	0	25	8	3	1	0	13	1	0	1	0	3	0	0	2	33	1	10	1	1	1	0	0
130426	0	14/07/2005	10/11/1945		3	1	1	12	2	2	1	0	8	1	1	1	0	1	1	1	3	0	2.8	0	1	1	1	0	
422163	1	29/05/2005	15/12/1940		4	2	1	19	10	0	1	0	12	1	1	1	1	2	0	1	1	20	0	13.6	0	1	1	1	0
176953	0	28/05/2005	01/08/1952		3	2	1	15	9	3	1	0	10	1	1	0	0	2	0	1	1	8	0	1.42	0	1	1	0	0
950544	1	25/06/2005	02/07/1934		3	1	0	8	3	3	1	0	8	0	1	0	0	1	1	0	4	22	1	121	1	1	1	0	1
7558	0	18/06/2005	02/10/1940		4	2	1	13	7	0	1	0	18	1	1	1	0	0	0	1	1	18	1	12	1	1	1	1	0
449437	0	14/02/2005	01/02/1946		4	1	1	8	1	2	1	0	24	1	1	1	1	1	1	6	32	1	32	0	1	1	1	0	
526838	1	30/03/2005	01/01/1930		4	0	0	16	0	3	1	0	18	1	1	1	1	0	0	2	35	0	4	1	1	1	0	0	
696634	1	03/11/2005	06/07/1947		3	1	1	17	2	3	1	0	6	1	0	0	0	1	1	1	3	12	0	10	1	1	1	1	1
955976	1	01/06/2005	01/03/1933		3	1	0	25	3	2	1	0	25	1	0	0	0	1	1	0	1	35	0	18.2	1	1	0	0	0
961628	1	15/02/2005	02/01/1945		4	1	0	19	2	2	1	0	18	1	1	0	1	1	1	0	1	35	0	9.3	1	1	1	0	0
919476	1	19/01/2005	05/10/1941		4	1	1	9	1	2	1	0	10	1	1	0	1	1	1	1	2	22	1	3	0	1	1	0	0
120745	1	01/09/2005	21/02/1929		3	2	1	6	1	2	1	0	15	1	1	1	1	0	1	1	2	21	1	3	1	1	1	0	0
162540	0	08/03/2005	09/05/1956		4	1	1	9	2	2	1	0	9	1	1	1	1	1	1	2	45	0	32	0	1	1	0	0	
577489	1	03/01/2006	09/04/1955		2	1	1	8	3	2	1	0	8	1	1	0	0	0	0	1	2	15	1	100.6	1	1	1	1	0
875343	1	13/03/2006	13/06/1942		3	1	0	8	2	3	1	0	10	1	1	0	1	2	0	0	3	50	0	7.7	0	1	1	1	0
979196	1	23/04/2006	29/06/1945		3	1	0	14	2	2	1	0	22	1	0	1	1	0	0	3	58	1	58.9	0	1	1	1	1	1
52156	1	02/03/2006	14/01/1948		2	0	0	14	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	34	1	1.7	1	1	1	0	1	
511570	1	16/03/2006	19/01/1936		3	0	0	15	10	3	1	0	7	1	1	0	0	1	1	0	2	50	1	17	0	1	1	0	0
857339	1	18/05/2006	11/07/1949		3	0	0	20	0	2	1	0	6	1	1	0	0	0	0	1	50	1	1	1	1	1	0	0	0
471225	1	08/06/2006	16/03/1938		4	1	1	17	1	3	1	0	12	1	1	1	1	1	1	1	23	1	3.3	1	1	1	0	0	
14631	0	14/06/2006	20/02/1920		3	0	0	22	0	2	1	0	12	1	0	1	1	1	1	0	3	30	0	32.6	0	1	1	1	0
358947	1	21/06/2006	04/09/1943		3	0	0	7	0	3	1	0	6	1	1	0	1	1	1	0	1	21	0	28	1	1	1	0	0
557287	1	29/06/2006	12/09/1931		3	0	0	3	0	3	1	0	8	1	1	0	0	0	0	1	32	0	13	1	1	1	0	0	0

NHC	VIII.- Datos de la resección hepática:																	IX.- Tratamiento local adicional:		
	1. Fecha de la colectomía del cáncer colorrectal (CCR)	2. Fecha del diagnóstico de las metástasis hepáticas (MH)	3. Fecha de la hepatectomía	4. Recidiva hepática	5. Fecha del diagnóstico recidiva hepática/último seguimiento	6. Rehепatectomía	7. Fecha de la rehепatectomía	8. Meses desde la colectomía/diagnóstico de las MH (hepatectomía)	9. Meses desde la hepatectomía/diagnóstico recidiva hepática	10. Días desde la consulta con cirugía/programación	11. ECO intraoperatoria	12. CEA preoperatorio	13. Nº metástasis operatorias	14. Unidades de transfusión de sangre	15. Nº segmentos resecaados	16. Tipo de resección	17. Oclusión vascular	1. Tipo de tratamiento local	2. Nº metástasis tratadas	3. Máximo tamaño de las metástasis
533175	19/07/2000	17/05/2004	28/07/2004	0		0			23	1	7	1	0	3	0	1	0	0	0	
866331	25/09/2002	25/10/2004	25/11/2004	1	18/11/2006	1	08/01/2007		21	1	3	1	0	1	1	0	0	0	0	
961084	15/04/2004	17/02/2004	27/06/2004	1	02/06/2006	0			28	1	14	3	0	4	1	1	0	0	0	
922806	11/03/2004	19/01/2004	26/04/2004	0		0			35	1	97	1	0	5	1	1	0	0	0	
514981	08/10/2002	06/12/2003	16/01/2004	1	13/11/2006	1	15/12/2006		33	1	2	1	0	1	1	1	0	0	0	
539509	23/08/2003	26/02/2004	31/03/2004	1	08/04/2007	0			25	1	70.8	2	2	2	1	1	0	0	0	
892665	23/10/2001	01/10/2004	26/10/2004	0		0			21	1	56	1	3	1	1	2	0	0	0	
845133	29/01/2004	19/04/2004	29/05/2004	0		0			25	1	29	1	3	4	1	1	0	0	0	
235263	09/01/2004	17/11/2003	19/03/2004	1	05/12/2008	1	11/01/2009		25	1	98	1	0	4	1	1	0	0	0	
656830	12/03/2004	02/02/2004	19/05/2004	1	11/03/2005	0			30	1	3	3	2	6	1	1	0	0	0	
837334	13/07/2000	18/10/2004	16/12/2004	1	22/04/2006	0			24	1	33	5	0	1	1	0	0	0	0	
925123	13/07/2004	16/05/2004	05/01/2005	0		0			20	1	45	10	2	5	1	2	2	5	15	
514220	19/06/2003	28/12/2004	10/02/2005	0		0			23	1	2.39	1	0	2	1	2	0	0	0	
222863	12/11/2002	07/02/2005	16/03/2005	1	11/12/2006	1	03/01/2007		19	1	20.57	1	0	3	1	2	0	0	0	
467253	02/02/2004	15/02/2005	23/03/2005	1	05/05/2007	1	14/06/2007		20	1	10.13	1	0	4	1	2	0	0	0	
402800	18/10/2004	18/10/2004	13/01/2005	0		0			21	1	0	4	0	4	1	2	0	0	0	
956767	28/06/2004	13/05/2005	29/06/2005	0		0			35	1	11	5	0	6	1	2	0	0	0	
130426	19/05/2005	16/04/2005	14/07/2005	1	23/05/2006	0			22	1	2.8	5	0	3	1	0	0	0	0	
422163	23/03/2005	11/02/2005	29/05/2005	0		0			19	1	13.6	1	2	1	1	2	0	0	0	
176953	13/03/2005	08/02/2005	28/05/2005	1	28/08/2007	1	12/10/2007		40	1	1.5	2	0	1	1	2	0	0	0	
950544	12/02/2004	17/05/2005	25/06/2005	1	16/07/2008	0			22	1	86	3	0	2	1	0	0	0	0	
7558	23/05/2005	08/04/2005	18/06/2005	0		0			21	1	12	1	1	2	1	2	0	0	0	
449437	13/12/2004	04/11/2004	14/02/2005	1	19/01/2006	0			14	1	11	3	0	4	0	1	0	0	0	
526838	16/04/2003	13/02/2005	30/03/2005	1	30/01/2006	1	03/03/2006		10	1	11	2	0	4	1	1	0	0	0	
696634	12/10/2005	07/09/2005	03/11/2005	0		0			11	1	1.3	2	8	1	0	0	2	1	24	
955976	23/02/2002	30/04/2005	01/06/2005	1	10/12/2006	1	11/01/2007		17	1	18	1	0	2	1	0	0	0	0	
961628	25/03/2004	13/01/2005	15/02/2005	1	15/02/2007	1	11/03/2007		21	1	239	3	0	1	1	1	0	0	0	
919476	23/11/2003	04/11/2004	19/01/2005	0		0			21	1	3	4	0	4	1	2	0	0	0	
120745	21/06/2005	18/05/2005	01/09/2005	0		0			24	1	3	5	2	5	0	2	0	0	0	
162540	24/11/2004	08/10/2004	08/03/2005	1	12/07/2006	0			26	1	14	1	0	1	1	2	0	0	0	
577489	23/11/2005	16/10/2005	03/01/2006	1	01/08/2008	0			15	1	117	10	0	6	1	1	2	1	20	
875343	19/08/2005	08/02/2006	13/03/2006	1	21/12/2008	0			18	1	10.2	2	2	2	1	1	0	0	0	
979196	16/04/2004	17/02/2006	23/04/2006	0		0			17	1	12.8	3	4	3	1	1	0	0	0	
52156	21/11/2004	07/02/2006	02/03/2006	0		0			32	1	1.7	2	0	3	1	2	0	0	0	
511570	19/12/2003	18/01/2006	16/03/2006	1	09/02/2007	1	29/02/2007		28	1	10	3	1	3	1	2	0	0	0	
857339	23/05/2002	02/04/2006	18/05/2006	0		0			19	1	56	1	0	2	1	2	0	0	0	
471225	16/03/2006	16/03/2006	08/06/2006	0		0			12	1	3	1	3	3	1	2	0	0	0	
14631	23/06/2005	11/04/2006	14/06/2006	1	19/11/2008	0			25	0	19.6	7	4	5	1	2	0	0	0	
358947	05/01/2006	11/04/2006	21/06/2006	1	13/02/2009	1	18/03/2009		24	1	28	3	2	5	1	2	0	0	0	
557287	02/05/2003	09/05/2006	29/06/2006	0		0			27	1	13	1	1	2	1	1	0	0	0	

NHC	X.- Datos clínicos de afectación extrahepática:						XI.- Datos del seguimiento postoperatorio:								
	1. Recidiva sistémica	2. Concomitancia con las MH	3. Localización de las metástasis extrahepáticas/recidiva sistémica	4. Fecha del diagnóstico metástasis extrahepáticas/recidiva sistémica	5. Resección de las metástasis extrahepáticas/recidiva sistémica	6. Fecha resección de las metástasis extrahepáticas/recidiva sistémica	1. Complicaciones postoperatorias	2. Reintervenciones	3. Estancia media	4. Nueva recidiva hepática no operada	5. Fecha diagnóstico nueva recidiva hepática no operada	6. Fecha última consulta	7. Supervivencia	8. Fecha del Exitus	9. Paciente libre de enfermedad en consulta
533175	1	0	5	12/04/2009	0		2	0	24	0		25/05/2009	1		0
866331	1	0	0	07/10/2007	1	15/12/2007	0	0	9	0		25/05/2009	0	12/10/2008	0
961084	1	0	0	17/06/2005	1	12/08/2005	1	0	14	1	02/06/2006	25/05/2009	0	20/07/2006	0
922806	1	0	1	01/11/2004	0		0	0	8	0		25/05/2009	0	12/12/2004	0
514981	0	0					0	0	7	0		25/05/2009	1		1
539509	0	0					0	0	7	1	08/04/2007	25/05/2009	0	30/07/2007	0
892665	1	0	1	07/02/2008	0		0	0	9	0		25/05/2009	0	11/06/2008	0
845133	0	0					0	0	7	0		25/05/2009	1		1
235263	0	0					0	0	7	0		25/05/2009	1		1
656830	0	0					1	0	10	1	11/03/2005	25/05/2009	0	13/04/2005	0
837334	0	0					0	0	9	1	22/04/2006	25/05/2009	0	07/06/2006	0
925123	1	0	1	13/03/2006	0		2	1	28	0		25/05/2009	0	25/05/2006	0
514220	1	0	0	21/11/2007	0		1	0	14	0		25/05/2009	0	28/01/2008	0
222863	1	0	4	25/08/2007	0		1	0	15	0		25/05/2009	0	05/10/2007	0
467253	0	0					0	0	9	0		25/05/2009	1		1
402800	1	0	1	13/02/2006	0		0	0	5	0		25/05/2009	0	28/04/2006	0
956767	1	0	0	12/08/2008	0		0	0	10	0		25/05/2009	0	08/11/2008	0
130426	0	0					1	0	13	1	23/05/2006	25/05/2009	0	27/06/2006	0
422163	0	0					0	0	6	0		25/05/2009	1		1
176953	0	0					1	0	10	0		25/05/2009	1		1
950544	0	0					0	0	8	1	16/07/2008	25/05/2009	0	02/10/2008	0
7558	0	0					1	0	13	0		25/05/2009	1		1
449437	0	0					1	0	14	1	19/01/2006	25/05/2009	0	12/02/2006	0
526838	1	0	0	22/12/2006	0		2	0	37	0		25/05/2009	0	13/02/2007	0
696634	1	0	1	04/03/2007	0		0	0	7	0		25/05/2009	0	14/04/2007	0
955976	0	0					0	0	18	0		25/05/2009	1		1
961628	1	0	2	18/07/2008	0		1	0	16	0		25/05/2009	0	07/10/2008	0
919476	1	0	3	17/12/2006	0		0	0	14	0		25/05/2009	0	01/02/2007	0
120745	1	0	3	06/04/2007	0		1	0	21	0		25/05/2009	0	16/07/2007	0
162540	0	0					1	0	17	1	12/07/2006	25/05/2009	0	18/10/2006	0
577489	0	0					1	0	14	1	01/08/2008	25/05/2009	0	15/10/2008	0
875343	1	1	0	21/12/2008	0		0	0	9	1	21/12/2008	25/05/2009	1		0
979196	0	0					0	0	12	0		25/05/2009	1		1
52156	0	0					0	0	9	0		25/05/2009	1		1
511570	1	0	1	22/10/2007	0		1	0	19	0		25/05/2009	0	06/11/2007	0
857339	0	0					0	0	9	0		25/05/2009	1		1
471225	0	0					0	0	7	0		25/05/2009	1		1
14631	0	0					1	0	15	1	19/11/2008	25/05/2009	0	11/02/2009	0
358947	0	0					0	0	10	0		25/05/2009	1		1
557287	0	0					0	0	7	0		25/05/2009	1		1

NHC	XII.- Datos histológicos de la enfermedad hepática:														XIII.- Datos del análisis inmunohistoquímico:					
	NÚMERO BIOPSIA	1. Necrosis tumoral completa	2. Esteatosis en parénquima no neoplásico	3. N° metástasis resecaadas	4. Máximo tamaño de las metástasis	5. Mínimo margen de resección tumoral	6. Características margen tumoral	7. Presencia de pseudocapsula	8. Presencia micrometástasis parénquima adyacente	9. Grado de diferenciación tumoral	10. Grado Nuclear	11. Número de mitosis/rmm.2	12. Tipo histológico	13. Bloque histológico representativo	1. p-53	2. Ki-67	3. Marcadores stem cells			
																	CD133	CD44	CD166m	CD166t
533175	04B0016336	65	30	1	79	10	2	0	0	2	4	19	1	1	0	0	0	0	0	0
866331	04B0024746	0	2	1	13	22	2	0	0	1	2	0	1	1	1	1	0	1	1	1
961084	05B0016676	70	26	1	80	0	1	0	1	2	4	12	1	7	0	1	0	1	1	1
922806	04B0013171	65	1	1	63	8	1	0	0	2	3	8	1	8	1	0	0	0	0	0
514981	03B0015029	80	20	1	25	1	2	1	0	2	3	8	1	7	1	1	0	1	0	1
539509	04B0066473	45	35	2	25	11	1	0	0	2	4	8	1		0	0	0	0	1	1
892665	03B0025643	35	10	1	38	0	1	0	0	2	4	7	1	25739-17	0	0	0	0	0	0
845133	02B0010972	15	15	1	36	11	1	0	0	2	8	10	1		0	1	0	0	0	0
235263	04B0015678	50	0	1	35	3	1	0	0	2	5	8	1	2	1	1	0	1	0	0
656830	03B0010020	7	0	3	17	0	2	1	1	3	3.5	32	1	10020-03-3	1	0	0	1	0	0
837334	04B0026423	20	25	5	30	6	1	0	1	2	4	15	1	3	0	1	0	1	1	1
925123	05B0000617	40	0	2	12	2	1	0	1	2	3	23	1	5	0	1	0	0	0	0
514220	05B0003044	65	0	1	38	11	1	1	1	2	4	16	1	02/05/3044	1	1	1	0	0	0
222863	05B0005941	40	0	1	40	0.5	1	0	0	3	6	19	1	5985-05-IV	1	1	0	0	0	0
467253	05B0006592	80	0	1	30	7	2	1	0	1	3	45	1	01/05/6591	0	1	0	0	0	0
402800	05B0008298	60	2	3	20	5	2	0	0	2	3.5	7	1	11	0	1	0	1	0	0
956767	05B0015281	55	0	5	55	1	2	0	0	2	4	45	1	15281-2	0	0	0	0	0	1
130426	05B0016117	20	0	4	16	8	2	0	0	2	3	28	1	2	0	0	1	0	0	0
422163	05B0018753	40	5	1	25	3	2	0	0	1	3	14	1	5	0	1	0	1	1	1
176953	05B0019116	10	15	1	13	2	1	0	0	2	4	24	1	19116-05-4	1	1	0	0	0	0
950544	05B0019491	35	55	3	25	0	1	0	0	2	4	12	1	6	0	1	0	1	1	1
7558	04B0001951	90	25	4	13	8	1	1	0	1	4	2	1	14	0	0	0		1	1
449437	05B0009163	20	50	3	67	7	2	1	1	2	3	16	1	9165-1	1	1	0	0	0	0
526838	05B0016298	10	5	2	5.5	4	1	0	0	2	3	4	1		1	1	0	0		
696634	05B0010116	65	25	4	31	0.5	1	0	0	2	3.5	6	1		0	1	0	0	0	1
955976	05B0012689	10	30	1	50	1.5	2	0	0	2	4	14	1		0	1	0	1	0	1
961628		25	0	3	14	11	1	0	0	2	3	12	1					0	0	
919476	05B0001125	45	2	3	22	11	1	0	0	2	4	6	1	8	1	1	0	1	0	0
120745	05B0011464	45	0	5	50	1	1	0	0	2	3	11	1	11464-IX	0	1	0	1	0	0
162540	05B0013338	90	4	1	35	15	1	0	0	2	4	13	1	VI	1	1	0	0	0	0
577489	06B0000570	55	0	10	25	0	2	0	0	2	4	12	1	4	1	1	0	0	0	0
875343	06B0002051	92	2	1	35	28	1	0	0	2	4	12	1	6	1	1	1	1	0	0
979196	06B0002679	50	20	3	40	0	1	0	1	2	3	4	1	3	0	1	0	1	0	0
52156	06B0003176	0	75	2	38	22	1	0	0	2	2.5	6	2	4						
511570	06B0004057	30	10	2	40	15	1	0	0	2	4	9	2	6	0	0	0	1	0	1
857339	06B0007495	40	0	1	50	3	2	0	0	2	4	10	1	9						
471225	06B0008833	30	5	1	21	13	2	2	1	1	2.5	6	1	03/06/8833	1	1	1	1	0	1
14631	06B0009242	30	35	6	30	0	1	0	0	2	4.5	21	1	09/06/9242	0	1	0	0	0	0
358947	06B0009586	15	0	3	40	10	1	0	0	2	5	15	1	06/06/9586	1	1	0	0	1	1
557287	06B0010120	60	0	1	50	15	1	0	0	2	3.5	10	1	10120-06-4	1	1	0	0	0	0

NHC	I.- Datos de filiación del paciente:				II.- Datos del cáncer colorrectal inicial:					III.- Quimioterapia postcolectomía:			IV.- Quimioterápicos:				V.- Resultados:		VI.- Datos del diagnóstico de las metástasis hepáticas:						VII.- Estudio radiológico tumoral:				
	1. Sexo	2. Fecha de la hepatectomía	3. Fecha de Nacimiento	4. Edad	1. Clasificación TNM			2. Nº nódulos linfáticos resecaados	3. Nº nódulos linfáticos resecaados metastazados	4. Localización tumor colorrectal	1. Quimioterapia adyuvante postcolectomía	2. Paliativa	3. Nº de ciclos	1. 5 Fu-Fol	2. Oxaliplatino	3. Irinotecan	4. Otros	1. Resultado final	2. Ciclos adicionales	1. Sincronidad	2. Nº metástasis	3. Máximo tamaño de las metástasis	4. Localización	5. CEA al diagnóstico	6. Resecabilidad Inicial	1. TAC abdominal	2. TAC torácico	3. RMN	4. PET
					T	N	M																						
975935	1	06/07/2006	14/07/1927		4	2	0	33	10	0	1	0	9	1	1	0	0	2	0	0	2	27	1	15	0	1	1	1	0
357860	0	13/07/2006	10/08/1945		3	0	1	22	0	2	1	0	8	1	1	0	0	0	0	1	2	35	1	35	1	1	1	0	0
645708	1	27/07/2006	24/09/1928		3	0	0	11	0	2	1	0	18	1	0	1	0	1	0	0	6	40	1	6.68	1	1	1	0	
998236	0	15/09/2006	15/05/1933		3	2	1	33	4	1	1	0	12	1	1	0	0	1	1	1	1	15	0	1.4	1	1	1	0	0
1002951	1	02/11/2006	11/10/1933		3	1	0	25	3	2	1	0	13	1	0	0	0	0	0	0	2	20	1	14.4	1	1	1	0	0
878519	0	16/11/2006	08/04/1963		3	1	0	9	1	3	1	0	12	1	1	0	0	1	0	0	1	14	1	6.1	1	1	1	1	0
614886	1	22/11/2006	09/09/1921		3	1	1	18	2	1	1	0	8	1	1	1	1	0	0	1	1	80	1	14.7	1	1	1	0	0
98401	1	30/10/2006	10/08/1939		2	1	0	20	5	2	1	0	8	1	1	0	0	0	0	0	1	50	1	102	1	1	1	0	0
496274	1	07/12/2006	05/02/1940		3	0	1	14	0	3	1	0	12	1	1	0	0	0	0	1	1	110	1	52.3	0	1	1	0	0
1004620	0	14/12/2006	23/09/1939		2	1	0	16	5	2	1	0	8	1	1	0	0	0	0	0	3	25	1	65	0	1	1	0	0
327566	0	16/12/2006	01/09/1949		3	1	0	21	9	2	1	0	10	1	1	1	1	1	1	0	2	35	0	78	1	1	1	0	1
1006667	1	20/12/2006	19/12/1929		3	2	0	19	10	1	1	0	8	1	1	1	1	0	0	0	2	100	1	1.1	1	1	1	0	0
998962	1	22/09/2006	09/07/1937		3	1	1	28	3	2	1	0	8	1	1	0	1	1	1	1	2	15	1	28.5	0	1	1	1	0
725171	0	30/05/2006	07/01/1957		4	2	1	22	7	2	1	0	11	1	1	0	0	3	1	1	3	10	1	4	1	1	1	0	1
935312	1	20/04/2006	05/03/1945		3	1	0	15	2	3	1	0	12	1	1	1	1	1	1	0	1	30	0	19.3	1	1	0	0	1
992565	1	13/07/2006	14/07/1942		4	1	0	22	3	2	1	0	22	1	0	0	0	2	0	0	1	20	1	4.4	0	1	1	0	1
981030	0	09/03/2006	21/09/1954		3	2	0	25	12	3	1	0	8	1	1	1	1	1	1	0	4	55	0	54	1	1	1	0	0
893503	1	03/04/2006	12/01/1924		3	2	1	10	2	2	1	0	6	1	1	0	0	0	1	1	3	60	1	4	0	1	1	1	1
453356	0	14/04/2006	19/08/1944		3	2	0	12	3	2	1	0	6	0	0	0	1	0	1	0	1	19	1	257.7	1	1	1	1	1
52404	0	23/08/2006	11/08/1949		3	2	1	18	6	2	1	0	13	1	1	0	1	2	0	1	1	25	0	5.7	0	1	1	0	0
991958	1	23/06/2006	02/09/1940		3	2	1	16	6	0	1	0	6	1	1	1	1	1	0	1	4	28	1	74.6	0	1	1	0	1
335264	1	23/01/2007	21/03/1952		3	2	1	22	7	2	1	0	6	1	0	0	1	0	0	1	3	18	1	218	1	1	1	0	1
1007749	1	18/01/2007	19/12/1941		4	1	0	23	3	0	1	0	12	1	1	0	0	1	1	0	2	30	0	4.6	1	1	1	0	0
475579	0	01/02/2007	10/12/1931		4	1	0	20	6	0	1	0	6	1	1	1	1	1	1	0	1	14	0	8.9	1	1	1	1	1
904108	1	08/06/2007	29/12/1944		3	0	0	27	0	3	1	0	13	1	1	1	0	0	0	0	4	25	0	82.4	1	1	1	0	0
949224	1	21/02/2007	15/03/1935		3	2	0	13	0	2	1	0	9	1	1	0	0	0	0	0	5	75	1	1.063	0	1	1	1	1
1011998	1	14/02/2007	09/10/1932		3	0	0	11	0	2	1	0	8	1	1	0	0	1	1	0	1	35	0	4.9	1	1	1	1	1
1013060	0	01/03/2007	05/10/1949		3	1	0	18	2	2	1	0	12	1	0	0	1	0	0	0	3	85	0	1.23	1	1	1	0	0
189220	0	08/03/2007	02/11/1947		3	1	0	28	2	0	1	0	10	1	1	0	0	2	0	0	1	20	1	1.7	0	1	1	1	1
749617	0	11/03/2007	14/09/1938		2	0	0	12	0	3	0	0	0	0	0	0	0			0	2	50	0	14	1	1	1	0	1
1007044	0	14/03/2007	19/01/1965		3	2	1	10	5	3	1	0	3	1	1	1	1	1	1	1	4	35	1	2.8	0	1	1	0	1
139404	0	21/03/2007	11/01/1941		2	0	0	12	0	2	0	0	0	0	0	0	0			0	3	25	1	0.8	1	1	1	1	0
434945	0	02/05/2007	11/06/1954		3	2	1	20	5	2	1	0	10	1	1	1	1	0	0	1	1	10	0	53.5	0	1	1	0	1
243468	0	15/06/2007	24/10/1958		3	0	1	15	0	2	1	0	18	1	1	1	0	3	0	1	2	45	1	74.9	0	1	1	0	0

NHC	VIII.- Datos de la resección hepática:																	IX.- Tratamiento local adicional:		
	1. Fecha de la colectomía del cáncer colorrectal (CCR)	2. Fecha del diagnóstico de las metástasis hepáticas (MH)	3. Fecha de la hepatectomía	4. Recidiva hepática	5. Fecha del diagnóstico recidiva hepática/último seguimiento	6. Rehепatectomía	7. Fecha de la rehепatectomía	8. Meses desde la colectomía/diagnóstico de las MH (hepatectomía)	9. Meses desde la hepatectomía/diagnóstico recidiva hepática	10. Días desde la consulta con cirugía/programación	11. ECO intraoperatoria	12. CEA preoperatorio	13. Nº metástasis operatorias	14. Unidades de transfusión de sangre	15. Nº segmentos resecaados	16. Tipo de resección	17. Oclusión vascular	1. Tipo de tratamiento local	2. Nº metástasis tratadas	3. Máximo tamaño de las metástasis
975935	12/12/2005	16/05/2006	06/07/2006	1	11/08/2007	0			32	0	5.7	2	0	4	1	2	0	0	0	
357860	19/05/2006	13/04/2006	13/07/2006	0		0			15	1	58	1	5	1	1	2	0	0	0	
645708	24/07/2005	07/06/2006	27/07/2006	0		0			14	1	14.8	3	8	5	1	2	0	0	0	
998236	04/08/2006	04/08/2006	15/09/2006	0		0			17	1	66.8	1	0	2	1	1	0	0	0	
1002951	15/05/2005	17/09/2006	02/11/2006	1	08/01/2009	0			17	1	45.8	3	2	3	1	2	0	0	0	
878519	23/07/2003	11/10/2006	16/11/2006	0		0			21	1	6.1	1	0	2	1	2	0	0	0	
614886	09/08/2006	09/08/2006	22/11/2006	1	22/07/2008	1	28/08/2009		24	1	142.8	1	0	2	1	1	0	0	0	
98401	21/02/2005	07/09/2006	30/10/2006	0		0			19	1	102	1	3	2	1	1	1	1	15	
496274	12/11/2006	03/10/2006	07/12/2006	1	08/08/2008	1	25/10/2009		18	1	86	1	0	5	1	2	0	0	0	
1004620	14/09/2004	23/10/2006	14/12/2006	0		0			21	1	24	2	2	2	1	2	2	1	15	
327566	23/05/2006	06/11/2006	16/12/2006	0		0			22	1	31	3	2	2	1	2	2	2	21	
1006667	13/03/2005	18/11/2006	20/12/2006	1	05/10/2007	0			23	1	1.1	2	0	3	0	2	0	0	0	
998962	13/06/2006	13/06/2006	22/09/2006	1	06/05/2008	1	17/06/2008		20	1	28.5	2	0	2	1	2	0	0	0	
725171	21/04/2006	21/04/2006	30/05/2006	1	05/07/2007	1	10/08/2007		23	1	6	3	0	3	1	1	0	0	0	
935312	10/02/2005	27/03/2006	20/04/2006	1	07/04/2008	1	02/05/2008		25	1	19.3	1	0	1	1	2	0	0	0	
992565	04/07/2004	23/05/2006	13/07/2006	0		0			14	1	3.01	1	0	2	1	2	0	0	0	
981030	23/03/2004	02/02/2006	09/03/2006	0		0			29	1	68	2	2	1	1	1	0	0	0	
893503	13/02/2006	13/02/2006	03/04/2006	1	29/05/2007	0			27	1	361	3	1	5	1	2	0	0	0	
453356	19/05/2005	14/04/2006	14/04/2006	0		0			21	1	257.7	1	2	2	1	1	0	0	0	
52404	05/06/2006	05/06/2006	23/08/2006	0		0			15	1	5.9	7	2	4	1	2	0	0	0	
991958	18/05/2006	03/04/2006	23/06/2006	1	23/12/2007	0			21	1	25	7	4	4	1	2	0	0	0	
335264	11/11/2006	11/11/2006	23/01/2007	1	18/07/2008	0			21	1	218	8	2	3	1	2	2	3	15	
1007749	21/03/2006	15/12/2007	18/01/2007	0		0			20	1	22.8	1	2	5	0	1	0	0	0	
475579	23/06/2002	28/12/2006	01/02/2007	0		0			14	1	4.2	1	3	2	1	2	2	2	12	
904108	23/06/2004	10/05/2007	08/06/2007	1	24/08/2008	1	17/10/2008		12	1	23.9	2	2	2	1	2	0	0	0	
949224	08/03/2005	21/12/2006	21/02/2007	0		0			11	1	2.4	15	2	5	1	1	2	8	20	
1011998	11/06/2005	04/01/2007	14/02/2007	0		0			17	1	4.9	5	1	2	0	2	2	2	9	
1013060	21/06/2006	06/02/2007	01/03/2007	0		0			18	1	42	4	2	2	1	0	0	0	0	
189220	12/01/2006	10/01/2007	08/03/2007	0		0			14	1	4.7	3	4	3	1	1	0	0	0	
749617	07/01/2006	08/02/2007	11/03/2007	0		0			17	1	58	1	1	1	1	2	2	1	10	
1007044	05/12/2006	14/11/2006	14/03/2007	0		0			15	1	2.8	6	2	4	1	1	0	6	10	
139404	12/12/2006	01/02/2007	21/03/2007	1	17/10/2008	1	03/11/2008		15	1	0.8	3	1	4	0	1	2	3	20	
434945	28/02/2007	28/02/2007	02/05/2007	0		0			14	1	42.5	3	2	3	1	1	2	2	15	
243468	15/06/2007	10/05/2007	15/06/2007	1	18/02/2009	1	23/03/2009		16	1	58.3	2	2	4	1	1	2	1	10	

NHC	X- Datos clínicos de afectación extrahepática:						XI- Datos del seguimiento postoperatorio:								
	1. Recidiva sistémica	2. Concomitancia con las MH	3. Localización de las metástasis extrahepáticas/recidiva sistémica	4. Fecha del diagnóstico metástasis extrahepáticas/recidiva sistémica	5. Resección de las metástasis extrahepáticas/recidiva sistémica	6. Fecha resección de las metástasis extrahepáticas/recidiva sistémica	1. Complicaciones postoperatorias	2. Reintervención	3. Estancia media	4. Nueva recidiva hepática no operada	5. Fecha diagnóstico nueva recidiva hepática no operada	6. Fecha última consulta	7. Supervivencia	8. Fecha del Exitus	9. Paciente libre de enfermedad en consulta
975935	0	0					0	0	7	1	11/08/2007	25/05/2009	0	01/11/2007	0
357860	1	0	0	05/08/2007	1	17/09/2007	0	0	8	0		25/05/2009	1		1
645708	1	0	4	12/12/2006	0		1	0	17	0		25/05/2009	0	26/12/2006	0
998236	0	0					0	0	11	0		25/05/2009	1		1
1002951	0	0					0	0	10	1	08/01/2009	25/05/2009	0	18/05/2009	0
878519	0	0					0	0	5	0		25/05/2009	1		1
614886	0	0					0	0	7	0		25/05/2009	1		1
98401	0	0					0	0	9	0		25/05/2009	1		1
496274	0	0					0	0	8	0		25/05/2009	1		1
1004620	1	0	0	25/07/2008	0		1	0	15	0		25/05/2009	0	08/11/2008	0
327566	0	0					1	0	16	0		25/05/2009	1		1
1006667	0	0					0	0	7	1	05/10/2007	25/05/2009	0	16/01/2008	0
998962	1	1	0	06/05/2008	1	02/08/2008	0	0	6	0		25/05/2009	1		0
725171	1	0	0	02/12/2008	0		0	0	11	0		25/05/2009	0	23/04/2009	0
935312	1	1	0	07/04/2008	1	07/07/2008	2	0	21	0		25/05/2009	1		0
992565	1	0	0	12/05/2008	0		0	0	7	0		25/05/2009	0	22/07/2008	0
981030	1	1	0	02/02/2006	1	03/06/2006	0	0	11	0		25/05/2009	0	17/06/2006	0
893503	1	1	1	29/05/2007	0		1	0	15	1	29/05/2007	25/05/2009	0	11/07/2007	0
453356	1	0	1	16/09/2007	0		0	0	8	0		25/05/2009	0	18/01/2008	0
52404	1	0	1	04/01/2008	0		1	1	25	0		25/05/2009	0	19/04/2008	0
991958	1	1	4	23/12/2007	0		1	0	14	1	23/12/2007	25/05/2009	0	21/03/2008	0
335264	0	0					2	1	24	1	18/07/2008	25/05/2009	0	31/08/2008	0
1007749	0	0					0	0	12	0		25/05/2009	1		1
475579	0	0					2	0	23	0		25/05/2009	1		1
904108	0	0					0	0	8	0		25/05/2009	1		1
949224	1	0	5	10/02/2008	1	19/03/2008	0	0	12	0		25/05/2009	0	12/04/2008	0
1011998	1	0	0	02/12/2008	1	08/01/2009	0	0	7	0		25/05/2009	0	01/03/2009	0
1013060	1	0	1	05/02/2009	0		0	0	10	0		25/05/2009	0	22/05/2009	0
189220	0	0					0	0	8	0		25/05/2009	1		1
749617	1	0	0	04/06/2008	0		1	0	11	0		25/05/2009	0	09/10/2008	0
1007044	1	0	0	09/08/2008	0		0	0	8	0		25/05/2009	0	13/12/2008	0
139404	0	0					0	0	7	0		25/05/2009	1		1
434945	1	0	2	28/02/2009	1	22/04/2009	0	0	10	0		25/05/2009	0	05/05/2009	0
243468	0	0					2	1	22	0		25/05/2009	1		1

NHC	XII.- Datos histológicos de la enfermedad hepática:													XIII.- Datos del análisis inmunohistoquímico:						
	NÚMERO BIOPSIA	1. Necrosis tumoral completa	2. Esteatosis en parénquima no neoplásico	3. Nº metástasis resecaadas	4. Máximo tamaño de las metástasis	5. Mínimo margen de resección tumoral	6. Características margen tumoral	7. Presencia de pseudocapsula	8. Presencia micrometástasis parénquima adyacente	9. Grado de diferenciación tumoral	10. Grado Nuclear	11. Número de mitosis/mm.2	12. Tipo histológico	13. Bloque histológico representativo	1. p-53	2. Ki-67	3. Marcadores stem cells			
																	CD133	CD44	CD166m	CD166t
975935	06B0010502	30	7	2	23	1	1	0	0	3	5	21	1	10502-06-7	0	1	1	0	0	1
357860	06B0011181	45	0	1	28	5	1	0	0	3	3.5	8	1	11181-06-4	1	1	0	1	0	0
645708	06B0011533	35	0	3	80	0	1	0	0	2	5	11	1	11533-06-1	1	1	0	0	0	0
998236	06B0013569	8	0	1	18	16	2	0	0	1	2.5	5	1	13569-06-3	0	0	1	1	0	0
1002951	06B0016163	65	17	2	50	20	1	0	0	2	4	6	1	16163-06-1	1	1	0	0	0	0
878519	06B0017022	70	0	1	18	2	2	0	0	1	3	24	1	17022-06-2	0	1	0	1	1	1
614886	06B0017465	35	0	1	60	3	1	0	0	3	3.5	20	1	17465-06-2	1	1	0	1	1	1
98401	06B0015974	25	30	1	70	11	1	1	1	2	5	11	1	15974-06-6	0	1	0	1	0	1
496274	06B0017697	90	0	1	90	0	1	0	0	2	3	9	1	17697-06-2	0	1	1	1	0	1
1004620	06B0018112	10	15	2	25	4	1	0	0	2	4	11	1		1	1	0	1	1	1
327566	06B0006856	25	40	3	20	10	1	0	0	2	4	15	1		1	1	0	1		
1006667	06B0018908	60	0	1	60	15	1	0	0	2	3	60	1	18908-06-2	0	1	0	1	1	1
998962	06B0019066	0	25	1	8	8	1	0	0	2	3	1	1	19066-06-2	1	0	1	0	1	1
725171	06B0008242	45	10	2	24	8	1	0	0	2	2.5	8	1		1	1	1	1	1	1
935312	06B0005917	55	25	1	27	1	2	0	0	2	4	12	1		0	1	1	1	0	1
992565	06B0010866	60	5	1	40	0.5	1	1	1	2	2.5	34	2		1	1	0	1	0	1
981030	06B0003643	30	30	2	47	0.2	1	0	1	1	3	6	1	8	1	0	0	0	0	0
893503	06B0005015	15	3	3	55	0	1	0	0	2	3	7	2	12	1	1	1	0	0	1
453356	06B0005487	25	10	1	20	15	2	1	0	1	3	6	2	2	1	1	0	1	0	0
52404	06B0008566	40	2	7	22	15	2	1	0	2	3	4	1	6	1	0	0	0	0	1
991958	06B0009985	5	0	7	45	0	2	0	0	2	4	9	1	05/06/9985	1	1	1	1	0	1
335264	07B0000466	20	10	2	23	1	1	0	1	2	4	7	1	2	1	0	1	1	0	0
1007749	07B0000942	70	3	1	20	20	2	1	0	2	3.5	4	2	14	0	1	0	1	0	1
475579	07B0001591	10	1	1	15	0.5	2	0	0	3	3	5	1	6						
904108	07B0002150	95	15	3	14	10	2	0	0	1	2.5	0.5	1	3	0	1	1	1		
949224	07B0002951	35	55	8	40	0	1	0	0	2	4	20	1	03/07/2951	1	1	1	1	0	0
1011998	07B0002479	0	30	9	40	0	1	0	0	2	2.5	8	1	01/07/2479	0	1	1	1	0	0
1013060	07B0003274	1	80	1	25	50	2	1	0	2	2.5	4	1	06/07/3274	1	1	1	1	0	0
189220	07B0003721	15	60	3	20	6	2	0	0	2	3.5	25	2	04/07/3721	1	1	1	1	0	0
749617	07B0003957	60	0	1	65	1	2	0	0	3	4	6	1	20/07/3957	1	1	0	1	1	1
1007044	07B0004060	60	3	6	23	8	2	0	0	3	4	18	1	07/07/4060		1	0	0		
139404	07B0004465	15	2	1	20	3	2	0	0	1	2.5	10	1	01/07/4465	1	1	0	1	0	0
434945	07B0006651	20	0	2	6	10	1	0	0	2	4	27	1	10/07/6651	1	1	1	0		
243468	07B0005914	20	0	4	6	0	1	0	0	2	3	12	1	02/07/5914	1	1	0	0	0	0

NHC	I.- Datos de filiación del paciente:				II.- Datos del cáncer colorrectal inicial:					III.- Quimioterapia postcolectomía:			IV.- Quimioterápicos:				V.- Resultados:		VI.- Datos del diagnóstico de las metástasis hepáticas:						VII.- Estudio radiológico tumoral:				
	1. Sexo	2. Fecha de la hepatectomía	3. Fecha de nacimiento	4. Edad	1. Clasificación TNM			2. Nº nódulos linfáticos resecaados	3. Nº nódulos linfáticos resecaados metastatizados	4. Localización tumor colorrectal	1. Quimioterapia adyuvante postcolectomía	2. Paliativa	3. Nº de ciclos	1. 5-Fu-Fol	2. Oxaliplatino	3. Irinotecan	4. Otros	1. Resultado final	2. Ciclos adicionales	1. Sincronicidad	2. Nº metástasis	3. Máximo tamaño de las metástasis	4. Localización	5. CEA al diagnóstico	6. Resecabilidad Inicial	1. TAC abdominal	2. TAC torácico	3. RMN	4. PET
					T	N	M																						
590597	1	02/05/2007	17/05/1939		2	0	0	10	0	1	0	0	0	0	0	0			0	1	25	0	23	1	1	1	0	1	
867508	0	02/05/2007	23/04/1956		3	1	0	18	6	3	1	0	6	1	0	1	1	0	0	0	4	15	0	42	1	1	1	0	1
916550	0	15/07/2007	07/10/1930		3	2	0	14	6	2	1	0	9	1	1	1	1	0	0	4	95	0	58	0	1	1	1	1	
1000720	0	02/02/2007	12/11/1927		3	1	0	18	5	2	1	0	8	1	0	1	1	1	0	1	85	0	22	1	1	1	0	1	
854497	1	02/01/2007	16/06/1948		3	0	0	17	0	2	1	0	8	0	1	1	0	0	0	1	25	0	25.3	1	1	1	0	1	
124605	0	10/02/2007	03/04/1952		2	1	0	15	4	1	1	0	6	0	1	1	0	0	0	2	35	0	32	1	1	1	0	1	
1026317	1	23/10/2007	01/08/1952		3	1	1	17	3	3	1	0	12	1	1	1	0	1	0	1	4	55	0	92	0	1	1	0	0
1035294	1	12/07/2007	24/11/1936		3	1	1	14	4	0	1	0	6	1	0	1	1	1	1	1	110	0	78	0	1	1	0	1	
336645	1	08/11/2007	19/10/1936		4	2	0	14	0	0	1	0	12	1	1	1	1	1	0	2	75	0	3.6	1	1	1	0	1	
1004629	0	04/12/2007	24/03/1950		4	1	0	5	2	2	1	0	12	1	1	0	0	2	0	0	1	20	0	55.9	0	1	1	1	0
1034683	1	13/12/2007	19/05/1943		3	2	1	18	4	2	1	0	8	0	1	1	1	1	1	1	70	0	39.9	1	1	1	0	1	
554869	1	09/02/2007	08/03/1934		3	2	0	23	0	0	1	0	1	1	1	1	1	1	0	1	65	0	55.7	0	1	1	0	0	
139901	0	09/12/2007	04/01/1946		3	2	0	28	11	2	1	0	10	0	1	1	1	2	1	0	4	35	1	45	1	1	1	0	1
251018	0	07/01/2008	13/03/1937		3	2	1	11	4	0	1	0	12	0	1	1	1	0	1	1	3	9	1	22	1	1	1	1	1
251222	0	14/01/2008	15/02/1940		4	0	0	22	0	2	1	0	6	1	1	1	0	0	0	1	45	0	56	1	1	1	1	1	
57059	1	21/01/2008	11/06/1954		3	0	0	18	0	3	1	0	6	1	1	1	0	0	0	3	20	0	62	1	1	1	0	1	
475103	0	23/05/2008	13/01/1933		3	1	0	17	1	0	1	0	12	1	1	1	0	1	1	0	4	8.5	1	1.6	1	1	0	0	0
696634	1	19/05/2008	06/07/1947		3	1	0	27	7	3	1	0	5	1	1	0	0	1	1	0	5	31	1	20.6	0	1	1	1	1
638036	0	12/05/2008	10/04/1927		4	2	0	17	10	2	1	0	8	1	1	1	0	1	1	0	1	20	0	22.9	0	1	1	0	1
367031	1	16/05/2008	04/04/1958		3	1	1	19	3	0	1	0	8	0	1	1	1	0	1	1	6	12	0	61	1	1	1	1	1
1006559	0	01/05/2008	14/11/1923		3	1	0	24	6	2	1	0	10	1	1	1	1	0	1	0	1	35	0	7.4	1	1	1	0	1
1047039	1	17/04/2008	09/12/1943		3	0	0	22	0	2	1	0	12	1	1	1	0	0	0	2	80	0	35.6	1	1	0	0	1	
102444	0	10/05/2008	26/09/1938		2	1	0	21	4	2	1	0	6	1	1	1	0	0	0	1	30	0	23	1	1	1	0	1	
418607	0	31/03/2008	05/02/1941		4	1	1	7	3	3	1	0	6	1	1	0	1	1	1	2	7	0	2.9	1	1	1	1	1	
1041661	1	04/02/2008	09/04/1956		4	2	0	11	1	2	1	0	4	1	1	1	0	1	1	0	1	30	0	8.4	0	1	1	0	1
600806	0	24/05/2008	24/02/1950		4	1	1	28	3	3	1	0	12	1	1	1	0	1	1	1	35	0	128	1	1	1	1	0	0

NHC	VIII.- Datos de la resección hepática:																	IX.- Tratamiento local adicional:		
	1. Fecha de la colectomía del cáncer colorrectal (CCR)	2. Fecha del diagnóstico de las metástasis hepáticas (MH)	3. Fecha de la hepatectomía	4. Recidiva hepática	5. Fecha del diagnóstico recidiva hepática/último seguimiento	6. Rehепatectomía	7. Fecha de la rehепatectomía	8. Meses desde la colectomía/diagnóstico de las MH (hepatectomía)	9. Meses desde la hepatectomía/diagnóstico recidiva hepática	10. Días desde la consulta con cirugía/programación	11. ECO intraoperatoria	12. CEA preoperatorio	13. Nº metástasis operatorias	14. Unidades de transusión de sangre	15. Nº segmentos resecaados	16. Tipo de resección	17. Oclusión vascular	1. Tipo de tratamiento local	2. Nº metástasis tratadas	3. Máximo tamaño de las metástasis
590597	17/03/2006	12/04/2007	02/05/2007	0		0			12	1	56	2	1	1	1	2	2	3	14	
867508	23/05/2006	09/04/2007	02/05/2007	0		0			17	1	78	5	1	3	1	1	2	2	7	
916550	21/10/2004	11/05/2007	15/07/2007	0		0			21	1	1.9	4	2	2	1	1	0	0	0	
1000720	05/05/2005	30/12/2006	02/02/2007	0		0			14	1	45	1	2	2	1	1	0	0	0	
854497	09/04/2006	29/11/2006	02/01/2007	0		0			17	1	78	1	1	1	1	1	0	0	0	
124605	19/03/2006	03/01/2007	10/02/2007	0		0			16	1	125	2	1	4	1	1	2	3	9	
1026317	03/06/2007	03/06/2007	23/10/2007	0		0			16	1	89	3	2	3	1	1	0	0	0	
1035294	23/04/2007	21/03/2007	12/07/2007	0		0			14	1	98	1	3	1	1	2	2	2	16	
336645	17/03/2006	15/10/2007	08/11/2007	0		0			17	1	3.6	4	0	2	1	1	2	2	21	
1004629	08/03/2007	09/10/2007	04/12/2007	0		0			18	1	28	1	1	1	1	2	0	0	0	
1034683	23/08/2007	23/08/2007	13/12/2007	0		0			14	1	78	1	1	4	0	2	0	0	0	
554869	13/01/2005	27/11/2006	09/02/2007	1	09/09/2007	0			8	1	58.6	3	1	2	1	1	2	1	15	
139901	17/02/2007	13/11/2007	09/12/2007	0		0			21	1	69	5	3	4	1	2	2	1	12	
251018	23/09/2007	23/09/2007	07/01/2008	1	03/02/2009	1	09/03/2009		21	1	2.2	3	1	2	0	1	0	0	0	
251222	24/04/2006	04/12/2007	14/01/2008	1	02/02/2009	0	25/03/2009		17	1	86	1	2	1	1	2	2	1	14	
57059	18/04/2007	24/12/2007	21/01/2008	0		0			14	1	117	2	2	3	1	2	2	1	23	
475103	24/09/2007	19/04/2008	23/05/2008	1	02/04/2009	0			9	1	1.6	1	4	3	1	2	0	0	0	
696634	02/06/2007	14/03/2008	19/05/2008	1	23/04/2009	1	11/05/2009		12	1	20.6	1	3	5	1	2	0	0	0	
638036	23/07/2007	02/03/2008	12/05/2008	1	19/12/2008	0			11	1	25	1	3	1	1	1	0	0	0	
367031	04/05/2008	01/03/2008	16/05/2008	0		0			18	1	6.1	4	1	5	1	2	0	0	0	
1006559	06/12/2007	21/04/2008	01/05/2008	0		0			18	1	1.4	1	1	1	1	1	0	0	0	
1047039	09/09/2004	27/03/2008	17/04/2008	0		0			17	1	35.6	1	2	4	1	2	2	2	4	
102444	09/02/2007	21/04/2008	10/05/2008	0		0			12	1	56	1	1	1	1	1	0	0	0	
418607	19/02/2008	11/01/2008	31/03/2008	0		0			11	1	2.9	1	1	3	0	1	0	0	0	
1041661	18/08/2007	14/12/2007	04/02/2008	0		0			19	1	3.4	1	2	2	1	1	0	1	30	
600806	15/05/2008	18/03/2008	24/05/2008	0		0			21	1	142	1	4	2	1	1	0	0	0	

NHC	X.- Datos clínicos de afectación extrahepática:						XI.- Datos del seguimiento postoperatorio:								
	1. Recidiva sistémica	2. Concomitancia con las MH	3. Localización de las metástasis extrahepáticas/recidiva sistémica	4. Fecha del diagnóstico metástasis extrahepáticas/recidiva sistémica	5. Resección de las metástasis extrahepáticas/recidiva sistémica	6. Fecha resección de las metástasis extrahepáticas/recidiva sistémica	1. Complicaciones postoperatorias	2. Reintervención	3. Estancia media	4. Nueva recidiva hepática no operada	5. Fecha diagnóstico nueva recidiva hepática no operada	6. Fecha última consulta	7. Supervivencia	8. Fecha del Exitus	9. Paciente libre de enfermedad en consulta
590597	0	0					0	0	7	0		25/05/2009	1		1
867508	0	0					0	0	8	0		25/05/2009	1		1
916550	0	0					0	0	6	0		25/05/2009	1		1
1000720	1	0	1	14/10/2008	0		0	0	7	0		25/05/2009	0	03/03/2009	0
854497	1	0	0	02/11/2008	1	10/12/2008	0	0	6	0		25/05/2009	1		0
124605	0	0					0	0	9	0		25/05/2009	1		1
1026317	0	0					0	0	12	0		25/05/2009	1		1
1035294	1	0	0	03/08/2008	1	13/09/2008	0	0	7	0		25/05/2009	1		0
336645	1	0	0	15/12/2008	1	29/01/2009	1	0	19	0		25/05/2009	1		1
1004629	0	0					0		8	0		25/05/2009	1		1
1034683	0						0	0	9	0		25/05/2009	1		1
554869	1	1	0	09/09/2007	0		1	0	11	1	09/09/2007	25/05/2009	0	21/09/2007	0
139901	1	0	0	08/10/2008	1	23/11/2008	1	0	18	0		25/05/2009	0	12/12/2008	0
251018	0	0					0	0	7	0		25/05/2009	1		1
251222	1	1	0	02/02/2009	1	01/05/2009	0	0	6	0		25/05/2009	1		1
57059	0	0					0	0	7	0		25/05/2009	1		1
475103	0	0					0	0	8	1	02/04/2009	25/05/2009	1		0
696634	0	0					1	0	17	0		25/05/2009	1		1
638036	0	0					0	0	6	1	19/12/2008	25/05/2009	0	21/01/2009	0
367031	0	0					1	0	14	0		25/05/2009	1		1
1006559	0	0					0	0	6	0		25/05/2009	1		1
1047039	0	0					0	0	11	0		25/05/2009	1		1
102444	0	0					0	0	5	0		25/05/2009	1		1
418607	1	0	0	12/11/2008	1	08/12/2008	0	0	13	0		25/05/2009	1		1
1041661	1	0	4	19/04/2009	0		0	0	9	0		25/05/2009	0	24/05/2009	0
600806	0	0					1	0	14	0		25/05/2009	1		1

NHC	XII.- Datos histológicos de la enfermedad hepática:													XIII.- Datos del análisis inmunohistoquímico:						
	NÚMERO BIOPSIA	1. Necrosis tumoral completa	2. Esteatosis en parénquima no neoplásico	3. Nº metástasis resecaadas	4. Máximo tamaño de las metástasis	5. Mínimo margen de resección tumoral	6. Características margen tumoral	7. Presencia de pseudocapsula	8. Presencia micrometástasis parénquima adyacente	9. Grado de diferenciación tumoral	10. Grado Nuclear	11. Número de mitosis/mm.2	12. Tipo histológico	13. Bloque histológico representativo	1. p-53	2. Ki-67	3. Marcadores stem cells			
																	CD133	CD44	CD166m	CD166t
590597	10737-07	35	0	3	40	0.5	1	1	2	2	3	6	1	10737-07-2	1	1	0	1	1	1
867508	07B0011222	100	20	5	11	11	2	0	0	2	4	8	1	11222-07-1	1	1	0	0	1	1
916550	07B0011221	30	0	1	30	15	2	0	0	1	2.5	4	1	11221-07-3	1	1	1	1	1	1
1000720	07B0011739	80	2	1	70	0	1	0	0	1	2.5	12	1	11739-07-2	1	1	1	1		
854497	07B0011821	10	5	1	18	65	1	0	0	2	2	12	1	11821-07-4	0	1	1	1		
124605	07B0013924	60	60	2	37	12	2	0	0	2	4	17	1	13924-06-1					0	0
1026317	07B0016296	100	18	3	9	6	2	0	0	2	3.5	11	1					0	0	
1035294	07B0017143	65	0	1	30	12	1	0	0	2	4	35	1	17143-08-4						
336645	07B0017199	10	0	1	25	10	1	0	0	2	3.5	20	1	17199-07-3	1	1	0	1		
1004629	07B0018233	20	15	2	25	3	1	0	0	2	3	34	1	18233-07-11	1	1	1	1	1	1
1034683	07B0019249	60	0	1	96	17	2	0	0	1	2.5	4	1	19249-07-5	1	0	1	0	0	0
554869	07B0015300	0	0	1	70	0	1	0	0	2	2	11	2	03/07/2230				0	1	1
139901	07B0018373	85	2	5	35	2	1	0	1	1	3	1	1	18373-07-6			0			
251018	08B0005569	15	5	3	23	2	2	0	0	1	4	8	1	07/08/5569	0	1	0	1	1	1
251222	08B0002928	35	0	1	40	4	2	0	0	2	4	41	1	02/08/2928	1	1	1	0	0	0
57059	08B0008106	10	0	2	15	40	1	0	0	2	3	10	1	02/08/8106	1	1	0	1	1	1
475103	08B0001425	60	0	1	25	10	2	0	0	1	2.25	4	1	1425-08-27	0	1	0		0	0
696634	08B0002133	25	5	1	40	0	1	0	1	1	3	24	1	07/08/2133	1	1	0	1	1	1
638036	08B0010042	20	3	1	30	23	2	1	0	3	3	16	1	1	0	1	0	0	0	0
367031	08B0008601	60	0	4	20	0	2	0	0	2	2	8	1							
1006559	08B0005774	30	0	1	30	0	2	0	0	1	3.5	5	1	02/08/5774		1	0	0	0	0
1047039	08B0006423	25	0	2	70	0	2	0	0	2	4	8	1	03/08/6423	1	1	0	0	1	0
102444	08B0001813	40	0	1	33	1	2	0	0	2	3.5	10	1	1813-08-4	1	1	1	1	0	1
418607	08B0005154	15	0	1	14	0.5	1	0	1	2	2.7	7	1	07/08/5154	1	1	1	0	0	0
1041661	08B0001515	60	0	1	20	25	2	1	0	2	3	4	1	1515-08-2	1	1	0	1	1	1
600806	08B12514	65	0	1	19	16	2	1	1	2	2.5	5	1	12514-08-7	1	1	0	0	0	0

III.2.2.3.- Programa estadístico

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

III.2.2.4.- Estudio Estadístico

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

Una vez introducidos los parámetros en la base de datos, los resultados se analizan de tal forma que, primeramente se constituya el estudio estadístico descriptivo y posteriormente como variables independientes, para obtener así, el estudio estadístico inferencial, utilizando el correspondiente test de correlación según la naturaleza, tanto cualitativa como cuantitativa, de cada variable³³¹.

Hemos asumido un nivel de significación α del 0.05, debido a que es el que mejor se adapta a las pruebas de contraste de hipótesis de la estadística inferencial en las Ciencias Biomédicas³³²⁻³³⁴ porque conjuga los riesgos antagónicos alfa y beta.

Consideramos que los valores de probabilidad “ p ”, para pruebas de dos colas, como estadísticamente significativos según un *p*valor $p < 0.05$ ³³¹⁻³³⁹.

Hemos calculado el tamaño muestral necesario para probar nuestras hipótesis de trabajo, admitiendo un riesgo α del 0.05 y un riesgo β del 0.10, tanto para los test de comparación de medias como de proporciones, rebasando nuestra casuística el número requerido³³¹⁻³³⁹.

La redacción y confección de la presente tesis se ha realizado siguiendo las recomendaciones del Consejo de Editores de Biología³³¹.

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

III.2.2.4.1.- Estadística Descriptiva: Síntesis de datos y Presentación de los mismos ³³¹⁻³³⁹

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

Respecto a las variables cuantitativas se ha obtenido una descripción de todas mediante la utilización de la media aritmética, la desviación típica, el error estándar, el valor mínimo y el máximo, y el tamaño, valorando, así mismo, la distribución de dicha variable con respecto a la normal mediante la prueba de Kolgomorov-Smirnov. En cuanto a las variables cualitativas han sido sometidas a un análisis de frecuencias que muestra la frecuencia absoluta y el porcentaje correspondiente.

En segundo lugar, hemos procedido a la realización de un estudio de regresión simple, para comprobar la correlación existente entre dos variables cuantitativas, mediante el cálculo de la ecuación de la recta de regresión y el valor del coeficiente de correlación lineal "r".

III.2.2.4.1.1.- *Variables cuantitativas*

Para los valores cuantitativos, hemos calculado las **mediadas de tendencia central** (media [X] y mediana) y las **medidas de dispersión** (desviación típica, desviación estándar [de] y varianza). Hemos estudiado de igual modo, los valores máximos y mínimos, rango, número de valores y coeficiente de variación.

Los resultados obtenidos se expresarán habitualmente con un intervalo de confianza del 95% para el valor de la media.

III.2.2.4.1.2.- *Variables cualitativas*

Para las variables cualitativas, expresaremos sus valores absolutos de frecuencias, así como sus porcentajes.

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

III.2.2.4.2.- Estadística Inferencial: Test de Contraste de Hipótesis³³¹⁻³³⁹

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

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

III.2.2.4.2.1.- Técnicas Univariantes

III.2.2.4.2.1.1.- Variables cuantitativas

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

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

Comparación de 2 medias**

b) *Análisis de la varianza (ANOVA):*

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

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

a) *Test U de Mann-Whitney*

b) *Test de Kruskal-Wallis*

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

**Aplicaremos un test de una o dos colas, admitiendo que para $n > 30$, las medias de las muestras de n individuos están distribuidas normalmente alrededor de la verdadera media poblacional y el test "t" es riguroso para grandes muestras, permitiendo cierta elasticidad y pudiéndose aplicar en la mayoría de los casos, aunque la conformación a una curva normal sea sólo aproximada²³⁹⁻²⁴⁵.

III.2.2.4.2.1.2.- Variables cualitativas*

- a) Test Chi-cuadrado
- b) F de Fisher
- c) Tablas de contingencia (análisis de correspondencias)

III.2.2.4.2.2.- Técnicas Multivariantes (Detección de Factores de Confusión)

- a) Regresión de Cox (Comparación de Supervivencias)
- b) Regresión Logística (Respuestas Binomiales)

Presentaremos los resultados de los factores pronósticos de supervivencia estadísticamente significativos (según el análisis multivariante), seleccionados con la razón de riesgo de cada categoría (*odds ratio* [OR]) y su IC del 95%.

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

Primero, debido a que en ocasiones los intervalos en variables cuantitativas agrupaban muy poca cantidad de casos, determinadas variables han sido transformadas en variables cualitativas, siguiendo a Kirby³³¹⁻³³², formando intervalos y, por tanto, para favorecer la comparación con otras variables mediante el test de Chi cuadrado.

Segundo, queremos señalar que es muy importante tener en consideración una puntualización estadística, dado que, como se puede apreciar en la relación de pacientes incluidos en el estudio, todos los datos de las historias no siempre estaban completos, por lo que lógicamente algunos de los aspectos analizados no se han estudiado sobre la totalidad, sino sólo sobre aquellos en los que constaba.

*Con tamaños de muestreo pequeños $n < 200$, aplicaremos una corrección de continuidad (*Corrección de Yates*)³³².

III.2.2.4.3.- Curvas de Supervivencia o de Kaplan-Meier³⁴⁰

Cuando se analiza el efecto de un tratamiento o padecimiento en relación con el tiempo, generalmente se tienen diseños de antes/después, o de algunos puntos en el tiempo (1, 3 y 5 años después)³⁴⁰⁻³⁴².

Diversos análisis requieren que los puntos en el tiempo tengan mayor precisión para contestar preguntas, como: ¿qué proporción de pacientes que tuvieron algún tipo de hepatectomía no ha tenido recidiva tumoral a los seis meses?, ¿después de cuánto tiempo el 90% de los pacientes siguen vivos?, etc. Estas preguntas pueden contestarse con los análisis de supervivencia.

El análisis de Kaplan-Meier³⁴⁰ es uno de los métodos de análisis de supervivencia más utilizados, donde se presentan proporciones de pacientes que permanecen enfermos (sobreviven) durante un tiempo determinado.

El vocablo supervivencia puede ser engañoso. En estadística se refiere al hecho de que un paciente sigue en la situación inicial al tratamiento. En algunos casos la verdadera supervivencia coincide con la estadística, como en el estudio del tratamiento contra el cáncer en general y contra las metástasis hepáticas de origen colorrectal en particular³⁴⁰⁻³⁴².

El primer supuesto del análisis de Kaplan-Meier es que las probabilidades de supervivencia deben ser las mismas para los pacientes seleccionados al principio del estudio que para los reclutados al final³⁴⁰⁻³⁴².

El segundo supuesto del análisis de Kaplan-Meier es que los sujetos “censurados”^{*} siguen teniendo la misma probabilidad de supervivencia que los que siguen en el estudio³⁴⁰⁻³⁴². Este supuesto no afecta a ninguno de los pacientes recogidos en nuestro estudio.

* Si un paciente del estudio decide retirarse y acude a otro centro, sabremos que ha sobrevivido, al menos hasta ese momento; sin embargo, habremos perdido la información posterior. Entonces debe hacerse una corrección para que el abandono del protocolo no se registre como “muerte”, dado que no sabemos si el paciente sigue o no en la situación inicial (sobreviviendo). Debe haber “*censura*” siempre que la falta de datos posteriores a un determinado punto en el tiempo se deba a factores distintos al tratamiento.

El tercer y último supuesto del análisis de Kaplan-Meier es que los eventos (muerte o censura) suceden al final del intervalo. Por ello, es importante usar los intervalos más cortos (la mayor cantidad de filas) para el análisis numérico y las curvas. Los intervalos largos producen sesgos hacia supervivencias más grandes³⁴⁰⁻³⁴².

Este no es el único método para analizar datos de supervivencia. El grupo de Pilote et al³⁴³ describió un método de “sujetos anidados”, que es mejor que el de Kaplan-Meier cuando los eventos de muerte son infrecuentes. Es importante revisar que los tres supuestos mencionados se cumplan.

Las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier son instrumentos muy útiles para el análisis del comportamiento temporal del tratamiento en estudio. Una vez que se tiene la tabla de vida con los intervalos más pequeños, es fácil obtener la curva mediante los valores de la columna intervalo para el eje de las x , y los valores de supervivencia para el eje de las y ³⁴⁰⁻³⁴².

Es posible calcular el significado estadístico de la supervivencia y el método más común es el de logaritmo/rango. Con este método pueden observarse las diferencias entre la supervivencia de un tratamiento con respecto a un valor fijo, o entre dos o más tratamientos en un determinado periodo. La fórmula para calcularlo es muy compleja e implica álgebra matricial; no obstante, casi todos los paquetes estadísticos (incluido el que manejamos en la presente Tesis Doctoral, Statistical Package for the Social Sciences[®]-SPSS[®] versión 15.0 para Windows XP^{®*}) incluyen esta función.

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

III.2.3.- METODOLOGÍA INFORMÁTICA

III.2.3.1.- Hardware

Para todos los trabajos informáticos se ha utilizado un ordenador personal.

III.2.3.2.- Software

III.2.3.2.1.- Texto

La transcripción del presente trabajo se ha realizado mediante el programa de tratamiento de textos Microsoft Office Word 2003[®] para Windows XP[®] número de serie 00-059-0200-92200529.

III.2.3.2.2.- Estadística

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

III.2.3.2.3.- Gráficos

Para su confección se ha utilizado el programa de representación gráfica y estadístico Statistical Package for the Social Sciences[®] (SPSS[®]) versión 15.0 para Windows XP^{®*} y la base de datos Microsoft Office Excel 2003[®] y Microsoft Office Access 2003[®] para Windows XP[®] número de serie 00-059-0200-92200529.

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

IV. RESULTADOS

IV.1.- ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA

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

		Casos, n ($\bar{X} \pm de$)	Casos, n (%)
Factores dependientes del paciente			
Edad (años)		100 (64,52±10,26)	
Sexo (n=100)			
	<i>Hombre</i>		57 (57%)
	<i>Mujer</i>		43 (43%)
Factores dependientes del tumor primario CCR			
Localización (n=100)			
	<i>Colon</i>		74 (74%)
	<i>Recto</i>		26 (26%)
T CCR (n=100)			
	<i>T2</i>		9 (9%)
	<i>T3</i>		66 (66%)
	<i>T4</i>		25 (25%)
Afección ganglionar (n=100)			
	<i>N0</i>		23 (23%)
	<i>N1</i>		50 (50%)
	<i>N2</i>		27 (27%)
Afección metastásica (n=100)			
	<i>M0</i>		57 (57%)
	<i>M1</i>		43 (43%)
QT adyuvante (n=100)			
	<i>No</i>		4 (4%)
	<i>Si</i>		96 (96%)
QT paliativa (n=100)			
	<i>No</i>		100 (100%)
	<i>Si</i>		0 (0%)
Nº de ciclos		100 (9,48±4,68)	
5-FU/Fol (5-FU/AF) (n=100)			
	<i>No</i>		12 (12%)
	<i>Si</i>		88 (88%)
Oxaliplatino (n=100)			
	<i>No</i>		21 (21%)
	<i>Si</i>		79 (79%)
Irinotecan (n=100)			
	<i>No</i>		48 (48%)
	<i>Si</i>		52 (52%)
Resultado final (n=96)			
	<i>Respuesta completa</i>		42 (43,8%)
	<i>Respuesta parcial</i>		39 (40,6%)
	<i>No cambios</i>		10 (10,4%)
	<i>Progresión tumoral</i>		5 (5,2%)
Ciclos adicionales (n=96)			
	<i>No</i>		51 (53,1%)
	<i>Si</i>		45 (46,9%)

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

		Casos, n ($\bar{X} \pm de$)	Casos, n (%)
Factores dependientes de las MH			
Sincronicidad (n=100)	<i>No</i>		63 (63%)
	<i>Sí</i>		37 (37%)
Nº MH		100 (2,15±1,37)	
Localización MH (n=100)	<i>Unilateral</i>		56 (56%)
	<i>Bilateral</i>		44 (44%)
CEA al diagnóstico (ng./ml.)		100 (44,57±111,31)	
Resecabilidad inicial (n=100)	<i>No</i>		36 (36%)
	<i>Sí</i>		64 (64%)
TAC abdominal (n=100)	<i>No</i>		0 (0%)
	<i>Sí</i>		100 (100%)
TAC torácico (n=100)	<i>No</i>		7 (7%)
	<i>Sí</i>		93 (93%)
RM (n=100)	<i>No</i>		65 (65%)
	<i>Sí</i>		35 (35%)
PET (n=100)	<i>No</i>		56 (56%)
	<i>Sí</i>		44 (44%)

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

		Casos, n ($\bar{X} \pm de$)	Casos, n (%)
Factores dependientes de la RH			
Recidiva hepática (n=100)			
	<i>No</i>		58 (58%)
	<i>Si</i>		42 (42%)
Rehepatectomía (n=100)			
	<i>No</i>		20 (47,6%)
	<i>Si</i>		22 (52,4%)
Meses desde colectomía/diagnóstico MH (hepatectomía)		63 (18,34±12,68)	
Meses desde hepatectomía/diagnóstico MH (recidiva hepática)		100 (21,86±11,44)	
Días desde consulta de cirugía/programación quirúrgica		100 (19,60±6,07)	
ECO intraoperatoria (ECOI) (n=100)			2 (2%)
	<i>No</i>		98 (98%)
	<i>Si</i>		
CEA preoperatorio (ng./ml.) (n=100)		100 (43,41±59,65)	
	< 50 ng/ml		68 (68%)
	≥ 50 ng/ml		32 (32%)
Nº MH opeatorias		100 (2,62±2,33)	
Unidades de transfusión de sangre		100 (1,47±1,57)	
Nº segmentos resecaados (incluyendo los parciales)		100 (2,81±1,43)	
Tipo de resección (n=100)			
	<i>No Anatómica</i>		11 (11%)
	<i>Anatómica</i>		89 (89%)
Oclusión vascular (n=100)			
	<i>No</i>		7 (7%)
	<i>Selectivo</i>		43 (43%)
	<i>No Selectivo</i>		50 (50%)
Tipo de tratamiento local (n=100)			
	<i>No</i>		77 (77%)
	<i>Crioterapia</i>		1 (1%)
	<i>RF</i>		22 (22%)
	<i>Láser</i>		0 (0%)
Nº MH tratadas		100 (0,57±1,31)	
Máximo tamaño MH tratadas (mm.)		100 (3,86±7,32)	

IV.1.4.- Factores pronósticos postoperatorios. Factores dependientes de la afectación extrahepática.

		Casos, n ($\bar{X} \pm de$)	Casos, n (%)
Factores dependientes de la afectación extrahepática			
Recidiva sistémica			
	<i>No</i>		56 (56%)
	<i>Sí</i>		44 (44%)
Concomitancia con las MH			
	<i>No</i>		93 (93%)
	<i>Sí</i>		7 (7%)
Localización metástasis extrahepáticas/recidiva sistémica			
	<i>Pulmón</i>		23 (52,3%)
	<i>Peritoneo</i>		11 (25,0%)
	<i>Ovario</i>		2 (4,5%)
	<i>Ósea</i>		2 (4,5%)
	<i>Cerebro</i>		4 (9,1%)
	<i>Recurrencia colorrectal</i>		2 (4,5%)
Resección de metástasis extrahepáticas/recidiva sistémica			
	<i>No</i>		30 (68,2%)
	<i>Sí</i>		14 (31,8%)

IV.1.5.- Factores pronósticos postoperatorios. Factores dependientes del seguimiento postoperatorio.

		Casos, n ($\bar{X} \pm de$)	Casos, n (%)
Factores dependientes del seguimiento postoperatorio			
Mortalidad ingreso postoperatorio			
	<i>No</i>		100 (100%)
	<i>Sí</i>		0 (0%)
Morbilidad ingreso postoperatorio			
	<i>No</i>		66 (66%)
	<i>Complicaciones Menores</i>		21 (21%)
	<i>Complicaciones Mayores</i>		13 (13%)
Reintervención ingreso postoperatorio			
	<i>No</i>		96 (96%)
	<i>Sí</i>		4 (4%)
Estancia Media (días)		100 (11,47 \pm 5,68)	
Recidiva hepática no operada			
	<i>No</i>		80 (80%)
	<i>Sí</i>		20 (20%)
Supervivencia			
	<i>No</i>		48 (48%)
	<i>Sí</i>		52 (52%)
Supervivencia Libre de Enfermedad			
	<i>No</i>		72 (72%)
	<i>Sí</i>		28 (28%)

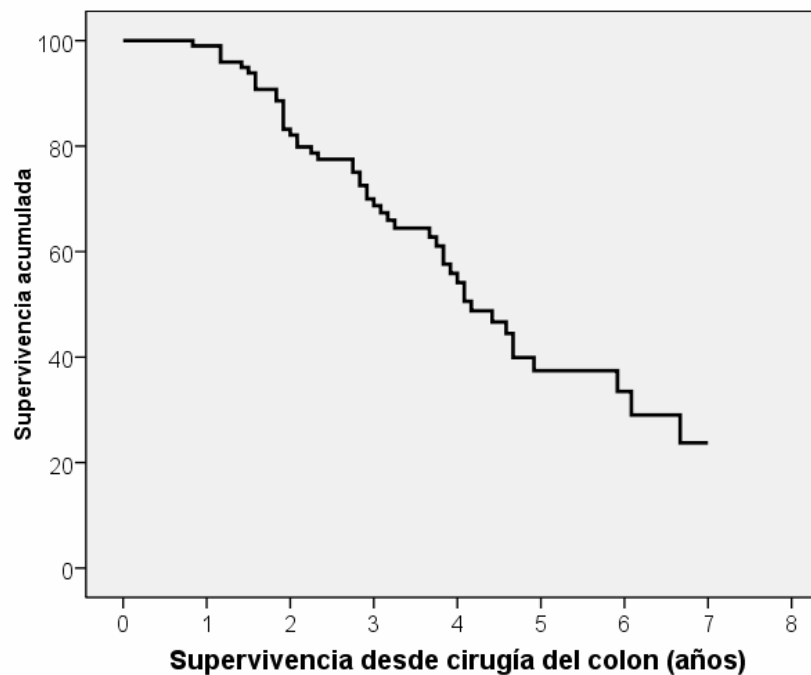
IV.1.6.- Factores pronósticos postoperatorios. Factores dependientes del análisis histológico e inmunohistoquímicos.

Factores Histológicos/Inmunohistoquímicos		Casos, n ($\bar{X} \pm de$)	Casos, n (%)
Necrosis (%)		100 (40,08 \pm 26,51)	
Esteatosis (%)		100 (11,42 \pm 17,65)	
Nº MH resecaadas (n=100)		100 (2,29 \pm 1,89)	
	<3		83 (83%)
	≥ 3		17 (17%)
Máximo tamaño MH (mm.) (n=100)		100 (33,94 \pm 19,77)	
	<5 cm		79 (79%)
	≥ 5 cm		21 (21%)
Margen de RH (mm.) (n=100)		100 (7,96 \pm 10,47)	
	<1 mm		20 (20%)
	≥ 1 mm		80 (80%)
Características histológicas margen RH (n=100)			
	<i>Infiltrante</i>		57 (57%)
	<i>Expansivo</i>		43 (43%)
Pseudocápsula (n=100)			
	<i>No</i>		84 (84%)
	<i>Si</i>		16 (16%)
Microsatelitosis (n=100)			
	<i>No</i>		83 (83%)
	<i>Si</i>		17 (17%)
Grado diferenciación (n=100)			
	<i>Bien diferenciado</i>		19 (19%)
	<i>Medianamente diferenciado</i>		72 (72%)
	<i>Poco diferenciado/Indiferenciado</i>		9 (9%)
Grado Nuclear		100 (3,47 \pm 0,88)	
	<3		19 (19%)
	≥ 3		81 (81%)
Nº mitosis/mm. ²		100 (13,09 \pm 10,53)	
	<10		46 (46%)
	≥ 10		54 (54%)
Tipo histológico (n=100)			
	<i>Convencional/ Ductal</i>		92 (92%)
	<i>Mucinoso</i>		8 (8%)
p53 (n=87)			
	<i>Negativo</i>		34 (39,08%)
	<i>Positivo</i>		53 (60,92%)
Ki-67 (n=90)			
	<i>Negativo</i>		15 (16,67%)
	<i>Positivo</i>		75 (83,33%)
CD133 (n=91)			
	<i>Negativo</i>		64 (70,33%)
	<i>Positivo</i>		27 (29,67%)
CD44 (n=89)			
	<i>Negativo</i>		39 (43,82%)
	<i>Positivo</i>		50 (56,18%)
CD166 membrana (n=86)			
	<i>Negativo</i>		61 (70,93%)
	<i>Positivo</i>		25 (29,07%)
CD166 total (n=86)			
	<i>Negativo</i>		46 (53,49%)
	<i>Positivo</i>		40 (46,51%)

IV.2.- CURVAS DE SUPERVIVENCIA O DE KAPLAN-MEIER (SUPERVIVENCIA E INTERVALO LIBRE DE ENFERMADAD EN NUESTRA SERIE)

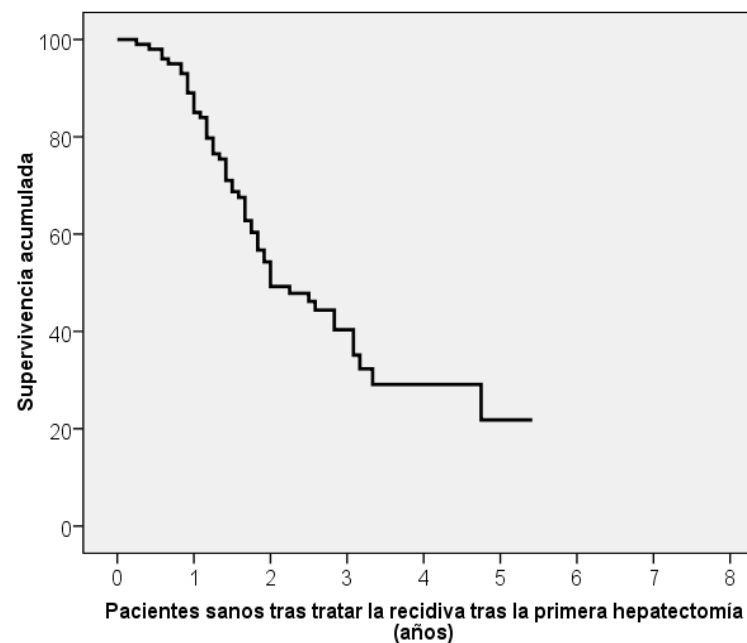
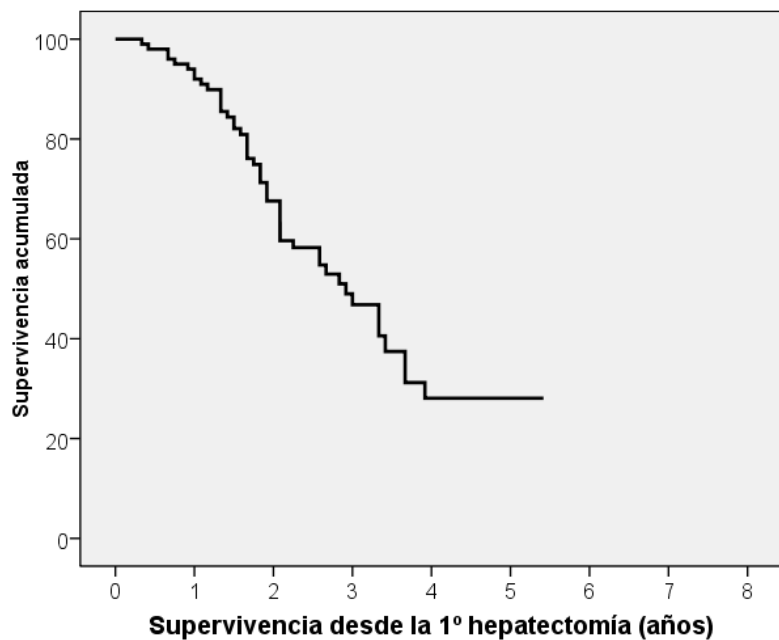
IV.2.1.1.- Supervivencia actuarial tras la colectomía a 1-3-5 años

	Supervivencia 1 año, %	Supervivencia 3 años, %	Supervivencia 5 años, %	Supervivencia (meses), mediana
Supervivencia actuarial tras la colectomía	99%	69%	39%	52,01±6,15



IV.2.1.2.- Supervivencia actuarial y supervivencia libre de enfermedad tras la hepatectomía a 1-3-5 años

	Supervivencia 1 año, %	Supervivencia 3 años, %	Supervivencia 5 años, %	Supervivencia (meses), mediana
Supervivencia actuarial tras la hepatectomía	92%	48%	30%	34,79±4,04
Supervivencia libre enfermedad tras la hepatectomía	85%	42%	24%	20,86±1,17



IV.3.- ANÁLISIS UNIVARIANTE (SUPERVIVENCIA POR FACTORES EN NUESTRA SERIE)

IV.3.1.- Análisis Univariante. Factores pronósticos preoperatorios. Factores dependientes del paciente y del tumor primario CCR (n=100).

		Casos, n (%)	Supervivencia 1 año, %	Supervivencia 3 años, %	Supervivencia 5 años, %	P	SLE 1 año, %	SLE 3 años, %	SLE 5 años, %	P
Factores dependientes del paciente										
Edad (años)	≤ 65 años	52 (52%)	90%	51%	36%	NS	88%	30%	7%	NS
	> 65 años	48 (48%)	94%	44%	24%		79%	23%	6%	
Sexo (n=100)	Hombre	57 (57%)	95%	52%	34%	NS	86%	25%	10%	NS
	Mujer	43 (43%)	88%	41%	23%		81%	31%	0%	
Factores dependientes del tumor primario CCR										
Localización (n=100)	Colon	74 (74%)	91%	39%	31%	NS	85%	24%	9%	NS
	Recto	26 (26%)	96%	74%	29%		81%	35%		
T CCR (n=100)	T2	9 (9%)	100%	57%		NS	100%	46%		NS
	T3-T4	91 (91%)	91%	47%	29%		82%	25%	6%	
Afección ganglionar (n=100)	N0	23 (23%)	96%	58%	39%	NS	87%	23%		NS
	N1-N2	77 (77%)	91%	45%	28%		83%	29%	8%	
QT adyuvante (n=100)	No	4 (4%)	100%	75%		NS	100%	50%		NS
	Sí	96 (96%)	92%	46%	29%		83%	26%	6%	
Resultado final (n=96)	No (No cambios/ Progresión tumoral)	15 (15,6%)	87%	40%	29%	NS	87%	21%	11%	NS
	Sí (Respuesta completa/ Respuesta parcial)	81 (84,4%)	93%	48%	29%		83%	67%	33%	

IV.3.2.- Análisis Univariante. Factores pronósticos pre y postoperatorios. Factores dependientes de las metástasis hepáticas, de la afectación extrahepática y del seguimiento postoperatorio (n=100).

	Casos, n (%)	Supervivencia 1 año, %	Supervivencia 3 años, %	Supervivencia 5 años, %	<i>p</i>	SLE 1 año, %	SLE 3 años, %	SLE 5 años, %	<i>p</i>
Factores dependientes de las MH									
Sincronicidad (n=100)									
No	63 (63%)	94%	55%	30%	NS	84%	33%	8%	0,042
Sí	37 (37%)	89%	34%	34%		84%	17%	6%	
CEA al diagnóstico (ng./ml.)									
≤ 5 ng/ml	26 (26%)	92%	35%	35%	NS	77%	20%	7%	NS
> 5 ng/ml	74 (74%)	92%	53%	29%		86%	30%		
Resecabilidad inicial (n=100)									
No	36 (36%)	83%	28%	28%	0,001	72%	13%	4%	0,012
Sí	64 (64%)	97%	59%	31%		91%	35%	8%	
TPMH [Meses desde colectomía/diagnóstico MH (hepatectomía)]									
<12 meses	62 (62%)	90%	45%	28%	NS	84%	23%	9%	0,001
12-24 meses	23 (23%)	91%	44%	34%		78%	25%		
> 24 meses	15 (15%)	100%	67%	34%		93%	50%	0%	
Factores dependientes de la afectación extrahepática									
Recidiva sistémica									
No	56 (56%)	93%	72%	58%	0,001	88%	45%	19%	0,001
Sí	44 (44%)	91%	24%	8%		80%	7%	0%	
Concomitancia con las MH									
No	93 (93%)	92%	47%	29%	NS	84%	29%	8%	NS
Sí	7 (7%)	86%	55%			86%	0%		
Factores dependientes del seguimiento postoperatorio									
Morbilidad ingreso postoperatorio									
No	66 (66%)	95%	60%	36%	0,006	89%	35%	11%	0,030
Sí (Complicaciones Mayores/Complicaciones Menores)	34 (34%)	85%	25%	19%		74%	12%	0%	

IV.3.3.- Análisis Univariante. Factores pronósticos intraoperatorios. Factores dependientes de la resección hepática (n=100).

	Casos, n (%)	Supervivencia 1 año, %	Supervivencia 3 años, %	Supervivencia 5 años, %	<i>p</i>	SLE 1 año, %	SLE 3 años, %	SLE 5 años, %	<i>p</i>
Factores dependientes de la RH									
Recidiva hepática (n=100)									
<i>No</i>	58 (58%)	95%	50%	35%	NS	91%	48%	21%	0,002
<i>Si</i>	42 (42%)	88%	45%	26%		74%	7%	0%	
Rehepatectomía (n=100)									
<i>No</i>	20 (47,6%)	75%	17%		0,001	60%	10%		0,001
<i>Si</i>	22 (52,4%)	100%	75%	54%		86%	5%	0%	
TPMH [Meses desde hepatectomía/diagnóstico MH (recidiva hepática)]									
< 12 meses	16 (16%)	50%	0%		0,001				NS
12-24 meses	51 (51%)	100%	28%			100%			
> 24 meses	33 (33%)	100%	85%	60%		100%	67%	17%	
CEA preoperatorio (ng./ml) (n=100)									
< 20 ng/ml	49 (49%)	92%	45%	36%	NS	79%	23%	6%	NS
≥ 20 ng/ml	51 (51%)	92%	50%	19%		90%	31%	7%	
Nº segmentos resecaados (incluyendo los parciales)									
Mayor (≥ 3 segmentos)	51 (51%)	90%	35%	29%	0,040	75%	24%	7%	NS
Menor (< 3 segmentos)	49 (49%)	94%	61%	32%		94%	30%	12%	
Tipo de resección (n=100)									
<i>No Anatómica</i>	11 (11%)	91%	39%	39%	NS	73%	24%	0%	NS
<i>Anatómica</i>	89 (89%)	92%	49%	30%		85%	27%	9%	

IV.3.4.- Análisis Univariante. Factores pronósticos postoperatorios. Factores dependientes del análisis histológico (n=100).

	Casos, n (%)	Supervivencia 1 año, %	Supervivencia 3 años, %	Supervivencia 5 años, %	<i>p</i>	SLE 1 año, %	SLE 3 años, %	SLE 5 años, %	<i>p</i>
Factores Histológicos									
Nº MH reseçadas (n=100)									
<3	83 (83%)	92%	54%	36%	NS	83%	29%	8%	NS
≥3	17 (17%)	94%	20%			88%	19%		
Máximo tamaño MH (mm.) (n=100)									
<25 mm	37 (37%)	95%	51%	22%	NS	89%	29%		NS
≥25 mm	63 (63%)	90%	46%	32%		81%	27%	7%	
Margen de RH (mm.) (n=100)									
<10 mm	63 (63%)	89%	43%	31%	NS	81%	22%	4%	0,034
≥10 mm	37 (37%)	97%	56%	28%		89%	35%	12%	
<1 mm	20 (20%)	85%	28%		NS	70%	22%		NS
≥1 mm	80 (80%)	94%	53%	38%		88%	28%	9%	
Características histológicas margen RH (n=100)									
Infiltrante	57 (57%)	93%	40%	22%	NS	81%	21%	6%	NS
Expansivo	43 (43%)	91%	62%	46%		88%	36%	9%	
Pseudocápsula (n=100)									
No	84 (83%)	94%	49%	28%	NS	84%	27%	7%	NS
Si	16 (16%)	81%	37%	37%		81%	22%		
Microsatelitosis (n=100)									
No	83 (83%)	94%	52%	32%	NS	88%	28%	7%	NS
Si	17 (17%)	82%	25%			65%	24%		
Grado diferenciación (n=100)									
Bien diferenciado/ Medianamente diferenciado	91 (91%)	93%	50%	32%	NS	85%	29%	7%	0,049
Poco diferenciado/ Indiferenciado	9 (9%)	78%	60%			78%	11%		
Grado Nuclear									
<3	19 (19%)	95%	42%		NS	84%	30%		NS
≥3	81 (81%)	91%	48%	32%		84%	27%	7%	
Nº mitosis/mm. ²									
<10	46 (46%)	96%	47%	25%	NS	87%	33%	0%	NS
≥10	54 (54%)	89%	48%	34%		81%	23%	9%	
Tipo histológico (n=100)									
Convencional/ Ductal	92 (92%)	92%	49%	31%	NS	85%	26%	6%	NS
Mucinoso	8 (8%)	88%	33%			75%	38%		

IV.3.5.- Análisis Univariante. Factores pronósticos postoperatorios. Factores dependientes del análisis inmunohistoquímico (n=100).

		Casos, n (%)	Supervivencia 1 año, %	Supervivencia 3 años, %	Supervivencia 5 años, %	p	SLE 1 año, %	SLE 3 años, %	SLE 5 años, %	p
Factores Inmunohistoquímicos										
p53 (n=87)	Negativo	34 (39,08%)	94%	58%	35%	NS	82%	37%	11%	NS
	Positivo	53 (60,92%)	91%	33%	26%		83%	11%	0%	
Ki-67 (n=90)	Negativo	15 (16,67%)	73%	52%	17%	NS	67%	46%	0%	NS
	Positivo	75 (83,33%)	96%	42%	34%		87%	19%	9%	
CD133 (n=91)	Negativo	64 (70,33%)	91%	47%	30%	NS	81%	28%	7%	NS
	Positivo	27 (29,67%)	96%	34%			89%	12%		
CD44 (n=89)	Negativo	39 (43,82%)	82%	35%	20%	NS	77%	20%	4%	NS
	Positivo	50 (56,18%)	98%	50%	35%		88%	27%	6%	
CD166 membrana (n=86)	Negativo	61 (70,93%)	89%	44%	32%	NS	82%	22%	5%	NS
	Positivo	25 (29,07%)	96%	59%	20%		84%	37%	16%	
CD166 total (n=86)	Negativo	46 (53,49%)	85%	41%	30%	NS	78%	22%	6%	NS
	Positivo	40 (46,51%)	98%	56%	26%		88%	32%	11%	

IV.4.- ANÁLISIS MULTIVARIANTE

Análisis Multivariante (Modelo de regresión de Cox). Factores de mal pronóstico*.

FACTORES PRONÓSTICOS	Valor	OR	IC del 95%	<i>p</i>
Rehepatectomía	<i>No realizada</i>	9,527	2,695-33,675	0,001
Edad	<i>>65 años</i>	2,4	1,133-5,081	0,022
Microsatelitosis	<i>Sí</i>	5,318	1,704-16,600	0,004

*La ausencia de rehepatectomía ha sido factor de mal pronóstico significativo sobre la supervivencia de los pacientes que han presentado una recidiva hepática tras la primera hepatectomía. La edad y la microsatelitosis, han sido factores de mal pronóstico significativos sobre la supervivencia libre de enfermedad de todos los pacientes (recurrencia hepática o/y extrahepática).

IV.5.- ESTADÍSTICA INFERENCIAL

VARIABLES COMPARADAS	TIPO TEST ESTADÍSTICO	<i>p</i>
TIPO LOCALIZACIÓN (colon/recto) <i>vs</i> TAMAÑO MH (>25/50 mm.)	<i>Chi Cuadrado</i>	NS
TIPO LOCALIZACIÓN (colon/recto) <i>vs</i> N° MH (>3 MH)	<i>Chi Cuadrado</i>	NS
TIPO LOCALIZACIÓN (colon/recto) <i>vs</i> MARGEN (>1/2/10 mm.)	<i>Chi Cuadrado</i>	NS
TIPO LOCALIZACIÓN (colon/recto) <i>vs</i> N° SEGMENTOS RESECADOS (≥3)	<i>Chi Cuadrado</i>	NS
TIPO LOCALIZACIÓN (colon/recto) <i>vs</i> SINCRONICIDAD	<i>Chi Cuadrado</i>	NS
CLASIFICACIÓN TNM (T2/T3-T4) <i>vs</i> TAMAÑO MH (>25/50 mm.)	<i>Chi Cuadrado</i>	NS
CLASIFICACIÓN TNM (T2/T3-T4) <i>vs</i> N° MH (>3 MH)	<i>Chi Cuadrado</i>	NS
CLASIFICACIÓN TNM (T2/T3-T4) <i>vs</i> MARGEN (>1/2/10 mm.)	<i>Chi Cuadrado</i>	NS
CLASIFICACIÓN TNM (T2/T3-T4) <i>vs</i> N° SEGMENTOS RESECADOS (≥3)	<i>Chi Cuadrado</i>	NS
CLASIFICACIÓN TNM (T2/T3-T4) <i>vs</i> SINCRONICIDAD	<i>Chi Cuadrado</i>	NS
CLASIFICACIÓN TNM (N0/N1-2) <i>vs</i> TAMAÑO MH (>25/50 mm.)	<i>Chi Cuadrado</i>	NS
CLASIFICACIÓN TNM (N0/N1-2) <i>vs</i> N° MH (>3 MH)	<i>Chi Cuadrado</i>	NS
CLASIFICACIÓN TNM (N0/N1-2) <i>vs</i> MARGEN (>1/2/10 mm.)	<i>Chi Cuadrado</i>	NS
CLASIFICACIÓN TNM (N0/N1-2) <i>vs</i> N° SEGMENTOS RESECADOS (≥3)	<i>Chi Cuadrado</i>	NS
CLASIFICACIÓN TNM (N0/N1-2) <i>vs</i> SINCRONICIDAD	<i>Chi Cuadrado</i>	0,005

VARIABLES COMPARADAS	TIPO TEST ESTADÍSTICO	<i>p</i>
CEA DIAGNOSTICO (>5/>20 ng./ml.) vs TAMAÑO MH (>25/50 mm.)	<i>Chi Cuadrado</i>	NS
CEA DIAGNOSTICO (>5/>20 ng./ml.) vs N° MH (>3 MH)	<i>Chi Cuadrado</i>	NS
CEA DIAGNOSTICO (>5/>20 ng./ml.) vs MARGEN (> 1/2/10 mm.)	<i>Chi Cuadrado</i>	NS
CEA DIAGNOSTICO (>5/>20 ng./ml.) vs SINCRONICIDAD	<i>Chi Cuadrado</i>	NS
CEA DIAGNOSTICO (>5/>20 ng./ml.) vs N° SEGMENTOS RESECADOS (≥3)	<i>Chi Cuadrado</i>	NS
CEA PREOPERATORIO (>5) vs TAMAÑO MH (>25/50 mm.)	<i>Chi Cuadrado</i>	0,049 0,034
CEA PREOPERATORIO (>20 ng/ml.) vs TAMAÑO MH (>25/50 mm.)	<i>Chi Cuadrado</i>	NS
CEA PREOPERATORIO (>5/>20 ng/ml.) vs N° MH (>3 MH)	<i>Chi Cuadrado</i>	NS
CEA PREOPERATORIO (>5/>20 ng/ml.) vs MARGEN (> 1/2/10 mm.)	<i>Chi Cuadrado</i>	NS
CEA PREOPERATORIO (>5/>20 ng/ml.) vs SINCRONICIDAD	<i>Chi Cuadrado</i>	NS
CEA PREOPERATORIO (>5/>20 ng/ml.) vs N° SEGMENTOS RESECADOS (≥3)	<i>Chi Cuadrado</i>	NS
MORBILIDAD POSTOPERATORIA vs N° SEGMENTOS RESECADOS (≥3)	<i>Chi Cuadrado</i>	NS
MORBILIDAD POSTOPERATORIA vs CCHH (>2)	<i>Chi Cuadrado</i>	NS
MORBILIDAD POSTOPERATORIA vs ESTANCIA MEDIA	<i>T de Student</i>	0,001
ESTANCIA MEDIA vs N° SEGMENTOS RESECADOS (≥3)	<i>T de Student</i>	0,004
ESTANCIA MEDIA vs CCHH (>2)	<i>T de Student</i>	NS
NECROSIS (%) vs QT NEOADYUVANTE (si/no)	<i>T de Student</i>	NS
ESTEATOSIS (%) vs QT NEOADYUVANTE (si/no)	<i>T de Student</i>	NS
CARACTERÍSTICAS MARGEN TUMORAL (Infiltrante/Expansivo) vs TAMAÑO MH (>25 mm.)	<i>Chi Cuadrado</i>	0,027
CARACTERÍSTICAS MARGEN TUMORAL (Infiltrante/Expansivo) vs TAMAÑO MH (>50 mm.)	<i>Chi Cuadrado</i>	NS
CARACTERÍSTICAS MARGEN TUMORAL (Infiltrante/Expansivo) vs N° MH (>3 MH)	<i>Chi Cuadrado</i>	NS
CARACTERÍSTICAS MARGEN TUMORAL (Infiltrante/Expansivo) vs MARGEN (> 1/2/10 mm.)	<i>Chi Cuadrado</i>	NS
CARACTERÍSTICAS MARGEN TUMORAL (Infiltrante/Expansivo) vs N° mitosis/mm.2 (>10/15)	<i>Chi Cuadrado</i>	NS
CARACTERÍSTICAS MARGEN TUMORAL (Infiltrante/Expansivo) vs GRADO NUCLEAR (>3)	<i>Chi Cuadrado</i>	NS
CARACTERÍSTICAS MARGEN TUMORAL (Infiltrante/Expansivo) vs TIPO HISTOLOGICO (Convencional-Ductal/Infiltrante)	<i>Chi Cuadrado</i>	NS
CARACTERÍSTICAS MARGEN TUMORAL (Infiltrante/Expansivo) vs Grado Diferenciación (Bien-Medianamente/Poco-Indiferenciado)	<i>Chi Cuadrado</i>	NS

VARIABLES COMPARADAS	TIPO TEST ESTADÍSTICO	p
GRADO NUCLEAR (>3) vs TAMAÑO MH (>25/50 mm.)	Chi Cuadrado	NS
GRADO NUCLEAR (>3) vs N° MH (>3 MH)	Chi Cuadrado	NS
GRADO NUCLEAR (>3) vs MARGEN (> 1/2 mm.)	Chi Cuadrado	NS
GRADO NUCLEAR (>3) vs MARGEN (> 10 mm.)	Chi Cuadrado	0,035
GRADO NUCLEAR (>3) vs N° mitosis/mm. ² (>10/15)	Chi Cuadrado	0,007 0,006
TIPO HISTOLOGICO (Convencional-Ductal/Infiltrante) vs TAMAÑO MH (>25/50 mm.)	Chi Cuadrado	NS
TIPO HISTOLOGICO (Convencional-Ductal/Infiltrante) vs N° MH (>3 MH)	Chi Cuadrado	NS
TIPO HISTOLOGICO (Convencional-Ductal/Infiltrante) vs MARGEN (> 1/2/10 mm.)	Chi Cuadrado	NS
TIPO HISTOLOGICO (Convencional-Ductal/Infiltrante) vs N° mitosis/mm. ² (>10/15)	Chi Cuadrado	NS
GRADO DIFERENCIACIÓN (Bien-Medianamente/Poco-Indiferenciado) vs TAMAÑO MH (>25/50 mm.)	Chi Cuadrado	NS
GRADO DIFERENCIACIÓN (Bien-Medianamente/Poco-Indiferenciado) vs N° MH (>3 MH)	Chi Cuadrado	NS
GRADO DIFERENCIACIÓN (Bien-Medianamente/Poco-Indiferenciado) vs MARGEN (> 1/2/10 mm.)	Chi Cuadrado	NS
GRADO DIFERENCIACIÓN (Bien-Medianamente/Poco-Indiferenciado) vs N° mitosis/mm. ² (>10)	Chi Cuadrado	NS
GRADO DIFERENCIACIÓN (Bien-Medianamente/Poco-Indiferenciado) vs N° mitosis/mm. ² (>15)	Chi Cuadrado	0,020
N° mitosis/mm. ² (>10/15) vs TAMAÑO MH (>25/50 mm.)	Chi Cuadrado	NS
N° mitosis/mm. ² (>10/15) vs N° MH (>3 MH)	Chi Cuadrado	NS
N° mitosis/mm. ² (>10/15) vs MARGEN (> 1/2/10 mm.)	Chi Cuadrado	NS
p53/Ki 67/CD133/CD144/CD166 (+/-) vs TAMAÑO MH (>25 mm.)	Chi Cuadrado	NS
p53/Ki 67/CD133/CD144/CD166 (+/-) vs N° MH (>3 MH)	Chi Cuadrado	NS
p53/Ki 67/CD133/CD144/CD166 (+/-) vs CARACTERÍSTICAS MARGEN TUMORAL (Infiltrante/Expansivo)	Chi Cuadrado	NS
p53/Ki 67/CD144/CD166 (+/-) vs GRADO NUCLEAR (>3)	Chi Cuadrado	NS
CD133 (+/-) vs GRADO NUCLEAR (>3)	Chi Cuadrado	0,001
p53/Ki 67/CD133/CD144/CD166 (+/-) vs TIPO HISTOLOGICO (Convencional-Ductal/Infiltrante)	Chi Cuadrado	NS
p53/Ki 67/CD133/CD144/CD166 (+/-) vs GRADO DIFERENCIACIÓN (Bien-Medianamente/Poco-Indiferenciado)	Chi Cuadrado	NS
p53/Ki 67/CD133/CD144/CD166 (+/-) vs N° mitosis/mm. ² (>10/15)	Chi Cuadrado	NS
Ki 67 (+/-) vs N° mitosis/mm. ² (>10)	Chi Cuadrado	0,023

V. DISCUSIÓN

V.1.- SOBRE EL MATERIAL

El objetivo de la cirugía resectiva de las MH de origen colorrectal (MHCCR), es la extirpación o resección hepática (RH) de todas las lesiones hepáticas con un margen libre de tumor siempre que se pueda conseguir la resección R₀, con baja morbilidad^{177, 289, 344, 345}, sin poner en peligro la vida del paciente, bien sea por insuficiencia hepática o por las complicaciones postoperatorias⁷⁰. Según la mayoría de los autores, debe tenerse en cuenta que, la cirugía, por muy extensa que sea, si finaliza con tumor residual micro o macroscópico, no prolonga la supervivencia^{146, 159, 160}. En resumen, se acepta que sea posible técnicamente la resección, que la condición del hígado remanente sea adecuada para evitar la insuficiencia hepática postoperatoria, que la condición del paciente permita este tipo de cirugía (comorbilidad), etc.¹³⁰.

Con la resección quirúrgica de las MHCCR, en pacientes seleccionados, se obtienen supervivencias a los 5 años del 25% al 40%¹¹²⁻¹¹⁴, mientras que sin tratamiento la supervivencia es menor del 2%¹¹⁵⁻¹¹⁸.

Siguiendo esta idea y para estudiar la repercusión que la cirugía de las MHCCR tiene sobre la supervivencia de los pacientes, y poder evidenciar así, que la RH como resultado de la decisión final de un Equipo Multidisciplinar, es el tratamiento de elección para muchos de estos pacientes, hemos estudiado con carácter descriptivo y analítico las MHCCR con rescate quirúrgico en un hospital de tercer nivel como es el Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza.

Se han recogido con carácter retrospectivo, los datos de 100 pacientes consecutivos desde Enero de 2004 hasta Mayo de 2008, sometidos a cualquier tipo de RH (127 RH), como consecuencia de la presencia de MH provenientes de adenocarcinoma colorrectal primario, todo ello, dentro de la Unidad de Cirugía Hepatobiliopancreática perteneciente al Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza. Además, ha sido necesaria la colaboración además del Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo de los Servicios de Anatomía Patológica, Digestivo, Oncología, Radiología, Medicina Nuclear, Microbiología y Bioquímica de dicho hospital.

Este mismo proceso retrospectivo de recogida de datos a partir del historial clínico es seguido por varios autores, aunque con algunas diferencias entre ellos, sobre todo, en cuanto a la elección de los tamaños muestrales.

Aunque pretendemos tener en un futuro próximo un número creciente de pacientes nuestro tamaño muestral es pequeño comparándolo con otras series. Poseemos menor *número de individuos* en nuestra muestra que otros autores, como Marín et al³⁴⁴, en 2008 sobre 210 pacientes con 273 RH; Bodingbauer et al¹⁹³, en 2007, sobre 176 pacientes; Figueras et al¹⁷⁵ en el año 2007, en el Hospital de Bellvitge, estudiaron un total de 501 pacientes con 545 RH; Andújar et al¹⁷⁷, también en 2007, sobre 201 pacientes; Tomlinson et al¹⁸¹ en 2007, 612 pacientes; Zakaria et al¹⁸³ en 2007, 662 pacientes; Leporrier et al¹⁷³ en 2006, 358 pacientes; Weber et al¹⁹⁹, en 2001, 221 pacientes que experimentaron RH con intento curativo; Adachi et al¹⁸⁸ en 1999, en 335 pacientes; Nagashima et al¹⁸⁹ en 1999, 63 pacientes; Hohenberger et al³⁷⁰ que tenían 166 pacientes; Koga et al³²⁹ en 1999, que examinaron a 334 pacientes; etc.

Tenemos un tamaño muestral bastante parecido a autores tanto europeos como japoneses y americanos. En Japón, Tanaka et al¹⁸⁵ en 2004, estudiaron a 144 pacientes; grupos europeos como el de Mutsaerts et al¹⁸⁶ en 2005, partieron de 102 pacientes; en Canadá, Taylor et al¹⁹⁷ en 1997, estudiaron a 123 pacientes en el Hospital de Toronto; el grupo americano de Wray et al¹⁹² en 2007, evaluaron la recurrencia y la supervivencia de 118 pacientes en base a los márgenes libres de RH; y un amplio etc.

Sin embargo, y en conjunto, poseemos un mayor número de individuos en nuestra muestra que otros autores, 100 pacientes frente a Rajaganeshan et al⁶³ en 2007, que analizaron tejidos de 55 pacientes; Gervaz et al²⁰³ en 2007, sobre una serie corta, estudió a 49 pacientes; Matsuda et al¹⁷⁸, en ese mismo año, estudiaron a 61 pacientes; Belev et al¹⁸⁰ en 2007, 29 pacientes con 44 RH; Nanashima et al¹⁹⁸ en 2001 examinaron 81 pacientes; Ueno et al³⁶⁹, sobre 68 pacientes; Lunevicius et al²⁰⁰ en 2001, con un estudio muy similar al nuestro, investigaron a 69 pacientes; Petrowsky et al²³¹ en 2001 y Russo et al²³⁰ en 1998 analizaron, al igual que nosotros, datos histológicos y datos sobre diferentes marcadores inmunohistoquímicos, entre los que se encontraba Ki-67, en una serie de 41 pacientes y de 36 pacientes respectivamente.

En este mismo sentido y de igual modo, nosotros hemos realizado un estudio parecido, aunque bastante más amplio, al de Nitti et al²¹² en 1998, que investigaron la significación pronóstica de la expresión nuclear de la proteína p53 en MHCCR, en 69 pacientes, etc.

Recordemos que el Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza, al que pertenece el Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo, es un centro hospitalario de referencia de tercer nivel, por lo que nuestros pacientes pertenecían a las áreas geográficas citadas y atiende de forma directa a una población de 530510 personas y es el centro de referencia en cuanto a la Cirugía Hepatobiliopancreática Tumoral de toda la provincia de Teruel y Huesca, por lo que la población que queda cubierta ronda los 800000 habitantes en total.

Aunque nuestro tamaño muestral es proporcional y uniforme en lo referente a las características sociodemográficas (edad, sexo, etc.) de la cohorte estudiada y hemos tenido un número creciente de hepatectomías durante estos últimos años, somos muy conscientes de que la principal limitación que tiene nuestro estudio, es la potencia por dicho tamaño muestral, por lo que debemos de tener en cuenta, que algunos resultados que en principio no son significativos, si que muestran tendencias a tener en cuenta.

Nuestro tamaño muestral es pequeño comparándolo con el de otras series, sobre todo con las de los estudios multicéntricos, por tanto, en este sentido, vemos necesario la realización de trabajos multicéntricos como el de LiverMetSurvey[®]. En nuestro servicio llevamos operando las MHCCR desde hace 5 años pero tenemos la limitación respecto a otros grupos, como acabamos de comentar anteriormente, del número de pacientes que manejamos. LiverMetSurvey[®] está constituida por 240 centros de todo el mundo con 10592 pacientes.

Para hacerse una idea de la necesidad de la realización de estudios multicéntricos, debemos fijarnos en el realizado por Cummings et al¹⁷⁴ en el año 2007, que basó sus resultados sobre 13599 pacientes.

Para evaluar la aplicabilidad general de las conclusiones a las que llegan los estudios que versan sobre los diferentes factores pronósticos en los pacientes con CCR y MH, es necesaria la validación externa (no sólo la interna) de todos ellos, previa a su utilización, dado que, según nuestra opinión, el valor clínico de estos factores pronósticos se ve, en cierta forma, sesgado, por lo que cada vez es más necesario la creación de estudios multicéntricos.

Esta premisa, que tenemos muy presente, está en consonancia con lo expuesto por multitud de autores, como por ejemplo, por el grupo de Zakaria et al¹⁸³ en 2007, que realizaron un estudio retrospectivo sobre 662 pacientes en varios centros hospitalarios; Shah et al¹⁸² en 2007, sobre 841 pacientes en 43 centros; Minagawa et al¹³⁷, realizaron en el año 2007, análisis retrospectivo de los datos documentados de 369 pacientes con un grupo control formado por 229 pacientes, todo ello, en 4 centros de tercer nivel como el nuestro; Abdalla et al¹⁹⁴ también en 2007, que realizaron un estudio multicéntrico sobre una muestra de 580 pacientes; Kato et al²⁰¹ parten de igual modo, en un estudio más antiguo de 2003, de 585 pacientes en 18 instituciones en Japón, etc.

V.2.- SOBRE EL MÉTODO EMPLEADO

V.2.1.- METODOLOGÍA CLÍNICA EMPLEADA

El tratamiento de la enfermedad metastásica hepática esta basada en el correcto conocimiento de la biología tumoral y la combinación de estadificación, técnica quirúrgica y tratamientos complementarios²⁰⁹⁻²¹⁰. El incremento de supervivencia en pacientes seleccionados ha sido muy importante gracias a varios hechos como, la aplicación de los factores pronósticos, una mejoría de las técnicas quirúrgicas, un desarrollo de nuevas instrumentaciones para la destrucción in situ tumoral y sobre todo, un uso más racional de los nuevos agentes quimioterápicos²⁰⁹⁻²¹⁰.

Desde que Woodington y Wauhg¹ en los años 60, publicaron los primeros resultados favorables del tratamiento quirúrgico de las MH del CCR, enfermedad considerada hasta entonces como incurable. Desde entonces hasta la actualidad se han tratado miles de pacientes de estas características obteniéndose una supervivencia a los 5 años de la cirugía de un 30-40% y a los 10 años de un 20-25%^{2, 8-10}. De modo que no ofrecer esta opción terapéutica, en los casos indicados, se puede considerar mala práctica (mala praxis) de la medicina.

Por tanto, los conceptos “clásicos” de inoperabilidad de las MHCCR (Ekberg et al¹¹, 1986) deben ser poco a poco reemplazados y sólo un *Equipo Multidisciplinar*, del que forme parte un cirujano hepático, especialmente cualificado, descartará la reseabilidad de las MH, decisión que no depende exclusivamente ni del número, ni del tamaño, ni de la localización bilateral de las lesiones, como podremos comprobar posteriormente, al analizar nuestros propios resultados y compararlos con los de otras series.

Tanto nuestros resultados como los de otros autores, nos hacen estar de acuerdo con diferentes grupos, como por ejemplo el grupo de Artigas et al¹⁸⁴ que en 2007, defendían y comentaban que la resección quirúrgica es el único tratamiento que mejora la supervivencia en pacientes con MHCCR, sobre todo, cuando dicha decisión terapéutica, se lleva a cabo en el seno de un equipo multidisciplinario¹⁷². Sus resultados confirman que las decisiones multidisciplinarias (tal y como se viene realizando en nuestro hospital desde el año 2002), reducen la morbilidad y la mortalidad operatorias y aumentan la supervivencia de los pacientes¹⁷².

La clave de la indicación del tratamiento más adecuado de las MHCCR, por tanto, es el trabajo realizado por un Equipo Multidisciplinar¹³² que incluya, radiólogos, radioterapeutas, digestólogos, anatomopatólogos, oncólogos y cirujanos hepáticos, como ocurre en nuestro hospital desde el año 2000 en el que se constituyó la Unidad Hepatobiliopancreática dentro del Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza.

Siguiendo este principio fundamental de trabajo multidisciplinar y a raíz de la creación de dicha Unidad Quirúrgica Especializada, se constituyó el *Comité de Tumores Hepáticos* de nuestro hospital en ese mismo año. Para nosotros, los resultados se relacionan directamente con tres factores derivados del Comité de Tumores, adecuada estaficación preoperatoria, cirugía que cumpla criterios oncológicos de radicabilidad y tratamiento quimioterápico tanto neoadyuvante (preoperatorio) como adyuvante (postoperatorio).

Independientemente de los factores pronósticos de las MH, las condiciones requeridas para indicar cirugía de las MH son la operabilidad del paciente en ausencia de contraindicación para la cirugía mayor, las expectativas globales de mortalidad en cirugía hepática por MH inferiores al 5% como mínimo (como ya se ha comentado anteriormente), que se cumplan las condiciones de resecabilidad con posibilidad de exéresis con margen libre de la enfermedad hepática y que se mantenga parénquima viable suficiente (mayor o igual al 30%)¹²⁵.

Se han recogido con *carácter retrospectivo*, los datos de 100 pacientes consecutivos desde Enero de 2004 hasta Mayo de 2008, sometidos a cualquier tipo de RH (127 RH). Este mismo proceso retrospectivo de recogida de datos a partir del historial clínico es seguido por varios autores como Ahmad et al¹⁷⁹ en el año 2007. De igual modo, Jonas et al¹⁷⁶ en 2007, revisaron de forma retrospectiva los resultados de 660 pacientes después de RH por MHCCR; en Italia, Capussotti et al⁴⁴ en el año 2007, se plantearon un estudio retrospectivo sobre 127 pacientes; Nagashima et al¹⁸⁷ en 2004, con carácter retrospectivo estudiaron dos grupos de pacientes (de 81 pacientes y 70 pacientes, respectivamente) en dos hospitales diferentes de; Seifert et al¹⁹⁵ en el año 2000 realizaron un análisis retrospectivo de 120 pacientes; Adachi et al¹⁸⁸ en 1999, que realizaron un estudio histopatológico retrospectivo en 335 pacientes.

Heisterkamp et al²¹⁷ en 1999, se basa en que la selección de pacientes de riesgo elevado es un paso obligatorio hacia el uso eficaz de la QT neo-coadyuvante y metodológicamente, se partió de series retrospectivas; Secco et al¹⁹⁰ en 1997, estudiaron a una serie de 387 pacientes como nosotros, de forma retrospectiva; Costa et al²¹⁸ en 1997, en una serie retrospectiva estudian 104 pacientes determinando por inmunohistoquímica la expresión de la p53; etc.

Hemos de comentar que a diferencia de nosotros y de los autores que se han apuntado anteriormente, el grupo español de Marín et al³⁴⁴ en 2008, es de los pocos que en la bibliografía más actual consultada, realizan un estudio prospectivo analizando el valor del CEA postoperatorio al mes y a los tres meses.

Desde nuestro punto de vista, y de acuerdo con otros autores, es preciso analizar los *factores pronósticos* antes de aconsejar al paciente sobre la cirugía¹⁶¹⁻¹⁶³, pero no son suficientemente fiables para basar en ellos una contraindicación absoluta para la RH, ya que en todas las series, hay supervivientes a largo plazo en casos teóricamente de mal pronóstico, probablemente porque existen factores biológicos no conocidos que determinan estas diferencias en la evolución¹⁶⁷.

No obstante, desde nuestro punto de vista, los factores pronósticos preoperatorios desfavorables, son necesarios para evaluar todos los procedimientos y técnicas empleadas, así como la comparación entre los diversos grupos¹⁶⁶, porque algunos de estos factores pronósticos, dependen de cada Centro Hospitalario y de cada Unidad Oncológica.

Hemos podido comprobar, que en la mayoría de los artículos consultados publicados por diferentes autores, en la actualidad, el valor fundamental de los factores pronósticos, es estratificar los pacientes en grupos de riesgo para comparar casuísticas, más que basarse en ellos para contraindicar una intervención en un paciente técnicamente resecable¹⁹¹. De este modo, muchos autores^{114, 202, 314, 351-365} han comunicado una serie de factores preoperatorios de mal pronóstico con el fin de seleccionar a los pacientes para cirugía. Con estos factores de mal pronóstico elaboran una serie de escalas y contraindican la cirugía en aquellos cuya suma de factores de mal pronóstico obtiene una supervivencia nula a 5 años.

Basados en los estudios clásicos de Cady et al¹⁶⁸, hoy en día se acepta la clasificación referida por Fong et al^{116, 166, 169-171} (realizada sobre 1001 pacientes intervenidos de MHCCR) y Blumgart et al¹⁴⁹ del MSKC de Nueva York (Curso del CNIO de octubre de 2006).

Numerosos estudios^{116, 122, 123, 167, 172, 197, 346-350} han analizado los clásicos factores preoperatorios pronósticos de supervivencia, con el fin de seleccionar a los pacientes en quienes se podría evitar una cirugía innecesaria, factores relacionados con el paciente, con el tumor primario y con las MH. Sin embargo, algunos autores entran en consonancia con nuestros planteamientos, tales como el grupo de Marín et al³⁴⁴, que no contraindican la cirugía en estos pacientes con criterios de mal pronóstico siempre que se pueda conseguir una resección R₀, ya que existen factores pronósticos que sólo se obtienen tras la resección de las MH (histológicos, morbilidad, antígeno carcinoembrionario CEA postoperatorio, QT adyuvante, etc.).

En este escenario, en la literatura hay muchas discrepancias y se deben determinar los objetivos de la RH en orden a obtener mejores resultados a través de la mejor selección de los pacientes¹⁶⁶. Aplicaremos y contrastaremos estos criterios en el presente trabajo como posteriormente describiremos con más detalle.

Por tanto, la metodología de este trabajo ha sido diseñada con el objetivo de analizar, en 100 pacientes sometidos a RH por MHCCR, los factores preoperatorios e intraoperatorios y los obtenidos tras la RH, tales como los factores histológicos, la morbilidad postoperatoria, etc.

Desde nuestro punto de vista, es recomendable la creación de Registros de Metástasis que permitan un control de calidad en cada una de las fases del procedimiento, siendo el vínculo de conexión entre los diferentes especialistas implicados en el tratamiento de estos pacientes. En este sentido y como ya hemos comentado, hemos participado en la *adhesión a otros Registros* aportando, por ahora, parte de los resultados obtenidos de nuestro estudio, tanto a registros nacionales (Registro Español de Metástasis Hepáticas de Origen Colorrectal de la Asociación Española de Cirujanos) como internacionales (LiverMetSurvey[®]).

Tras valorar todos los parámetros se realizó una codificación general con 77 variables. Se realizó una ficha en soporte informático en la se recogen datos básicos del paciente, datos clínicos y analíticos que posteriormente evaluaremos, etc. y que se encuentran reunidas bajo 13 apartados fundamentales: *Datos de filiación del paciente, Datos del CCR inicial, QT postcolectomía, Quimioterápicos, Resultados, Datos del diagnóstico de las MH, Estudio radiológico tumor, Datos de la RH y del tratamiento local adicional, Datos del seguimiento postoperatorio, Datos de la afectación extrahepática y Datos histológicos e inmunohistoquímicos de la enfermedad hepática.*

LiverMetSurvey® contempla 65 variables reunidas en 12 apartados muy similares a los nuestros. No obstante, hemos comunicado a LiverMetSurvey® que no incluye datos de morbilidad previa del paciente ni de la QT neoadyuvante.

Nuestra metodología clínica es muy similar a la de distintos autores como Artigas et al¹⁸⁴ en 2007, que analizaron retrospectivamente una serie de 116 pacientes que se sometieron a 138 RH y también tenemos un diseño parecido al estudio que realizaron el grupo de Lunevicius et al²⁰⁰ en 2001, que con planteamientos similares a los nuestros, investigaron a 69 pacientes. Sin embargo, diferimos de ellos y de otros autores que centran sus investigaciones en diferentes estudios histológicos, única y exclusivamente, pero no tienen en cuenta, por ejemplo, el análisis inmunohistoquímico de distintos marcadores como p53, Ki-67, ni de marcadores stem cells (CD133, CD166, CD44).

V.2.2.- METODOLOGÍA ESTADÍSTICA EMPLEADA

Una vez introducidos los parámetros en la base de datos, primeramente se ha realizado un estudio estadístico descriptivo y posteriormente, como variables independientes, para obtener así, el estudio estadístico inferencial, utilizando el correspondiente test de correlación según la naturaleza, tanto cualitativa como cuantitativa, de cada variable³³¹⁻³³⁹. De este modo y como ejemplo, las comparaciones han sido establecidas mediante la utilización del Test de Chi cuadrado y Tablas de Contingencia³³¹⁻³³⁹, para valorar la relación entre los parámetro *T* y *N* de la *Clasificación TNM* y el *Tamaño de la MH*>25 y 50 mm.; el *Margen de la Resección MH*>1, 2 y 3 mm.; y el *Número de MH*>3; etc. También hemos realizado Test de Chi cuadrado y Tablas de Contingencia³³¹⁻³³⁹, para valorar la relación entre el *Tipo de Localización tumoral del CCR primario* y valor del *CEA al diagnóstico* >5 y 20 ng./ml., y correlativamente compararlos con el *Tamaño de la MH*>25 y 50 mm.; el *Margen de la Resección MH*>1, 2 y 10 mm.; y el *Número de MH*>3.

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

Primero, debido a que en ocasiones los intervalos en variables cuantitativas agrupaban muy poca cantidad de casos, determinadas variables han sido transformadas en variables cualitativas siguiendo a Kirby³³¹⁻³³², formando intervalos y, por tanto, para favorecer la comparación con otras variables mediante el test de Chi cuadrado. Este ha sido el caso, por ejemplo, de la agrupación de los tumores colorrectales primarios en dos grupos, el de colon (colon ascendente, colon transversal, colon izquierdo y sigma) y el de recto, determinación de los niveles de CEA al diagnóstico y preoperatorio, número de MH, tamaño de las MH, tamaño del margen y edad.

Segundo, queremos señalar que es muy importante tener en consideración una puntualización estadística, dado que, como se puede apreciar en la relación de pacientes incluidos en el estudio, todos los datos de las historias no siempre estaban completos, por lo que lógicamente algunos de los aspectos analizados no se han estudiado sobre la totalidad, sino sólo sobre aquellos en los que constaba. Este ha sido el caso, por ejemplo, de los datos de algún paciente en cuanto al número de ciclos adicionales recibidos y niveles de CEA preoperatorios.

De acuerdo a los análisis estadísticos que se demuestran en el consenso de los resultados expuestos por la mayoría de los autores, desde hace años, hemos realizado las curvas de supervivencia o de Kaplan-Meier para analizar la *Supervivencia actuarial tras la colectomía 1-3-5 años*: 99-69-39%; la *Supervivencia actuarial tras la Hepatectomía 1-3-5 años*: 92-48-30% y la *Supervivencia libre enfermedad tras la primera Hepatectomía 1-3-5 años*: 85-42-24%, respectivamente.

También hemos realizado un análisis univariante empleando curvas de supervivencia en base a Supervivencia por Factores cuando hemos estudiado por ejemplo, la *Supervivencia desde la 1ª hepatectomía (en meses) con Tamaño de Metástasis >25 mm.*; la *Supervivencia desde la hepatectomía (en meses) con margen >10 mm.*; la *Supervivencia desde la hepatectomía (en meses) con Número de Metástasis >3*; la *Supervivencia desde la hepatectomía (en meses) con CEA al diagnóstico >5 ng./ml.*; y la *Supervivencia desde la hepatectomía (en meses) con CEA prequirúrgico >20 ng./ml.*

V.3.- SOBRE LOS RESULTADOS

V.3.1.- DATOS DE FILIACIÓN DEL PACIENTE (*Edad y Sexo*)

En España, el CCR es la segunda neoplasia maligna más frecuentemente diagnosticada así como la segunda causa de muerte por neoplasia maligna. Según estas mismas fuentes, del total de casos de CCR, el cáncer de colon representa el 60% en los hombres y el 70% en las mujeres y el cáncer de recto, el 40% en los hombres y el 30% en las mujeres¹². El promedio de edad de la incidencia de cáncer de colon es de 68 años en los hombres y de 70 años en las mujeres y el de recto es de 69 para los hombres y de 70 años para las mujeres².

Entre Enero de 2004 y Mayo de 2008, hemos intervenido a 100 pacientes diagnosticados de MHCCR, en los que se realizaron 122 RH. La media \pm desviación estándar (intervalo) de *edad* fue 64 ± 10 (38-86) años y en cuanto al *sexo*, hemos obtenido una mayoría de varones (57% hombres vs 43% mujeres).

Proporcionalmente y sin tener en cuenta el tamaño muestral, estos resultados están en consonancia con muchos autores tanto nacionales, Marín et al³⁴⁴ en 2008, en el Hospital Virgen de La Arrixaca de Murcia, Figueras et al¹⁷⁵ en el año 2007, en el Hospital de Bellvitge, Andújar et al¹⁷⁷, etc., como internacionales, Capussotti et al⁴⁴, Tomlinson et al¹⁸¹, Nagashima et al¹⁸⁹, Weber et al¹⁹⁹, Tanaka et al¹⁸⁵, en Canadá, Taylor et al¹⁹⁷, Wray et al¹⁹², Gervaz et al²⁰³, Nanashima et al¹⁹⁸, Petrowsky et al²³¹ y Lunevicius et al²⁰⁰.

En nuestra serie de pacientes, la edad >65 años no fue un factor de mal pronóstico estadísticamente significativo y no hemos podido demostrar su influencia sobre la supervivencia. Sin embargo, al realizar el análisis multivariante, la edad >65 años fue un factor de mal pronóstico significativo ($p=0.022$) sobre la supervivencia libre de enfermedad (recurrencia hepática o/y extrahepática), tal y como ocurre en otras series^{116, 125, 344, 352}.

Hay que tener en cuenta, no obstante, que la edad no supone una contraindicación formal para nosotros ni para otros autores, incluyendo a aquellos autores que si consideraban a la edad un factor pronóstico negativo^{123, 173, 344}.

Al igual que para otros autores, nuestros resultados están en consonancia con los obtenidos por diferentes grupos, como el de Leporrier et al¹⁷³ en 2006, que realizan un estudio de 1325 pacientes con CCR (358 desarrollaron MH) y uno de los factores pronósticos adversos significativos fue la edad, aunque consideren en su estudio, una edad ≥ 75 años (10 años superior a la nuestra). De igual modo, para Cummings et al¹⁷⁴ en el año 2007, existía una relación inversa entre la supervivencia y la edad.

Andújar et al¹⁷⁷, también en 2007, sobre 201 pacientes con diagnóstico de MHCCR, el 19% tenían una edad ≥ 70 años de edad (superior también a la nuestra) y con una comorbilidad en el 54% de ellos. Nosotros, sin embargo, no hemos analizado comorbilidades y tendremos en cuenta en estudios futuros este hecho. En este aspecto y como hemos apuntado anteriormente, hemos comunicado a LiverMetSurvey[®] que no incluye datos de morbilidad previa de los paciente ni de la QT neoadyuvante de las MH.

En nuestra serie de pacientes, el sexo no fue un factor de mal pronóstico estadísticamente significativo, y no hemos podido demostrar su influencia ni sobre la supervivencia, ni sobre la supervivencia libre de enfermedad (recurrencia hepática o/y extrahepática), tal y como ocurre en numerosas series^{116, 123, 124, 175, 202, 274, 344, 355, 371-373}. No obstante, las mujeres, en nuestra serie, tenían una supervivencia a 5 años, menor a la de los hombres (23% *vs* 34%).

Nuestros resultados están en consonancia, de igual modo, con el grupo de Taylor et al¹⁹⁷, que concluyeron que no había diferencias significativas en cuanto a la supervivencia basándose en la edad y en el sexo de los pacientes estudiados. Sin embargo, para diferentes autores, como Capussotti et al⁴⁴ en el año 2007, el sexo masculino, es un factor de mal pronóstico independiente.

V.3.2.- DATOS DEL CÁNCER COLORRECTAL INICIAL (*Clasificación TNM, Localización tumor colorrectal*)

El pronóstico del cáncer de colon y de recto, viene determinado principalmente por el grado de penetración tumoral en la pared del colon y por la afectación o no de los ganglios linfáticos regionales^{16, 17}, constituyendo estos dos factores, junto con las metástasis a distancia, la base de la *clasificación o estadiaje TNM*¹³.

Tanto para Artigas et al¹⁸⁴ en 2007, como para nosotros, en prácticamente el 90% de los pacientes el tumor primario estaba en una etapa avanzada (III-IV).

En nuestra serie de pacientes, el estadiaje según la Clasificación TNM del CCR, no fue un factor de mal pronóstico estadísticamente significativo, y no hemos podido demostrar su influencia ni sobre la supervivencia, ni sobre la supervivencia libre de enfermedad (recurrencia hepática o/y extrahepática), tal y como ocurre en numerosas series^{124, 175, 202, 274, 344, 355, 372, 373}.

Al igual que para Marín et al³⁴⁴ en 2008, para nosotros no fueron factores de mal pronóstico: el sexo, la localización del CCR, el nivel de infiltración parietal del CCR, la afección ganglionar en el tumor primario (N₁-N₂) que en nuestra serie ha sido del 77%, la presencia de enfermedad extrahepática, el margen de resección invadido y haberse aplicado o no QT adyuvante. Según nuestros resultados y los del grupo de Taylor et al¹⁹⁷, no hemos encontrado diferencias significativas en la supervivencia basada en el estado de los ganglios linfáticos a la hora de cirugía original ni en cuanto al tamaño del tumor de colon. Posiblemente, esto se deba a que en nuestro medio, diagnosticamos el CCR en estadios avanzados a pesar del screening poblacional. Si hubiera más T₂ y N₀, posiblemente si habría habido diferencias.

En este sentido, la presencia de ganglios positivos en el tumor primario colorrectal, fue descrito como factor de mal pronóstico para algunos autores^{116, 125, 351}, sin embargo este dato, no se repite en otras series, incluida la nuestra^{122, 167, 352, 353}.

Como hemos podido comprobar, los CCR que son T₃ y T₄, han sido del 91%, y no han tenido un peor pronóstico^{354, 365}, aunque otros autores encuentran diferentes resultados^{172, 314, 353}.

Presentamos diferencias al compararnos con los grupos de Nordlinger et al¹²³, Fong et al¹¹⁶ y Rees et al³⁷¹, entre otros. Para Nordlinger et al¹²³ en 1996, fueron factores de mal pronóstico la invasión de serosa por el tumor colorrectal y la presencia de ganglios positivos en la cirugía del tumor colorrectal, al igual que para Fong et al¹¹⁶ en 1999 y Rees et al³⁷¹ en 2008, si bien estos dos últimos autores, sólo encuentran diferencias en cuanto a la presencia o no de ganglios positivos en la cirugía del CCR. Cuando hay ganglios positivos, el pronóstico empeora, lo mismo que en los t3 con más de 5mm. de invasión.

Aunque es un estudio de hace más de 10 años, Secco et al¹⁹⁰ en 1997, estudiaron a una serie de 387 pacientes con MH metacronas de CCR seguidos un mínimo de 5 años, estudiándolos de forma retrospectiva. Los marcadores pronósticos más importantes fueron la infiltración parietal y ganglionar del CCR. Por tanto, este estudio llega a la conclusión de que algunos indicadores del tumor primario determinan la incidencia de producir MH, pero no determinan la extensión de las mismas. A diferencia de nosotros, para Capussotti et al⁴⁴ en el año 2007, los pacientes con tumor primario T₄, presentan un factor de mal pronóstico independiente.

El grupo de Cummings et al¹⁷⁴ en el año 2007, observó una mejor supervivencia en el subgrupo de pacientes que presentaron inicialmente la enfermedad en estadios Ia y III.

En esta misma línea, Nagashima et al¹⁸⁷ en 2004, indicaron sobre los resultados obtenidos de 81 pacientes, que para la selección preoperatoria de buenos candidatos a la RH, el estadio C de Dukes, fue factor pronóstico significativo de mal pronóstico.

Otro grupo que discrepa de nuestros resultados, es el de Minagawa et al¹³⁷, llegaron aún más lejos, y comentaron en el año 2007, que la clasificación TNM junto con los niveles de CEA preoperatorios, son altamente predictivos de la supervivencia de los pacientes y permite la categorización de en grupos de tratamiento. Según ellos, combinada con las adecuadas pruebas de imagen, la determinación de estos marcadores proporciona un mejor manejo de estos pacientes.

Costa et al²¹⁸ en 1997, en una serie retrospectiva estudian 104 pacientes determinando por inmunohistoquímica la expresión de p53 y la influencia de la clasificación de Dukes en la supervivencia. Difieren de nosotros en cuanto a que para ellos, la clasificación de Dukes seguía siendo el único parámetro pronóstico independiente.

Kato²⁰¹ et al, en un estudio multicéntrico en 2003, sobre 585 pacientes, constataron que los factores del tumor primario que afectaban al pronóstico incluyen, las metástasis ganglionares en estadios N₁ y N₂ y el estadio D de la clasificación de Dukes. En esta misma línea, Nagashima et al¹⁸⁹ en 1999, comentaron que factores tales como, la invasión ganglionar del tumor primario de colon y la presencia de metástasis tanto hepáticas como de otros órganos sistémicos, también fueron determinados como factores pronósticos negativos.

Leporrier et al¹⁷³ en 2006, valoran la invasión ganglionar del tumor primario y la presencia de otras metástasis extrahepáticas. La conclusión a la que llegan es que a pesar de la mejora en el tratamiento para las MH, la edad y el grado de la enfermedad (clasificación TNM y estadio de Dukes), siguen siendo factores limitadores para la resección quirúrgica.

De igual modo, no hemos podido evidenciar que el valor de los parámetro T y N de la Clasificación TNM del CCR, hayan tenido relación estadísticamente significativa al realizar las comparaciones *vs* tamaño de las MH >25 y 50 mm.; *vs* número de MH >3; *vs* margen de resección hepático >1, 2 y 10 mm.; y *vs* sincronidad de las MH con el diagnóstico del tumor primario, respectivamente.

Si hemos obtenido diferencias significativas al estudiar la relación entre la presencia de ganglios positivos en la cirugía del tumor colorrectal (N₁-N₂) y el grado de sincronidad con las MH (p=0.005). Este aspecto es interesante, porque en nuestra serie el 77% de los pacientes, presentaban N₁ o N₂, y si el tumor tenía metástasis ganglionares, también ha podido infiltrar vasos sanguíneos y dar metástasis a distancia.

En cuanto a la *localización del tumor colorrectal*, podríamos haber separado los tumores de colon en derechos e izquierdos (incluyendo sigma) porque embriológicamente son diferentes, pero dado el tamaño de nuestra muestra, finalmente hemos separado a los pacientes de colon (74%) y recto (26%), porque esta última localización, parece que tienen peor pronóstico en la bibliografía actual, en base a lo planteado por Figueras et al¹⁷⁵ en el año 2007. Hemos considerado como tumores rectales aquellos cuyo extremo distal esté localizado a menos de 12 centímetros del anillo anal por endoscopia, excepto que el tumor se encuentre por encima de la reflexión peritoneal en el acto quirúrgico^{14,15}.

En nuestra serie de pacientes, el tipo de localización del tumor primario (colon/recto), no fue un factor de mal pronóstico estadísticamente significativo, y no hemos podido demostrar su influencia ni sobre la supervivencia, ni sobre la supervivencia libre de enfermedad (recurrencia hepática o/y extrahepática), tal y como ocurre en numerosas series^{116, 123, 124, 202, 274, 344, 371-373}.

De igual modo, para Adam et al³⁵⁵ en 2004, la localización rectal del tumor primario, fue un factor de mal pronóstico, si bien guardamos similitud con la mayoría de sus conclusiones, al no encontrar relación entre un peor pronóstico de los pacientes y una clasificación TNM más avanzada.

No hemos podido demostrar que el tipo de localización del tumor primario (colon/recto), haya tenido relación estadísticamente significativa al realizar las comparaciones *vs* tamaño de las MH >25 y 50 mm.; *vs* número de MH >3; *vs* margen resección hepático >1, 2 y 10 mm.; *vs* sincronidad de las MH con el diagnóstico del tumor primario; y *vs* n° segmentos resecados ≥ 3 , respectivamente, a pesar de que el colon y el recto tienen una vascularización diferente.

El empleo de QT adyuvante (96%) tras la intervención del CCR y el resultado final de la misma (84,4% de los casos con respuesta completa o/y parcial), no han sido factores de mal pronóstico estadísticamente significativos en nuestra serie, y no hemos podido demostrar su influencia ni sobre la supervivencia, ni sobre la supervivencia libre de enfermedad (recurrencia hepática o/y extrahepática), tal y como ocurre en numerosas series^{116, 123, 124, 175, 202, 274, 344, 355, 371-373}.

V.3.3.- DATOS DE LAS METÁSTASIS HEPÁTICAS (*Sincronicidad, CEA al diagnóstico, Localización hepática*)

El compromiso metastásico más frecuente en el CCR, después de la invasión ganglionar, es el del hígado¹²⁵⁻¹²⁸. Centrándonos en las MHCCR, un 15-20% se presenta en el momento del diagnóstico del tumor primario o como hallazgo incidental de la cirugía (sincrónicas)¹²⁵⁻¹²⁸. Aunque en nuestro hospital se cumplen los criterios de screening para el CCR en la población, para nosotros la *sincronicidad* fue más elevada, 37%, porque como ya hemos comentado anteriormente, se diagnostican más CCR en fases avanzadas N₁ o N₂, correlacionándose este hecho con la presencia de metástasis hepáticas.

El resto de las metástasis aparecen en un 35-50% de los operados durante el seguimiento (metacrónicas)¹²⁵⁻¹²⁸. En nuestro caso obtuvimos un 63% de *MH metacrónicas*.

En los pacientes se planteó la reseccabilidad de las MH desde el principio excepto en los pacientes en los que se presentaba enfermedad sincrónica añadida, enfermedad hepática bilobar, etc.

El grado de sincronicidad de las MH con el diagnóstico del tumor primario, no fue un factor de mal pronóstico estadísticamente significativo para los pacientes de nuestra serie, y no hemos podido demostrar su influencia sobre la supervivencia, tal y como ocurre en numerosas series^{116, 122, 123, 124, 172, 202, 274, 289, 344-345, 354-355, 371-373}. No obstante, la sincronicidad de las MH con el diagnóstico del CCR, en nuestra serie, sí que se ha definido como un factor pronóstico negativo sobre la supervivencia libre de enfermedad (recurrencia hepática o/y extrahepática) (p=0.042).

El hecho de que no haya influido en la supervivencia y sí, sobre la supervivencia libre de enfermedad de nuestros pacientes, posiblemente esté en relación con el tamaño muestral de nuestra serie, por lo que en el futuro habrá que ampliar el número de pacientes para aclarar realmente, esta asociación.

Nuestros resultados están en consonancia, en este sentido, con los de Figueras et al¹⁷⁵ en 2007, para los que las metástasis hepáticas sincrónicas con el diagnóstico del tumor primario, fueron un factor pronóstico negativo en cuanto a supervivencia libre de enfermedad, pero hemos de tener en cuenta, que para ellos, también se comportó como un factor pronóstico en cuanto a supervivencia, por lo que en este último sentido, difieren de nuestros resultados.

Recordemos, que como se ha apuntado anteriormente, tampoco hemos podido hallar que el grado de sincronidad haya tenido relación estadísticamente significativa al realizar las comparaciones *vs* el tipo localización (colon/recto), ni *vs* la clasificación TNM, respectivamente.

Actualmente la evaluación preoperatoria para la RH debe incluir, exploración clínica, analítica hepática, determinación periódica del antígeno carcinoembrionario (CEA), radiografía de tórax en dos proyecciones, colonoscopia (para estar seguros de que el tumor primario está controlado, a no ser que en los últimos 6 meses ya se haya hecho una) y un método de estadificación del hígado¹²⁵. A efectos prácticos, en las MH, el nivel sérico de *CEA al diagnóstico*, se ha mostrado factor pronóstico significativo de supervivencia a largo plazo en las metástasis sometidas a resección¹³⁵.

Nuestros resultados discrepan de los de Pawlik et al³⁷² en 2005, que llega a resultados ya descritos por el grupo de Fong et al¹¹⁶ en 1999, y determinan que niveles de CEA>200 ng./ml., son un factor de mal pronóstico. Rees et al³⁷¹, posteriormente, baja la cota del CEA a >60 ng./ml.

Nosotros no hemos analizado los valores del marcador CA 19.9, y a tal respecto, no hemos podido aportar resultados como los de Adam et al³⁵⁵ en 2004, que identificaron un CA 19.9>100 UI/l., con un peor pronóstico de los enfermos.

En nuestra serie de pacientes, el valor del CEA al diagnóstico de las MH (>5 ng./ml.), no fue un factor de mal pronóstico estadísticamente significativo, y no hemos podido demostrar su influencia ni sobre la supervivencia, ni sobre la supervivencia libre de enfermedad (recurrencia hepática o/y extrahepática), tal y como ocurre en numerosas series^{123, 124, 175, 202, 274, 355, 373}.

De igual modo, no hemos podido demostrar que el valor del CEA al diagnóstico de las MH (>5/>20 ng./ml.), haya tenido relación estadísticamente significativa al realizar las comparaciones *vs* tamaño de las MH>25 y 50 mm.; *vs* número de MH>3; *vs* margen resección hepático > 1mm.; y *vs* n° segmentos resecaos ≥ 3 , respectivamente.

Debemos de tener en cuenta, que muchos autores han analizado la *localización de las MH* según su distribución unilateral y bilateral. Hubo afectación bilobar en el 44% de los pacientes. La localización bilobular es considerada de mal pronóstico por algunos autores^{116, 123, 124, 175, 197, 345}, pero no fue significativa para otras series, incluida la nuestra^{122, 314, 351, 356}. Para Leporrier et al¹⁷³ en 2006, sobre 358 pacientes, el 18.8% de pacientes tenían MH sincronas, mientras que 29.3% desarrollaron MH en 3 años. La supervivencia media después del diagnóstico de MH era 10.7 meses. Para ellos, la distribución bilateral de metástasis sigue siendo factor limitador para la resección quirúrgica y la QT adyuvante.

Como para nosotros, según Marín et al³⁴⁴ en 2008, no fueron factores de mal pronóstico la presentación sincrónica de las MH en términos globales de supervivencia, pero para ellos, tampoco lo fue en términos de supervivencia libre de enfermedad, y en este sentido, difieren de nuestros resultados. Tampoco consideraron factores de mal pronóstico la localización unilobular o bilobular de las MH, al igual que nosotros.

También hay una serie de factores intraoperatorios (técnica quirúrgica realizada, etc.) que pueden influir en la supervivencia¹⁶⁷, pero no han tenido significación estadística en nuestra serie ni tampoco para otros autores^{122, 345, 355}. Exceptuando el hecho de la realización de una hepatectomía mayor, ni para nosotros ni para Marín et al³⁴⁴, hubo factores intraoperatorios de mal pronóstico.

Al igual que para muchos autores, la QT neoadyuvante se aplica en nuestro centro para el tratamiento de aquellas lesiones irresecables de inicio^{126, 127, 163, 272, 308, 355, 359, 360, 365, 366}. En el periodo definido de nuestro estudio, se evaluó en el Comité de Tumores HBP de nuestro hospital, a 157 pacientes con MHCCR, de los que se consideró resecables al inicio a 64 pacientes (33.51%). En los que se aplicó QT neoadyuvante (127 pacientes, 66.49%), se consiguió rescatar para RH a otros 36 enfermos más (28.25%), para completar así el total de 100 pacientes de nuestra serie. Los 91 pacientes restantes, pasaron a QT paliativa por enfermedad hepática irresecable (n=65) o enfermedad diseminada (n=26).

En base a lo comentado por diferentes grupos^{126, 127, 163, 272, 308, 355, 359, 360, 365, 366}, con la QT neoadyuvante actual podemos conseguir una subestadificación de la enfermedad hepática y hacer resecables a un 10-30% de pacientes que inicialmente eran irresecables. Nosotros hemos obtenido un 28.25%, acercándonos a las cifras más optimistas en este sentido.

Para estos mismos autores^{126, 127, 163, 272, 308, 355, 359, 360, 365, 366}, del 10-30% de pacientes que inicialmente eran irresecables, la supervivencia se sitúa de un 22 al 40% a 5 años, tal y como ha sucedido en nuestros pacientes. La QT neoadyuvante nos ha permitido rescatar al 36% de los enfermos con RH de nuestra serie, presentando este grupo de pacientes una *Supervivencia actuarial tras la Hepatectomía 1-3-5 años*: 83%, 28%, 28% y una *Supervivencia libre enfermedad tras la primera Hepatectomía 1-3-5 años*: 72%, 13% y 4%, respectivamente.

En nuestra serie de pacientes, la irresecabilidad inicial de las MH, fue un factor de mal pronóstico estadísticamente significativo, y hemos podido demostrar su influencia sobre la supervivencia ($p=0.001$) y sobre la supervivencia libre de enfermedad (recurrencia hepática o/extrahepática) ($p=0.012$), a diferencia de lo aportado por otras series^{123, 124, 175, 202, 274, 355, 373}.

Comparando nuestros resultados con el resto de autores, la irresecabilidad inicial no ha sido un factor pronóstico de supervivencia para algunas series^{123, 172, 351, 352}, en cambio, para Figueras et al³⁶⁴, el haber recibido QT neoadyuvante (irresecabilidad inicial), fue un factor de mal pronóstico de supervivencia, al igual que para nosotros.

Ante la falta de estudios prospectivos y aleatorizados y siempre que las MH sean resecables e independientemente del número de lesiones, nuestro criterio es extirpar toda la enfermedad macroscópica para continuar con QT adyuvante, dado que se desconoce cuáles son los enfermos que responderán a este tratamiento (hay un 30-50% de no respondedores a QT actual).

Para Capussotti et al⁴⁴ en el año 2007, los pacientes con más de 3 MH, tenían una supervivencia significativamente peor (a 3 años, 15% vs 34.3%) y los pacientes con tumor primario T₄ (a 3 años, 16.7% vs a 60%). Llegaron a la conclusión de que los pacientes con MH sincrónicas con tumor primario de CCR T₄ y, sobre todo, con más de 3 MH, deberían recibir QT neoadyuvante antes de la RH. La supervivencia global fue similar en los grupos de sincrónicos y metacrónicos (a 5 años 30.8% vs a un 32%).

En esta línea, Jensen et al¹²⁹ describen que como forma de presentación se acepta que al momento del diagnóstico un 25% de estos pacientes tendrán compromiso hepático metastático (corresponden al estadio Dukes-Turnbull D o estadio IV TNM) y durante su evolución otro porcentaje elevado (50%) las presentarán, correspondiendo a casos Dukes B y principalmente Dukes C durante su seguimiento de 5 años, es decir, a estadio II y III de la clasificación TNM¹²⁹⁻¹³⁰. Nosotros no hemos realizado este análisis, pero nos parece un camino verdaderamente interesante, por lo que insistiremos y ahundaremos en ello en trabajos e investigaciones futuras.

V.3.4.- DATOS DE LA RESECCIÓN HEPÁTICA (*ECO intraoperatoria, Número de metástasis operatorias, Oclusión vascular, Unidades de transfusión de sangre, Número de segmentos resecados, Tipo de resección, Días desde la consulta de cirugía/ programación quirúrgica, CEA preoperatorio, Meses desde la colectomía/ diagnóstico de las MH (hepatectomía)*)

La elección de la técnica de resección tiene como objetivo conseguir un margen libre de tumor²⁶⁴, conservando la mayor cantidad de parénquima hepático y con las menores pérdidas hemáticas. La descripción de la segmentación hepática hizo posible el inicio de RH cada vez más regladas, hasta llegar a la práctica de un gran número de hepatectomías para la solución de problemas cada vez más complejos. En el año 2000, el Comité Científico de la Asociación Internacional Hepato-Bilio-Pancreática (IHPBA)²⁶⁷, aprobó unánimemente una nueva terminología, elaborada por un grupo de expertos mundiales, para poner fin a la confusión entre los términos franceses y anglosajones, tanto referentes a la anatomía como a los tipos de RH. Esta nueva clasificación se conoce como “Clasificación de Brisbane”²⁶⁵.

La aplicación de la ecografía a la correlación anatómica hepática por parte de los cirujanos japoneses, ha supuesto un importante y definitivo paso para la planificación de RH de todo tipo.

En la mayoría de nuestros pacientes se utilizó la ECOI (98%), porque desde nuestro punto de vista es una de las exploraciones intraoperatorias más rentables, dada su sensibilidad a la hora de localizar con exactitud las metástasis intrahepáticas. En todos los casos, tras la exploración de la cavidad abdominal procedimos a palpación y ecografía intraoperatoria (ECOI) del hígado.

Según nuestra serie, la ECOI es una técnica muy dependiente del explorador, y es la que por sí sola, tiene más rendimiento diagnóstico, superior a la ecografía convencional, la TC helicoidal y la palpación^{70, 285}. Además de la detección de nuevas lesiones, su valor fundamental es servir de guía anatómica para la resección y conseguir un adecuado margen quirúrgico⁷⁰.

Por tanto, para nosotros y de acuerdo con el resto de autores, hoy en día se considera un estándar de calidad en la cirugía hepática imprescindible para conseguir un adecuado margen de resección, factor que según muchos autores, condiciona el pronóstico de manera más determinante^{70, 285, 287, 289}.

Debemos recordar que actualmente, según el Dr. Kunstlinger (en el V *European University Diploma Hepatic-Pancreatic and Biliary (HPB) Cancers: Oncosurgical Strategies*, 2008-2009, impartido en el Centro Hepatobiliar del Hospital Paul Brousse, Villejuif, Francia) en su charla titulada “*Liver Metastases of Colorectal Cancer. In Practice: What Check Up For An Optimal Imaging?*”, se puede emplear con contraste pre y postoperatoriamente (CEUS, contrast enhanced ultrasound) e intraoperatoriamente (IOCEUS, intraoperative contrast enhanced ultrasound).

Las pérdidas hemáticas están relacionadas directamente con la morbilidad y la mortalidad postoperatorias, por lo que es necesario minimizarlas utilizando técnicas específicas como mantener la presión venosa central por debajo de 5 cm. de H₂O durante la sección del parénquima, *exclusión vascular hepática* (maniobra de Pringle²⁷⁵ o exclusión vascular total sin clampaje de la cava) y utilizar técnicas de autotransfusión. Es deseable, y así lo hemos hecho en nuestras RH, aunque no imprescindible, disponer de bisturí ultrasónico, armónico o de radiofrecuencia, coagulador de argón y de adhesivos de fibrina o similares²⁶⁵.

En las RH con abordaje por laparotomía, se realizó la sección parenquimatosa con Cavitron Cusa Excel^{®348, 349, 350} y bisturí de argón Tissuelink^{®348, 349, 350}. De los 93 pacientes en los que se realizó algún tipo de clampaje con oclusión vascular, se realizó la maniobra de Pringle en 50 pacientes con clampaje selectivo en 43 pacientes.

Para nosotros, la hemorragia intraoperatoria es quizá el factor pronóstico primordial en la cirugía de RH. La aplicación de los métodos de oclusión vascular, con el objetivo de minimizar la pérdida de sangre mientras se lleva a cabo la resección, ha supuesto un gran avance. La oclusión del pedículo hepático (Maniobra de Pringle)²⁷⁵⁻²⁸¹, se realiza tomando en bloque la totalidad de la tríada del pedículo hepático mediante un clamp vascular o mediante un torniquete ajustable. La principal ventaja de la oclusión selectiva hiliar y suprahiliar es que el control vascular puede ser indefinido en el tiempo, puesto que habitualmente se va a extirpar la porción de tejido hepático controlada. Además la disminución del retorno venoso y la congestión en el territorio esplácnico es menor que con la maniobra de Pringle²⁷⁵.

Se transfundió al 65% de los pacientes. Fue necesario transfundir, con una media de 1.5 ± 1.5 (0-8) *concentrados de hematíes*. En ningún caso de resecciones mayores con control vascular hemihepático se empleó oclusión vascular del hígado residual, con el fin de minimizar el riesgo de insuficiencia hepática postoperatoria.

Las Unidades de transfusión de sangre (CCHH), no fueron un factor de mal pronóstico estadísticamente significativo, y no hemos podido demostrar su influencia ni sobre la supervivencia, ni sobre la supervivencia libre de enfermedad (recurrencia hepática o/y extrahepática), tal y como ocurre en numerosas series^{116, 123, 124, 202, 274, 344, 355, 371-373}.

Coincidimos con el grupo de Taylor et al¹⁹⁷, que concluyeron que no había diferencias significativas en la supervivencia de los pacientes de su serie, basada en la existencia de lesiones sincrónicas, lesiones metacrónicas, ni en cuanto a la presencia o no de transfusión de sangre durante el acto operatorio.

Sin embargo, nuestros resultados no reflejan las conclusiones a las que llegaron otros autores como Figueras et al¹⁷⁵ en 2007, para los que la necesidad de trasfudir >1 CCHH, fue un factor de mal pronóstico. En esta misma línea, Kooby et al³⁷⁴ en 2003, obtuvieron resultados muy significativos al analizar la diferencia entre la mayor supervivencia de los pacientes no trasfundidos respecto del grupo trasfundido, todo ello sobre 1261 pacientes.

Se realizaron 127 RH; en 100 pacientes, 1 RH; en 22 pacientes con recidiva hepática, 22 rehepatectomías; de éstos, 4 pacientes experimentaron segundas rehepatectomías y a un paciente se le realizó hasta una tercera rehepatectomía. En ningún paciente se realizó la RH por laparoscopia. Se han realizado más RH mayores^{349, 350}, con *número de segmentos* 3 ± 1 (1-6). En 22 casos se agregó RF intraoperatoria para completar la resección R₀.

El haber realizado una hepatectomía mayor (más de 2 segmentos hepáticos), fue un factor de mal pronóstico estadísticamente significativo, y hemos podido demostrar su influencia sobre la supervivencia ($p=0.040$), pero no sobre la supervivencia libre de enfermedad (recurrencia hepática o/y extrahepática), tal y como ocurre en numerosas series^{116, 123, 124, 175, 202, 274, 344, 355, 371-373}.

En la mayoría de los casos se realizó, siempre que fue posible, un *tipo de Resección Hepática* anatómica (89%) y respecto a los rehepatectomizados y los fallecidos, en la mayoría de ellos, se siguió el mismo planteamiento quirúrgico, luego la resección no ha estado en relación con la recidiva hepática/extrahepática.

El haber realizado una resección tanto anatómica como no anatómica, no fue un factor de mal pronóstico estadísticamente significativo, y no hemos podido demostrar su influencia ni sobre la supervivencia, ni sobre la supervivencia libre de enfermedad (recurrencia hepática o/y extrahepática), tal y como ocurre en numerosas series^{116, 123, 124, 175, 202, 274, 344, 355, 371-373}.

Está constatado²⁷⁰, que las RH no anatómicas tienen un mayor número de márgenes positivos que las anatómicas (en nusetar serie, 15% *vs* 4%). Las resecciones atípicas o limitadas son apropiadas en lesiones menores de 3 cm., superficiales o palpables, y situadas en los segmentos más accesibles (II, III, IV, V y VI); y son especialmente útiles cuando hay que realizar varias resecciones^{132, 271}, o combinar una hepatectomía de un lado con una o varias resecciones contralaterales. Si no se dispone de ECOI, no se debe utilizar esta técnica en lesiones profundas, pues el margen posterior no puede garantizarse sin guía ecográfica^{70, 264, 272, 273}.

En este sentido, nuestra impresión es que las resecciones mayores (hepatectomías derechas o izquierdas y las hepatectomías derechas ampliadas), las hemos reservado únicamente, cuando por el tamaño del tumor o por su cercanía a ramas portales o suprahepáticas, no era posible realizar una segmentectomía. Según nuestro planteamiento y de acuerdo con el que defienden otros autores^{264, 274}, una resección mayor no asegura un mejor resultado y aumenta considerablemente la morbimortalidad, ya que, volvemos a reiterar que lo más importante es el margen de resección.

Nosotros, de acuerdo con la mayoría de los autores^{114, 360, 361}, consideramos que las lesiones no palpables, profundas o próximas a los grandes vasos deberían ser tratadas con mayor radicabilidad mediante resección segmentaria o hepatectomía reglada y, en el caso de lesiones superficiales múltiples o cuando haya dudas de la reserva hepática, son aconsejables las resecciones limitadas primando el margen sobre la técnica elegida.

Hemos programado correctamente con una media de 19 ± 6 (8-40) *días en lista de espera*, lo que indica un adecuado manejo de este tipo de pacientes oncológicos, priorizándolos en la lista de espera y realizando una buena gestión (en el seno del Comité de Tumores) dentro de los límites sugeridos por los estándares más exigentes de calidad de salud fijados por la OMS.

La concentración de CEA preoperatoria >5 , >50 , >100 ó > 200 ng./ml., fue un factor de mal pronóstico en numerosas series^{116, 122, 123, 177, 289, 345, 368}.

Algunos autores^{203, 369, 370} determinan el CEA en el postoperatorio inmediato para valorar la eficacia del tratamiento quirúrgico y lo relacionan con la recidiva y la supervivencia. Nosotros no lo hemos realizado, pero nos parece un planteamiento interesante a tener en cuenta en estudios futuros que llevaremos a cabo con una muestra más amplia de pacientes.

De igual modo, no hemos podido demostrar que el valor del CEA preoperatorio de la RH (>5 / >20 ng./ml.), haya tenido relación estadísticamente significativa al realizar las comparaciones *vs* número de MH >3 ; *vs* margen resección hepático $>1, 2, 10$ mm.; y *vs* n° segmentos resecados ≥ 3 , respectivamente. No obstante, sí que hemos encontrado relación entre el valor del CEA preoperatorio de la RH (>5 ng./ml.) y entre tamaño de las MH >25 y 50 mm., respectivamente ($p=0.05$; $p=0.034$), lo cual expresa, que el CEA está relacionado directamente con la carga tumoral del paciente.

A diferencia también, de lo que arrojan nuestros resultados, para Duffy et al³²⁸ en 2003, la medida preoperatoria del CEA es importante, pues ésta, puede dar una información pronóstica independiente y ayudar al planteamiento postoperatorio de los pacientes que se encuentran en los estadios II y III de la clasificación de Dukes.

Según Marín et al³⁴⁴ en 2008, no fueron factores de mal pronóstico el tiempo de presentación de las metástasis (TPMH), las cifras preoperatorias de CEA elevadas, la presencia de enfermedad extrahepática, el margen de resección invadido, el grado de diferenciación celular de las metástasis, el tipo de resección (mayor o menor), la transfusión intraoperatoria, ni el tiempo quirúrgico.

Hohenberger et al³⁷⁰ analizaron el CEA preoperatorio y el postoperatorio en 166 pacientes intervenidos de MHCCR; las cifras preoperatorias no fueron estadísticamente significativas, al igual que para nosotros, mientras que las elevadas cifras postoperatorias del CEA, fueron el factor predictivo negativo de mayor influencia en cuanto a la supervivencia, entrando en este punto, en realción a lo concluido por otros autores como Marín et al³⁴⁴, etc.

El TPMH desde la colectomía al diagnóstico MH (hepatectomía), no hemos podido demostrar su influencia sobre la supervivencia global de nuestros enfermos, tal y como ocurre en numerosas series^{124, 202, 274, 344, 355, 371-373}. No obstante, sí que se ha demostrado una relación significativa entre una menor supervivencia libre de enfermedad (recurrencia hepática o/y extrahepática) y un TPMH ≤ 24 meses ($p=0.001$), a diferencia de lo aportado por las mismas series^{124, 202, 274, 355, 371-373}.

Para diferentes autores, tales como Marín et al³⁴⁴, la presencia de MH sincrónicas^{116, 122, 123, 124, 172, 202, 274, 289, 345, 354-355, 371-373} o un intervalo corto entre la cirugía del tumor primario y la aparición de las MH (TPMH), de menos de 12 meses^{122, 123, 172, 289, 353}, de menos de 24 meses¹⁷² o menos de 30 meses³⁴⁵ se considera factor de mal pronóstico, sin embargo, para nosotros, sólomente en cuanto a supervivencia libre de enfermedad.

En contraposición a nuestros resultados, para Nordlinger et al¹²³ en 1996, un intervalo libre de enfermedad o disease free survival (DFS) ≤ 2 años, se correlacionó con una menor supervivencia. De igual modo, para otra serie de autores, como Fong et al¹¹⁶ en 1999 y Figueras et al¹⁷⁵ en 2007, un intervalo libre (DFS) < 1 año, fue un factor de mal pronóstico independiente.

Son interesantes los resultados de Matsuda et al¹⁷⁸, en 2007, que estudiaron a 61 pacientes y la recurrencia después de la hepatectomía se observó en 41 pacientes (67.2%), superior a nuestro 35%. Sin embargo y también a diferencia de nosotros, observaron que aquellos que presentaban un intervalo libre de enfermedad mayor (DFI o SLE o ILE) y que presentaban ganglios linfáticos locorreionales negativos en su primera hepatectomía, presentaban mayor supervivencia tras la rehepatectomía.

V.3.5.- DATOS DEL SEGUIMIENTO POSTOPERATORIO (*Estancia media, Morbimortalidad postoperatorias, Reintervención, Meses desde la hepatectomía/diagnóstico de las MH (recidiva hepática), Rehепatectomía, Supervivencia libre de enfermedad en consulta (recurrencia hepática o/y extrahepática), Supervivencia, Exitus*)

El cáncer de colon, cuando se presenta como enfermedad localizada en el intestino, tiene una elevada tasa de curación (50%) con el tratamiento quirúrgico radical. La recurrencia de la enfermedad después de la cirugía de resección radical constituye el problema más grave, siendo en la mayoría de los pacientes la causa de la muerte. El seguimiento tiene dos vertientes, la del tumor primario y la de las metástasis^{188, 203, 228}. La detección de la recidiva hepática y su tratamiento con una nueva resección, puede conseguir una supervivencia a los 5 años del 15-30%³²⁴. El índice de pacientes con recidiva hepática que pueden ser nuevamente resecados varía entre el 20 y 45%, por lo tanto, el seguimiento es fundamental para conseguir buenos resultados a largo plazo^{153, 325}.

En la actualidad, está universalmente aceptado que la vigilancia sistemática de los enfermos con cáncer de colon y recto esporádico no metastásico después de una intervención con finalidad radical favorece la detección precoz de la recidiva neoplásica y de lesiones metacrónicas en un estadio inicial susceptible de tratamiento aumentando su supervivencia¹⁰⁶⁻¹⁰⁹. Sin embargo, se desconoce cuál es la estrategia de seguimiento más adecuada, tanto en relación con las exploraciones que ésta ha de incluir como con la periodicidad de las mismas^{60, 110}.

En estos pacientes, el grupo de expertos de la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO), considera que existe evidencia suficiente para recomendar la monitorización de los niveles séricos del CEA cada 2-3 meses durante un periodo de 2 o más años después de la intervención, así como la realización de una colonoscopia durante el primer año y después cada 3-5 años para detectar lesiones metacrónicas. Por otro lado, pese a que no hay datos suficientes para recomendarla, en nuestro hospital, se define como opción de consenso la realización de controles clínicos (anamnesis y exploración física) y pruebas de imagen abdominal cada 3-6 meses durante los 3 primeros años, y cada año hasta los 5 años¹³.

Para Marín et al³⁴⁴ en 2008 el seguimiento se basa en la determinación del CEA y en la información aportada por las diferentes pruebas de imagen^{153, 325, 326}. La media de presentación de la recidiva está en 17 meses y el 85% de ellas están incluidas en el periodo de 2 años tras la primera resección³²⁷.

A diferencia de nosotros, Marín et al³⁴⁴ en 2008, realizaron el seguimiento de todos los pacientes al mes, a los 3 meses y a partir del primer año cada 6 meses, con un protocolo prospectivo. Se determinaron, en todos los casos, las concentraciones de CEA preoperatorias el día previo a la cirugía, así como las postoperatorias al mes y a los 3 meses de la intervención, al igual que Hohenberger et al³²². La supervivencia a 5 años en pacientes con CEA preoperatorio elevado que normalizaron sus cifras al mes postoperatorio fue significativamente mayor (60.2%) que la de los pacientes que mantuvieron cifras de CEA elevadas (32.7%) a 1 y 3 meses. En estos casos, la búsqueda de enfermedad residual (lesiones <1 cm. que podrían pasar inadvertidas), la posibilidad de reintervenciones o de una QT más agresiva son factores que se debe tener presentes en el seguimiento.

En esta misma línea, a diferencia también de nosotros, con el objetivo de evaluar el valor pronóstico de la concentración postoperatoria del antígeno carcinoembrionario (CEA), Gervaz et al²⁰³ en el año 2000, realizan un estudio, esta vez retrospectivo, con 49 pacientes. Las concentraciones postoperatorias de CEA ≥ 4 ng./ml., fueron asociadas a menor supervivencia de los pacientes. Concluyeron que el nivel del CEA postoperatorio es más fiable, en cuanto a factor pronóstico, que la determinación de los márgenes de resección.

La estancia media hospitalaria fue de 12 ± 6 (5-37) días, lo que indica una buena gestión según los indicadores hospitalarios.

En lo que respecta a la estancia media postoperatoria, en nuestra serie de pacientes, no hemos podido demostrar que haya sido un factor de mal pronóstico estadísticamente significativo, y no hemos podido demostrar su influencia ni sobre la supervivencia, ni sobre la supervivencia libre de enfermedad (recurrencia hepática o/y extrahepática), tal y como ocurre en numerosas series^{116, 123, 124, 175, 202, 274, 344, 355, 371-373}.

De igual modo, no hemos podido demostrar que la estancia media, haya tenido relación estadísticamente significativa al realizar la comparación *vs* número de CCHH trasfundidos, pero sí influyó el realizar una hepatectomía mayor (≥ 3 segmentos) en la prolongación de la estancia media del enfermo tras la cirugía ($p=0.004$).

En cuanto a la *morbilidad* y *mortalidad* postoperatorias, hemos considerado complicaciones postoperatorias a aquellas acontecidas durante el ingreso de la primera hepatectomía. Para evitar escalas subjetivas de morbilidad y eludir la falta de consenso en este aspecto, hemos empleado las complicaciones postoperatorias definidas por la *Clasificación de Clavien y Dindo* en 1992, revisadas y ampliadas en 2004 y 2009³⁷⁵. Esta clasificación se basa en el tipo de tratamiento necesario para corregir la/s complicación/es postoperatoria/s.

Ajustándonos a esta clasificación, hemos considerado como complicaciones “mayores” (grados III y IV de la *Clasificación de Clavien y Dindo*³⁷⁵), al sangrado postoperatorio, fístula biliar y absceso intraabdominal; y como complicaciones “menores” (grados I y II de la *Clasificación de Clavien y Dindo*³⁷⁵), al síndrome febril (incluida FOD), infección de herida quirúrgica, neumonía nosocomial e íleo postoperatorio³⁷⁵.

De la totalidad de los pacientes, el 27% presentaron alguna complicación postoperatoria “menor” o grados I y II de la *Clasificación de Clavien y Dindo*³⁷⁵ y, tan sólo, el 13% del total de los enfermos, presentaron complicaciones “mayores” o grados III y IV de la *Clasificación de Clavien y Dindo*³⁷⁵ (fue necesario reintervenir por sangrado a 4 pacientes en el postoperatorio inmediato).

No obstante, hemos de destacar que nuestra tasa de mortalidad (grado V de la *Clasificación de Clavien y Dindo*³⁷⁵) a los 30 días ha sido nula.

Para Belev et al¹⁸⁰ en 2007, que estudiaron a 29 pacientes con 44 RH, la tasa de morbilidad fue de 15.9%, inferior a la nuestra (fugas biliares, absceso hepático e infección de herida). La tasa de mortalidad fue del 2.2%, a diferencia de nosotros. Por tanto podemos apuntar en este sentido y coincidiendo con ellos, que el enfoque con un mayor índice de resecabilidad, no tiene ninguna influencia ni en la morbilidad ni en la mortalidad.

En lo que respecta a la morbilidad postoperatoria, en nuestra serie de pacientes, ha sido un factor de mal pronóstico estadísticamente significativo, y hemos podido demostrar su influencia sobre la supervivencia ($p=0.006$), y sobre la supervivencia libre de enfermedad (recurrencia hepática o/y extrahepática) ($p=0.030$), tal y como ocurre en numerosas series^{116, 123, 124, 175, 202, 274, 344, 355, 371-373}.

No obstante, aunque la morbilidad se haya identificado como factor de mal pronóstico significativo, hemos de tener en cuenta que ha sido en base a la agrupación de todos los grados de gravedad de complicaciones postoperatorias definidos por la *Clasificación de Clavien y Dindo*³⁷⁵, por lo que este resultado debe ser tomado con mucha cautela.

Peores resultados arrojan, sin embargo, series como las de Marín et al³⁴⁴, 3 pacientes fallecieron en el postoperatorio inmediato (1.4%); la serie de pacientes de Cummings et al¹⁷⁴ en el año 2007, tuvo una tasa de mortalidad a los 30 días del 4.3% y para la serie de Jonas et al¹⁷⁶ en 2007, las tasas de mortalidad fueron del 1.5% y 2.2%, a los 30 y 60 días del postoperatorio respectivamente. Artigas et al¹⁸⁴ en 2007, comentaban una media de 2.7 unidades de sangre transfundidas por paciente, una morbilidad postoperatoria del 31.2% y una mortalidad del 2.2%. Seifert et al¹⁹⁵ en el año 2000, realizaron un análisis retrospectivo de 120 pacientes y describieron una morbilidad y mortalidad perioperatoria del 28.3% y 5.8%, respectivamente. Taylor et al¹⁹⁷, estudiaron a 123 pacientes y observaron que las complicaciones postoperatorias aparecieron en el 28% de pacientes, pero no había muertes perioperatorias.

Para Andújar et al¹⁷⁷, también en 2007, la transfusión de sangre no fue necesaria en el 80% de los pacientes. La estancia media postoperatoria fue de 6 días. La mortalidad postoperatoria fue nula y la morbilidad fue del 19%, resultados coincidentes con los nuestros, pero sin embargo, ellos concluyen que la morbilidad se asoció con el número de segmentos resecaos y la necesidad de transfusión de sangre.

Sin embargo, según nuestros resultados, no hemos podido demostrar que la morbilidad postoperatoria, haya tenido relación estadísticamente significativa al realizar las comparaciones *vs* n° segmentos resecaos ≥ 3 , ni *vs* > 2 CCHH trasfundidos. No obstante, la morbilidad influyó en la prolongación de la estancia media de nuestros pacientes ($p=0.001$).

Nosotros, hemos remitido a todos los pacientes al mes de la cirugía, al Servicio de Oncología para posterior tratamiento con QT adyuvante y todos los que han fallecido han sido por causas relacionadas con su cáncer (progresión de su enfermedad hepática o/y enfermedad extrahepática), por lo que el haber fallecido por otras causas no se contempló en el estudio.

Sin embargo, nosotros no hemos analizado el valor del CEA en el postoperatorio, por lo que nuestros resultados no son comparables a series como las de Ueno et al³⁶⁹, que en un estudio retrospectivo sobre 68 pacientes intervenidos de MHCCR, analizaron el CEA postoperatorio a 1 y 3 meses de la cirugía y hallaron que las cifras postoperatorias de CEA elevadas se relacionaron con una mayor recidiva de la enfermedad. Koga et al³²⁹ en 1999, examinando a 334 pacientes, intentaron medir el tiempo que CEA doblaba su valor midiendo en el suero CEA en dos momentos predeterminados, cosa que no nos hemos planteado igualmente. Para Kato²⁰¹ en un estudio multicéntrico en 2003, las cifras de CEA pre y postoperatorias actuaban como factor pronóstico negativo sobre la supervivencia en los pacientes.

En la actualidad, no existe ninguna pauta de seguimiento contrastada que permita hacer recomendaciones basadas en criterios científicos para la detección precoz de *recidiva tumoral* (hepática o/y extrahepática), aunque se recomienda una TC helicoidal y un nivel de CEA cada 6 meses, aunque ultimamente se ha planteado el uso del PET en el seguimiento pero con porcentajes no despreciables de falsos negativos^{150, 151}.

Según nuestros resultados creemos, de acuerdo con lo comentado por el grupo de Duffy et al³²⁸ en 2003, que es muy complicado proporcionar pautas de seguimiento basadas en el uso clínico rutinario de un marcador tumoral único porque tanto la carencia de sensibilidad como de especificidad imposibilitan el uso de cualquier marcador disponible en el suero de manera aislada, ya sea el CEA, CA 19-9, CA 242, CA 72-4, etc.

Tanto en el análisis univariante como en el multivariante, la resectomía, ha sido factor pronóstico estadísticamente significativo en nuestra serie, y hemos podido demostrar su influencia sobre la supervivencia ($p=0.001$), y sobre la supervivencia libre de enfermedad ($p=0.001$), al igual que ocurre en otras series^{116, 123, 124, 175, 202, 274, 344, 355, 371-373}.

En términos de recidiva hepática, para Nordlinger et al¹²³ en 1996, fueron factores predisponentes de mal pronóstico para la misma, la edad ≤ 60 años, invasión de serosa por el tumor colorrectal, presencia de ganglios positivos en la cirugía del tumor colorrectal, intervalo libre (DFS) ≤ 2 años, tamaño de las MH ≥ 5 cm., >1 MH, márgenes positivos < 1 cm.

Para Fong et al¹¹⁶ en 1999, márgenes positivos <1 cm., presencia de enfermedad extrahepática, >1 MH, CEA >200 ng./ml., intervalo libre (DFS) <1 año, tamaño de las MH ≥5 cm., presencia de ganglios positivos en la cirugía del tumor colorrectal. Para Figueras et al¹²⁴ en 2001, ≥4 MH, CEA preoperatorio >5 ng./ml., márgenes positivos <1 cm., recibir QT adyuvante tras la hepatectomía (este dato se considera más criterio oncológico que verdaderamente dependiente de las metástasis hepáticas).

Aunque para nosotros hubo factores de mal pronóstico en cuanto a su influencia sobre la supervivencia libre de enfermedad ya comentados como, sincronidad, reseccabilidad inicial de las MH y necesidad de QT neoadyuvante, para Adam et al³⁵⁵ en 2004, fueron factores predisponentes de mal pronóstico para desarrollar recidiva hepática, la localización rectal del tumor primario, ≥3 MH, diámetro tumoral ≥10 cm., CA 19.9 >100 UI/l. Para Rees et al³⁷¹ en 2008, presencia de ganglios positivos en la cirugía del tumor colorrectal, CEA >60 ng./ml., diámetro tumoral ≥10 cm., márgenes positivos <1 cm. Para Figueras et al¹⁷⁵ en 2007, ≥4 MH, diámetro tumoral ≥10 cm., enfermedad bilobar, presencia de enfermedad extrahepática, márgenes positivos <1 cm., intervalo libre (DFS) <1 año, metástasis hepáticas sincrónicas con el diagnóstico del tumor primario, necesidad de trasfundir >1 CCHH, localización rectal del tumor primario.

Otros autores que se desmarcan de nuestros resultados son, Elias et al²⁷⁴ en 1998, que determinan márgenes positivos ≥3mm., como factores de mal pronóstico para desarrollar recidiva hepática. Para Kokudo-Makuuchi et al²⁰² en 2002, márgenes positivos <2mm. Pawlik et al³⁷² en 2005, >3 MH, márgenes positivos <1mm., tamaño de las MH ≥5 cm., CEA >200 ng./ml. Para Are et al³⁷³ en 2007, márgenes positivos <1 cm.

Dentro de los factores dependientes de la afectación extrahepática, la recidiva sistémica extrahepática, ha sido factores de mal pronóstico estadísticamente significativos, y hemos podido demostrar su influencia sobre la supervivencia (p=0.001), y sobre la supervivencia libre de enfermedad (recurrencia hepática o/y extrahepática) (p=0.001), a diferencia de lo que ocurre en numerosas series^{123, 124, 202, 274, 344, 355, 371-373}.

Sin embargo, su concomitancia con las MH, no han sido factores de mal pronóstico estadísticamente significativos, y no hemos podido demostrar su influencia ni sobre la supervivencia, ni sobre la supervivencia libre de enfermedad (recurrencia hepática o/y extrahepática), tal y como ocurre en esas mismas series^{123, 124, 202, 274, 344, 355, 371-373}.

No obstante, como hemos podido comprobar anteriormente, autores como Fong et al¹¹⁶ y Figueras et al¹⁷⁵, definen claramente a la presencia de enfermedad extrahepática como un claro factor de mal pronóstico en términos de recidiva hepática. La enfermedad extrahepática resecable detectada preoperatoriamente, que Fong et al¹¹⁶ contraindican per se para la cirugía, para nosotros y otros autores^{344, 357, 358}, no contraindica la cirugía siempre que toda la enfermedad pueda ser R₀ una vez resecada.

El TPMH desde la hepatectomía al diagnóstico MH (recidiva hepática) respectivamente, no ha sido factor de mal pronóstico estadísticamente significativos en nuestra serie, y no hemos podido demostrar su influencia ni sobre la supervivencia, ni sobre la supervivencia libre de enfermedad (recurrencia hepática o/y extrahepática), tal y como ocurre en numerosas series^{116, 123, 124, 175, 202, 274, 344, 355, 371-373}.

Según Marín et al³⁴⁴ en 2008, no fueron factores de mal pronóstico la presencia de morbilidad, el haberse aplicado o no QT adyuvante a la primera hepatectomía, la presencia de enfermedad extrahepática, ni la realización de nuevas rehepatectomías, a diferencia de nosotros.

En nuestra serie hemos realizado las curvas de supervivencia o de Kaplan-Meier para analizar la *Supervivencia actuarial tras la colectomía 1-3-5 años*: 99-69-39%; la *Supervivencia actuarial tras la Hepatectomía 1-3-5 años*: 92-48-30% y la *Supervivencia libre enfermedad tras la primera Hepatectomía 1-3-5 años*: 85-42-24%, respectivamente.

Son resultados algo inferiores a los de la serie de Marín et al³⁴⁴, en los que si bien al año obtuvimos mejor resultados (92% vs 89.9%), a los 3 y 5 años, tuvieron el 66.9 y el 53.8% de supervivencia, respectivamente; con la supervivencia libre de enfermedad, obtuvimos mejores resultados al año, a los 3 años y a 5 años (63%, 32% y 23%). Figueras et al¹⁷⁵ en el año 2007, sobre un total de 501 pacientes, presenta buenos resultados, obteniendo tasas de supervivencia global a 1, 3, 5 y 10 años del 88, 67, 45 y 36%, respectivamente.

Tenemos resultados inferiores que Tanaka et al¹⁸⁵, que determinaron en 2004 sobre 144 pacientes, las tasas de supervivencia y de recurrencia a 5 años, que fueron del 49.8% y del 50.8% respectivamente. Para Shah et al¹⁸² en 2007, sobre 841 pacientes en 43 centros, la supervivencia a 1, 3 y 5 años después de la RH fue de 88%, 59% y 43%, respectivamente, pero hay que tener en cuenta que tenemos pocos pacientes en nuestra serie comparada con la suya, y que la mortalidad perioperatoria que obtuvieron fue del 3%.

Para Andújar et al¹⁷⁷, también en 2007, las tasas de supervivencia a 1, 3 y 5 años, fueron también, algo superiores a las nuestras (96%, 69% y 52%, respectivamente), mientras que las de supervivencia libre de enfermedad fueron inferiores a las nuestras al año y a los 3 años (58% y 32%), si bien a los 5 años el resultado es igual que el nuestro (24%).

En esta misma línea, Nagashima et al¹⁸⁹ en 1999, estudian las características clinicopatológicas de 63 pacientes de manera retrospectiva, y los porcentajes de supervivencia a 1, 3, y 5 años después de la realización de una hepatectomía fueron parecidos a los nuestros, 87.8%, 55.2% y 47.3%, respectivamente. Mutsaerts et al¹⁸⁶ en 2005, sobre 102 pacientes ofrecen una supervivencia estimada a los 2 años muy similar a la nuestra, del 71% (nosotros 69%), y a los 5 años, del 29%.

Otros autores que aportan cifras bastante parecidas a las nuestra fueron, entre otros, Zakaria et al¹⁸³ en 2007, que sobre 662 pacientes, la supervivencia a 5 años fue del 37%, sin embargo, la probabilidad de estar libre de enfermedad fue del 35% a los 5 años, algo mejor que la nuestra. Para Ambiru et al²⁰⁴ en 1999, sobre 168 pacientes, la supervivencia total fue del 42% a los 3 años y del 26% a los 5 años, pero tuvieron un 3.5% de índice de mortalidad quirúrgica. Para Seifert et al¹⁹⁵ en el año 2000, la supervivencia total media era 30 meses con un índice de supervivencia de 5 años del 31% y para Taylor et al¹⁹⁷ en 1997, sobre 123 pacientes, la supervivencia total a los 5 años era del 34%.

De igual modo, Jonas et al¹⁷⁶ en 2007, revisaron de forma retrospectiva los resultados de 660 pacientes después de 685 RH obteniendo una tasa de supervivencia a los 3 y 5 años del 50% y del 37%, respectivamente. Sin embargo, a diferencia de los resultados obtenidos en nuestros pacientes, en un análisis multivariante, la radicabilidad quirúrgica, la afectación ganglionar de la cadena hepatoduodenal, el número de MH y el período de tiempo que se tardaba en realizar la resección, fueron factores pronósticos independientes. Ahmad et al¹⁷⁹ en el año 2007, realizaron un análisis retrospectivo de 274 RH en 64 pacientes. La tasa de supervivencia general después de la hepatectomía a 60 meses fue del 53% y a los 90 meses del 25%, respectivamente. A de nuestro estudio, no consiguieron identificar factores de riesgo en el análisis multivariante.

Tomlinson et al¹⁸¹ en 2007, realizaron otra revisión retrospectiva de 612 pacientes. Según los resultados obtenidos, los pacientes que sobreviven 10 años, parecen estar libres de enfermedad, mientras que aproximadamente un tercio de los vivos a 5 años de supervivencia, fallecen por cáncer. En pacientes bien seleccionados, hay al menos un 15% de curación total para este tipo de enfermedad. Según ellos, la presencia de factores de mal pronóstico no excluye la posibilidad de supervivencia a largo plazo y de curar.

Para Artigas et al¹⁸⁴ en 2007, la tasa global de supervivencia a los 5 años fue del 43.2%, sin embargo, a diferencia de los resultados obtenidos en nuestros pacientes, varían en función de si los pacientes tenían más o menos de 4 MH (43 y 50 meses, respectivamente), en función del tamaño tumoral (más o menos de 5 cm.), 60 y 50.6 meses, respectivamente y de si el sitio era monolobar o bilobar (60 y 43 meses, respectivamente). En 16 pacientes, la recurrencia de MH, les llevó a realizar 22 rehepatectomías, teniendo en general, una supervivencia a 5 años del 36.7% después de la primera rehepatectomía pero fue de 36 y 12 meses respectivamente, después de un segunda o tercera respectivamente.

V.3.6.- DATOS HISTOLÓGICOS DE LA ENFERMEDAD HEPÁTICA

(Necrosis tumoral, Presencia de esteatosis en parénquima no neoplásico, Mínimo margen de resección tumoral, Presencia de pseudocápsula, Presencia de micrometástasis en parénquima adyacente, Máximo tamaño de las metástasis, Características del margen tumoral, Número de metástasis reseçadas, Tipo Histológico, Grado de Diferenciación Tumoral, Grado nuclear, Número de mitosis/mm.²)

Durante estos últimos años, hemos intentado evaluar los factores que afectan al pronóstico del tratamiento y los resultados terapéuticos para las MH del CCR dado que creemos, deben ser investigados tomando los resultados terapéuticos de una serie amplia de pacientes, como la de nuestra Unidad Quirúrgica Oncológica. Hemos intentado analizar con ayuda de otros servicios de nuestro hospital, el comportamiento de los factores histopatológicos del tumor primario colorrectal con MH como factores pronósticos en cuanto a supervivencia, aparición de MH (número, tamaño y su unilateralidad o bilateralidad) o/y recidiva en pacientes con MH reseçadas.

Aunque los factores pronósticos del CCR se han estudiado, los factores asociados a las MH no se han investigado completamente, así, de entre los objetivos de este trabajo, ha estado el de contribuir a clarificar las características histopatológicas del CCR con MH. Hasta la fecha, no hay un marcador genético que ofrezca la información exacta sobre el impacto pronóstico para los pacientes con CCR, partiendo de la base de que, tanto la carencia de la sensibilidad como de especificidad, imposibilitan el uso de cualquier marcador disponible en el suero de manera aislada.

Por otra parte, algunos factores obtenidos en el postoperatorio nos pueden orientar hacia el pronóstico y la eficacia de la cirugía realizada. Estos factores son el estudio histológico de la pieza de resección (invasión vascular microscópica, microsateletosis y margen de resección) y la inmunohistoquímica.

Dentro de los marcadores histológicos estudiados, en nuestra serie de pacientes, la *necrosis* (40.1 ± 26.5) no tuvo relación estadísticamente significativa con la QT neoadyuvante. Por tanto, nuestros resultados, en este sentido, se desmarcan de diferentes autores, que indicaban una relación entre la necrosis y la respuesta de las MH a la QT neoadyuvante³⁷⁷⁻³⁸³.

Para estos mismos autores, la *esteatosis* hace referencia a la toxicidad o lesión del parénquima sano no neoplásico afectado por la QT neoadyuvante³⁷⁷⁻³⁸³. Esta toxicidad, se puede manifestar en forma de NAFLD (non alcoholic fatty liver disease o hígado graso no alcohólico), generalmente inducida por el 5-FU³⁷⁷⁻³⁷⁹ (el Irinotecan se asocia más a hepatitis³⁸⁰), y SOS (sinusoidal obstruction syndrome o síndrome de obstrucción sinusoidal), generalmente inducida por el Oxaliplatino³⁸¹⁻³⁸³.

En nuestra serie, la esteatosis (11.4±17.6), tampoco tuvo relación estadísticamente significativa con la QT neoadyuvante.

La dificultad a la hora de valorar la indicación se debe a que la presencia de tumor extrahepático, la posibilidad de conseguir un margen libre de tumor y el número real de metástasis se conocen en el curso de la laparotomía. En relación con la cirugía, el factor con mayor valor predictivo de supervivencia es el *margen de resección*, y además es el único sobre el que el cirujano puede actuar, considerándose óptimo si el tumor está a más de 10 mm. del límite tumoral extirpado¹²⁵.

En lo que respecta al margen de RH <10 mm., no hemos podido demostrar su influencia sobre la supervivencia, pero sí sobre la supervivencia libre de enfermedad (recurrencia hepática o/y extrahepática), al contrario que para Marín et al³⁴⁴, y al igual que otras series^{116, 123, 124, 202, 274, 355, 371-373}.

El hecho de que no haya influido en la supervivencia y sí, sobre la supervivencia libre de enfermedad de nuestros pacientes, posiblemente esté en relación con el tamaño muestral de nuestra serie, por lo que en el futuro habrá que ampliar el número de pacientes para aclarar realmente, esta asociación.

Así, para muchos autores como Nordlinger et al¹²³ en 1996, Fong et al¹¹⁶ en 1999, Figueras et al¹²⁴ en 2001, Are et al³⁷³ y Figueras et al¹⁷⁵ en 2007, y Rees et al³⁷¹ en 2008, consideran márgenes positivos aquellos situados por debajo de esa cifra, ya que pudieron comprobar su influencia sobre la supervivencia y sobre la recidiva hepática, al igual que nosotros.

En consonancia con nuestros resultados, un margen de resección <1 cm. se ha relacionado con un mayor número de recidivas locales para otros autores^{167, 351, 362}, si bien, para estos mismos grupos, se correlaciona con una menor supervivencia.

Como ya veremos posteriormente, en consonancia con nuestros resultados, Wray et al¹⁹² en 2007, concluyeron sobre 118 pacientes, que un margen inferior a 1 cm. y la rehepatectomía (aunque sea con margen superior a 1cm.), se asocia con un mayor riesgo de recurrencia local y distante, que puede ser tanto un reflejo de una cirugía insuficiente como de la propia biología del tumor.

Discrepando con nuestros resultados, Bodingbauer et al¹⁹³, en 2007, sobre 176 pacientes plantearon un estudio con el objetivo de examinar la relación entre los márgenes quirúrgicos y la recurrencia después de la RH. La conclusión a la que llegaron, es que la tasa de recurrencia en el margen quirúrgico fue baja y que un margen positivo no se asoció con un mayor riesgo de recurrencia tanto en el mismo margen quirúrgico como en otros lugares anatómicos.

A la hora de marcarnos una cifra límite en nuestra serie de pacientes, en lo que al margen de resección se refiere, hemos podido comprobar que este aspecto está en controversia^{202, 363}, y no son pocos los autores que han bajado la cifra de 10 mm., como factor de riesgo.

Así, Elias et al²⁷⁴ en 1998, ya determinaron como márgenes positivos, aquellos situados a menos de 2mm. del extremo de avance tumoral. Para este autor, márgenes negativos por encima de 3mm., se correlacionaron con una mejor supervivencia y menor riesgo de recidiva. En la actualidad algunos autores, como Kokudo-Makuuchi et al²⁰² en 2002, han relacionado la recidiva con una distancia aún menor, respecto del margen de resección, según cifras del 13% de recidiva cuando el borde fue <2 mm., el 2.8% con 2-4 mm. y 0% cuando fue >5 mm.³⁶³, respectivamente.

Sin embargo, nosotros hemos preferido considerar como margen positivo, a aquellos situados a menos de 1mm. (20% de nuestros pacientes), de acuerdo a lo que indican otros autores más recientes, como el grupo de Pawlik et al³⁷² en 2005, que consideró como márgenes positivos, a aquellos situados a menos también, de 1mm.

En este punto, de Haas et al³⁷⁶, en 2009, del grupo del hospital Paul Brousse de París, recientemente ha publicado resultados muy significativos en cuanto a las resecciones R₁, considerando, un margen positivo a aquel situado a menos de 1 mm. Sus resultados indican que a pesar de una mayor tasa de recurrencia de las resecciones R₁, la contraindicación de una cirugía por ser R₁, debe ser revisada, porque la supervivencia es similar a la de la resección R₀, siempre que se continúe con QT adyuvante a la hepatectomía. La proximidad de las MH a estructuras vasculares, la multinodularidad de las lesiones, etc., hacen imposible resecciones R₀. Este autor, no obstante, excluye del estudio a pacientes con resecciones macroscópicamente incompletas (R₂), tratamiento locales adicionales y presencia de enfermedad extrahepática.

En cualquier caso, en lo que respecta al margen de RH <1 y 2 mm., respectivamente, en nuestra serie de pacientes, no fue un factor de mal pronóstico estadísticamente significativo, y no hemos podido determinar su influencia ni sobre la supervivencia, ni sobre la supervivencia libre de enfermedad (recurrencia hepática o/y extrahepática), tal y como ocurre con los resultados de algunos autores³⁴⁴, y al contrario que ocurre en otras series^{123, 124, 175, 202, 274, 355, 371-373}. El hecho de que no haya influido en la supervivencia libre de enfermedad de nuestros pacientes un margen <1 mm., y sí un margen <10 mm., posiblemente esté en relación con el tamaño muestral de pacientes que quedan incluidos por debajo de ese corte, es decir, por debajo de 10 mm. tenemos al 63%, mientras que por debajo de 1 mm. tenemos al 20% de nuestros pacientes, por lo que se hace más difícil detectar diferencias significativas entre los grupos de cada corte.

Recordemos, que de igual modo, que no hemos podido demostrar que un margen de resección hepático < 1, 2 y 10 mm., haya tenido relación estadísticamente significativa al realizar las comparaciones *vs* la Clasificación TNM del CCR, *vs* el valor del CEA al diagnóstico de las MH (>5/>20 ng./ml.), *vs* el tipo de localización del tumor primario (colon/recto), y *vs* el valor del CEA preoperatorio de la RH (>5/>20 ng./ml.), respectivamente.

No obstante, hemos podido demostrar que un margen de resección hepático <10 mm., ha tenido relación estadísticamente significativa al realizar la comparación *vs* grado nuclear >3 (p=0.035). Probablemente, esto es debido a que los carcinomas con grado nuclear >3, están constituidos por células más atípicas y con un índice de proliferación alto, lo que da lugar a márgenes de resección menores.

Otros autores que, a diferencia de nosotros, no obtuvieron resultados significativos respecto al margen tumoral, fueron el grupo de Gervaz et al²⁰³ en el año 2000, que realizaron un estudio que llegó a la conclusión de que el nivel del CEA postoperatorio ofrece un pronóstico mejor que la determinación de los márgenes de resección.

Nosotros no hemos tenido en consideración en el estudio histológico, la invasión microvascular, pero hemos de comentar que, en este sentido, la *invasión venosa* microscópica fue un factor de mal pronóstico de supervivencia para Shirabe et al³⁶¹ y para Marín et al³⁴⁴. Nanashima et al¹⁹⁸ en 2001, llegan a la conclusión de que una menor invasión microvascular del tumor parece ser un marcador pronóstico útil para predecir la recidiva de MH de origen colorrectal y la supervivencia del paciente.

Aunque hemos tenido en consideración en el estudio histológico, la presencia de *pseudocápsula* fibrosa (16% de los pacientes) , pero no hemos podido demostrar nada concluyente en cuanto a su existencia e influencia sobre la supervivencia de nuestros pacientes, a diferencia de Rajaganesan et al⁶³, en 2007, que determinaron que las MH capsuladas tuvieron una mejor supervivencia libre de enfermedad que las metástasis no encapsuladas y que las MH con crecimiento infiltrante tenían peor pronóstico.

No obstante, opinamos al igual que Yamamoto et al¹⁹⁶ en 1999, que factores como la invasión venosa portal y la ausencia de pseudocápsula tumoral, pueden ser muy importantes para definir tratamiento adyuvante postoperatorio, por lo que tendremos en cuente estos dos parámetros en estudios futuros.

Lunevicius et al²⁰⁰ en 2001, comentan que la cápsula fibrosa, es un indicador de buen pronóstico, si bien, éste autor estudia hepatocarcinomas y no MH. Weber et al¹⁹⁹, también en 2001, creen que la pseudocápsula y la presencia de crecimiento de células tumorales en los márgenes eran factores pronósticos negativos significativos. Ambiru et al²⁰⁴ en 1999, en 168 pacientes, comentan que la pseudocápsula fibrosa microscópica puede ofrecer información postoperatoria adicional como factor pronóstico independiente.

En nuestros pacientes, la presencia de pseudocápsula, no ha sido factor pronóstico estadísticamente significativo ni sobre la supervivencia, ni sobre la supervivencia libre de enfermedad, tal y como ocurre en numerosas series^{116, 123, 124, 175, 202, 274, 355, 371-373}. No obstante, hemos podido encontrar tendencias muy llamativas en cuanto a una mayor supervivencia a 5 años en aquellos pacientes que presentaban pseudocápsula (37% *vs* 28%).

La presencia de *microsatélites* (17% de los pacientes), se ha relacionado con las recurrencias en la línea de corte, muy frecuentes cuando el borde de resección es <5 mm. Nosotros, hemos considerado como *microsatélites*, a todo foco neoplásico situado a más de 5mm. del borde de avance tumoral²⁰².

Para nosotros, la *microsatelitosis*, no ha sido factor de mal pronóstico estadísticamente significativo, y no hemos podido demostrar su influencia sobre la supervivencia, tal y como ocurre en numerosas series^{116, 123, 124, 175, 274, 355, 371-373}. Sin embargo, en el análisis multivariante, fue un factor de mal pronóstico significativo ($p=0.004$), sobre la supervivencia libre de enfermedad (recurrencia hepática o/y extrahepática), de acuerdo con otros autores^{202, 344}.

En consonancia con nuestros resultados, para Marín et al³⁴⁴ en 2008, 32 de 210 pacientes (15.5%), presentaron *microsatélites* y tuvieron una supervivencia significativamente menor que la de aquellos que no la presentaron (el 33.6 frente al 58% respectivamente), lo que fue un factor significativo en los análisis univariante y multivariante. Sin embargo, tanto Marín et al³⁴⁴ como nosotros, nos alejamos de los resultados de Kokudo al²⁰², que encontraron un 2% de *microsatelitosis* en 194 pacientes.

A diferencia de otros muchos autores^{116, 123, 124, 175, 198, 202, 274, 344, 355, 361, 371-373}, hemos analizado el *tipo de crecimiento tumoral* con los resultados que se exponen a continuación. Hemos obtenido un crecimiento infiltrante en el 57% de nuestros pacientes, y un crecimiento expansivo en el 43%. En esta misma línea, Nagashima et al¹⁸⁹, estudian las características clinicopatológicas de 63 pacientes de manera retrospectiva para determinar que factores pronósticos influyen a largo plazo, después de una hepatectomía para las MHCCR. La naturaleza de lo que denominan como crecimiento infiltrante, es decir, no expansivo, del tumor hepático era uno de los factores pronósticos que influían negativamente en la supervivencia. Factores tales como, la invasión ganglionar del tumor primario de colon y de la presencia de metástasis tanto hepáticas como de otros órganos sistémicos, también fueron determinados como factores pronósticos negativos.

En nuestra serie de pacientes, las características del margen tumoral (Infiltrante/Expansivo), no han sido factores de mal pronóstico estadísticamente significativos, y no hemos podido demostrar su influencia ni sobre la supervivencia, ni sobre la supervivencia libre de enfermedad (recurrencia hepática o/y extrahepática), tal y como ocurre en numerosas series^{116, 123, 124, 175, 202, 274, 344, 355, 371-373}. No obstante, hemos podido encontrar tendencias muy llamativas en cuanto a una mayor supervivencia a 5 años en aquellos pacientes que presentaban un margen tumoral expansivo, frente a los que lo presentaban infiltrante (46% *vs* 22%).

De igual modo, no hemos podido demostrar que las características del margen tumoral (Infiltrante/Expansivo), hayan tenido relación estadísticamente significativa al realizar las comparaciones; *vs* número de MH >3; *vs* grado nuclear >3; *vs* el tipo histológico convencional o infiltrante; *vs* el grado diferenciación bien-medianamente diferenciado o poco diferenciado-indiferenciado; y *vs* n° mitosis/mm.²>10.

Sin embargo sí ha presentado relación al comparar las características del margen tumoral (Infiltrante/Expansivo) *vs* tamaño de las MH >25 mm. En nuestra serie, el 71.9% de los pacientes que tenían en el examen anatomopatológico un crecimiento infiltrante, presentaron un tamaño de las MH >25 mm. (p=0.027), frente a un 51.2 % de los pacientes con un crecimiento expansivo.

En cuanto al *tamaño de las MH*, considerando las dimensiones de la MH principal, un tamaño >2.5 cm., >4 cm.¹¹⁶, >5 cm.^{116, 123, 125, 353, 372}, >8 cm.¹⁷² o >10 cm.^{175, 355, 371}, no han sido considerados como factor de mal pronóstico. En nuestra serie de pacientes, un tamaño >25 y 50 mm., no ha sido un factor de mal pronóstico estadísticamente significativos, y no hemos podido demostrar su influencia ni sobre la supervivencia, ni sobre la supervivencia libre de enfermedad (recurrencia hepática o/y extrahepática), tal y como ocurre en numerosas series^{124, 202, 274, 344, 373}.

Sin embargo, diferimos del grupo de Seifert et al¹⁹⁵, que en el año 2000 realizan un análisis retrospectivo de 120 pacientes. Llegan a la conclusión de que la reseabilidad era el primer factor pronóstico y que dicha resección debe procurar ser completa, con márgenes claros y siendo especialmente beneficiosa en pacientes con lesiones pequeñas menores de 3.5 cm., dado que éste último factor, era el único factor independiente asociado a un pronóstico adverso.

Otros autores^{122, 167}, al igual que nosotros, no encontraron diferencias significativas en el tamaño tumoral. En este sentido, según el grupo de Taylor et al¹⁹⁷, no había diferencias significativas en la supervivencia basada en el tamaño de la MH.

En cuanto al *número de MH*, un número de MH>1 fue factor de mal pronóstico para algunos autores como Fong et al¹¹⁶ y Nordlinger et al¹²³ en 1999; otros autores como Adam et al³⁵⁵, Pawlik et al³⁷², etc.³⁴⁶, consideran de mal pronóstico un número>3; Figueras et al^{124, 175}≥4 MH, y, más recientemente, >8 MH³⁵².

Mutsaerts et al¹⁸⁶ en 2005, sobre 102 pacientes, encontraron que el número de lesiones hepáticas en la TC, el intervalo de tiempo entre la resección del tumor primario y la metastasectomía hepática y la sincronidad de las MHCCR, demostraron ser valores pronósticos independientes con respecto a la supervivencia.

En nuestra serie de pacientes, un nº de MH reseçadas>3, no ha sido un factor de mal pronóstico estadísticamente significativos, y no hemos podido demostrar su influencia ni sobre la supervivencia, ni sobre la supervivencia libre de enfermedad (recurrencia hepática o/y extrahepática), tal y como ocurre en otras series^{202, 274, 344, 371, 373}. No obstante, hemos podido encontrar tendencias muy llamativas en cuanto a una mayor supervivencia a 5 años en aquellos pacientes que presentaban un nº de MH reseçadas ≤3, frente a los que lo presentaban un nº de MH reseçadas>3.

En cuanto al límite fijado para analizar si número de MH, actúa como factor pronóstico, diferimos de Taylor et al¹⁹⁷, que comentaron que había una diferencia significativa en supervivencia, porque las lesiones solitarias tenían una supervivencia a 5 años del 47% comparada con el 17% para las lesiones múltiples. Tampoco coincidimos, como hemos comentado, con Figueras et al¹⁷⁵ en el año 2007, que sobre un total de 501 pacientes, fijan el límite en cuatro o más MH, siendo éste número de MH, factor de mal pronóstico para ellos. De igual modo y de manera divergente a lo que arrojan nuestros resultados, Nagashima et al¹⁸⁷ en 2004 que analizaron con carácter retrospectivo a 81 pacientes, comentaron que para la selección preoperatoria de buenos candidatos a la RH, las MH múltiples y las MH mayores de 5 cm. de diámetro se perfilaron como factores pronósticos significativos de mal pronóstico.

Sin embargo, entramos en consonancia con el grupo del Dr. Figueras (en el V *European University Diploma Hepatic-Pancreatic and Biliary (HPB) Cancers: Oncosurgical Strategies*, 2008-2009, Hospital Paul Brousse, París), que en su charla titulada “*Liver Metastases of Colorectal Cancer. Liver Resection. Principles, Prognostic Factors, Practical Policy*”, recalca la idea de que las MH de origen colorrectal, se pueden resear independientemente de la situación y del tamaño en las situaciones en que la resección es globalmente curativa, el hígado remanente mantiene una RFL (Remenant Function Liver) $\geq 30\%$, mortalidad $< 5\%$ y morbilidad $< 25\%$.

Según nuestros resultados, el *tipo histológico* más frecuente fue el convencional (92%) y con buen o nivel medio en cuanto al *grado de diferenciación tumoral*, el 91% de las muestras reseadas. Nuestros resultados, no están en consonancia con los aportados por Kato²⁰¹, que en un estudio multicéntrico en 2003, sobre 585 pacientes, comentan que entre los factores del tumor primario que afectaban al pronóstico se encontraban el adenocarcinoma mal diferenciado y del tipo carcinoma mucinoso. También informan de que a nivel hepático, factores que de igual modo afectaban al pronóstico después de la cirugía, eran 4 o más MH y el margen de resección menor de 10 milímetros.

En nuestra serie de pacientes, el tipo histológico (Convencional/Infiltrante), no fue factor de mal pronóstico estadísticamente significativo, y no hemos podido demostrar su influencia ni sobre la supervivencia, ni sobre la supervivencia libre de enfermedad (recurrencia hepática o/y extrahepática), tal y como ocurre en numerosas series^{116, 123, 124, 175, 202, 274, 344, 355, 371-373}. No obstante, hemos de destacar que el 8% de tumores mucinosos tienen una vía diferente de carcinogénesis (inestabilidad de microsatélites) a la de los convencionales (vía supresora).

Sin embargo, el que los pacientes presentaran un grado diferenciación tumoral (Bien-Medianamente diferenciado o Poco diferenciado-Indiferenciado), se ha definido en nuestra serie como un factor de pronóstico, a diferencia de lo que ocurre en numerosas series^{116, 123, 124, 175, 202, 274, 344, 355, 371-373}, no en cuanto a la supervivencia global, pero sí sobre supervivencia libre de enfermedad (recurrencia hepática o/y extrahepática) de nuestros pacientes ($p=0.049$).

El hecho de que no haya influido en la supervivencia y sí, sobre la supervivencia libre de enfermedad, posiblemente esté en relación con el tamaño muestral de nuestra serie, por lo que en el futuro habrá que ampliar el número de pacientes para aclarar realmente, esta asociación, y aumentar así, la potencia de nuestros resultados.

Tampoco hemos podido demostrar que el grado diferenciación tumoral ni que el tipo histológico (Convencional/Infiltrante), hayan tenido relación estadísticamente significativa al realizar las comparaciones *vs* tamaño de las MH >25 y 50 mm.; *vs* número de MH >3; *vs* margen resección hepático >1, 2 y 10 mm., respectivamente; y *vs* n° mitosis/mm.² >10. No obstante, sí hemos comprobado diferencias significativas en cuanto a la comparación del grado diferenciación tumoral con un n° mitosis/mm.² >15. El 66.7% de los pacientes con un grado de diferenciación tumoral Poco diferenciado-Indiferenciado poseía un n° mitosis/mm.² >15 (p=0.020), frente al 26.4% de los que tenían un grado de diferenciación Bien-Medianamente diferenciado.

En nuestra serie de pacientes, hemos analizado el *grado nuclear* >3 y el *n° mitosis/mm.²* >10, a diferencia de numerosas series^{116, 123, 124, 175, 202, 274, 344, 355, 371-373}. Sin embargo, no fueron factores de mal pronóstico estadísticamente significativos, y no hemos podido demostrar su influencia ni sobre la supervivencia, ni sobre la supervivencia libre de enfermedad (recurrencia hepática o/y extrahepática).

En nuestra serie, hemos podido comprobar que el *grado nuclear* >3 ha tenido relación estadísticamente significativa con el *n° mitosis/mm.²* >10 y 15, respectivamente, (p=0.007; p=0.006). Recordemos, que tanto el *grado nuclear* como el *grado de diferenciación*, hacen referencia a la anaplasia e indiferenciación celular³⁸⁴⁻³⁸⁵, por lo que ha existido correlación entre éstos datos y un mayor índice de actividad celular tumoral (*n° mitosis/mm.²*). Todo ello, puede expresar que las aberraciones cromosómicas son mayores y en consecuencia, las células están más desreguladas y proliferan más.

Además, hemos podido también comprobar que, el presentar un grado nuclear >3 , ha tenido relación con un margen de resección hepático >10 mm. ($p=0.035$), lo que indica que en los tumores con grado nuclear alto, el margen quirúrgico debe de ser mayor, por lo cual, podría ser interesante conocer el grado nuclear de las metástasis en un acto intraoperatorio para acotar de una mejor manera el margen quirúrgico de resección.

Sin embargo, no hemos podido demostrar que el grado nuclear >3 y que el n° mitosis/mm.² >10 y 15 , respectivamente, hayan tenido relación estadísticamente significativa al realizar las comparaciones *vs* tamaño de las MH >25 y 50 mm.; *vs* número de MH >3 ; y *vs* margen resección hepático >1 y 2 mm., respectivamente.

V.3.7.- DATOS INMUNOHISTOQUÍMICOS DE LA ENFERMEDAD HEPÁTICA (*Marcadores p53, Ki-67, Marcadores stem cells CD133, CD44, CD166*)

La *p53* es el controlador del ciclo celular por excelencia y se encarga básicamente, de que ninguna célula con alteraciones importantes en su DNA complete el ciclo celular. Existe una asociación entre la expresión nuclear de la proteína *p53* en células del tumor y una supervivencia menor en pacientes con cáncer colorrectal (CCR)¹⁹⁸.

Dentro de la carcinogénesis del cáncer de colon juega un papel fundamental, especialmente en los carcinomas ligados a la vía supresora, la más importante desde el punto de vista cuantitativo, y que supone en torno al 80% de los carcinomas colorrectales¹⁸⁵.

La proteína *p53* en el tumor primario es similar a los sitios metastásicos y puede ser el predictor dominante de la supervivencia en pacientes con las metástasis hepáticas avanzadas¹⁸⁵.

Así, en cuanto al estudio sobre la *p53* (53 pacientes tuvieron un valor umbral de corte estadístico para la $p53 > 10\%$ y 34 tuvieron un valor umbral de corte estadístico para la $p53 < 10\%$, en nuestra serie), coincidimos metodológicamente con numerosos autores, tales como Lyall et al²²⁰ en 2006, que intentaron identificar perfiles inmunohistoquímicos pronósticos significativos de un grupo de 23 marcadores, entre los que estaba la *p53*, sobre 90 pacientes; también, con Molleví et al²²⁹ en 2007, que en una serie de 91 pacientes con MHCCR analizaron las mutaciones en la *p53*.

Al igual que en nuestro estudio, Nitti et al²¹² en 1998, investigaron la significación pronóstica de la expresión nuclear de la proteína *p53* en MHCCR después de RH curativa, en 69 pacientes; y Miyaki et al²²³ compararon las características de las mutaciones *p53* a partir de 51 MH.

De igual modo, aunque en una vertiente meramente descriptiva, también el grupo de Losi et al²²¹ determinaron en 2004, a partir de 58 pacientes las alteraciones de los marcadores K-ras, *p53* y Smad₄. Kokudo et al²⁰² en 2002, analizaron a 194 pacientes analizando en 62 muestras de ellos de MH la presencia o no de la *p53* y el k-ras.

Diferimos metodológicamente de otros autores como, Okubo et al²²⁷ en 2001, que examinaron si había una asociación válida entre las alteraciones p53 (mutación y sobreexpresión) y el pronóstico de los pacientes con CCR, especialmente en los tumores de recto-sigma en 110 pacientes. También diferimos de Khan et al²¹⁴ y Backus et al²¹⁵ en 2001, que sobre 28 y 31 pacientes respectivamente, describen que la presencia de mutaciones de la p53 determina la respuesta a la FURD arterial y al tratamiento con 5-FU; Belluco et al²¹⁹ en 1996, intentan determinar si la expresión de la proteína p53 es similar dentro del CCR primario (CCR) y de las MH sincronas (regionales y distantes) y si la expresión nuclear de la proteína p53 podría predecir el resultado en pacientes con MH irresecables sincronas tratadas con QT arterial hepática (HAI). Tampoco coincidimos con Russo et al²³⁰ en 1998, que en una serie con 36 pacientes, correlacionaron Ki-67 por inmunohistoquímica, la p53 y K-ras, con las medidas de la fracción de la fase S (SPF) de las células tumorales por citometría de flujo.

La idea principal a la que llegan los autores que hemos comentado anteriormente, es que la expresión nuclear de la proteína p53 en MH del CCR es un factor pronóstico independiente de la supervivencia después de la RH. Estos resultados pueden ser de importancia clínica en la selección de los pacientes que más probablemente se van a beneficiar de la RH y se podría utilizar como criterio para la estadificación en ensayos con terapia adyudante.

Sin embargo, y al igual que nuestros resultados, no son pocos los autores que no han llegado a resultados concluyentes sobre el empleo de la p53 en este tipo de pacientes.

En este sentido, Saw et al²¹³ en el año 2002, sobre 63 pacientes evalúan 3 marcadores genéticos moleculares p53, DCC y timidilato sintetasa en el CCR primario y las MH resecaadas y no observan correlación entre la p53, el DCC, ni la timidilato sintetasa ni tampoco entre el análisis de la p53 con la supervivencia; Costa et al²¹⁸ en 1997, en una serie retrospectiva estudian 104 pacientes determinando por inmunohistoquímica la expresión de p53. La expresión de p53 no proporcionó ninguna información en cuanto a mejor o peor supervivencia.

Rosty et al²¹⁶ en 2001, en 56 pacientes no encontró ninguna asociación significativa entre la respuesta a la QT y las mutaciones p53 y de K-ras y no consiguió discriminar al grupo de los pacientes que deben beneficiarse de la QT 5-FU.

Heisterkamp et al²¹⁷ en 1999, se basa en que la selección de pacientes de riesgo elevado es un paso obligatorio hacia el uso eficaz de la QT de neo-coadyuvante. Según sus planteamientos, los pacientes de riesgo para la recidiva de enfermedad que sigue a una hepatectomía parcial para las metástasis de cáncer colorrectal no pueden ser identificados por la expresión de la p53.

La *Ki-67* también se denomina MIB-1. Es un anticuerpo monoclonal contra un antígeno nuclear que marca todas las células que están dentro del ciclo celular activo, no sólo las que se encuentran en mitosis. Su expresión esta directamente relacionada con la capacidad de crecimiento del tumor^{199, 215}. 73 pacientes fueron *Ki-67* altos, y 34 fueron considerados *Ki-67* bajos, en nuestra serie.

De forma cuantitativa (índice de proliferación) expresa la proliferación celular en determinados tipos de tumores como el adenocarcinoma colorrectal^{221, 230}.

En nuestra serie de pacientes, los marcadores inmunohistoquímicos estudiados (p53, *Ki-67*), no han sido factores de mal pronóstico estadísticamente significativos, y no hemos podido demostrar su influencia ni sobre la supervivencia, ni sobre la supervivencia libre de enfermedad (recurrencia hepática o/y extrahepática). Sin embargo, hemos de destacar que la supervivencia era superior a los 5 años en los pacientes con cifras de *Ki-67* elevadas y también en los que tenían un índice mitótico elevado (n° mitosis/mm.² >10), que es también otra forma de expresión del índice de proliferación del tumor (el *Ki-67* refleja las células en proliferación que no están en G₀ y el índice mitótico las que se están dividiendo).

Es difícil la comparación con muchos de los grupos, dado que, a diferencia de nosotros, muchos autores^{116, 123, 124, 175, 202, 274, 344, 355, 371-373}, no realizaron ningún tipo de estudio inmunohistoquímico.

Sin embargo, Tanaka et al¹⁸⁵ determinaron en 2004, sobre 144 pacientes, que la expresión de p53 en dichas metástasis, afectaron negativamente a la supervivencia, desmarcándose de nuestros resultados.

En este sentido, no coincidimos tampoco, con Petrowsky et al²³¹ en 2001, que realizaron un estudio para investigar la relación entre la mutación del K-ras, el marcador Ki-67 (todo ello mediante inmunohistoquímica, de igual modo a como hemos procedido nosotros) y el pronóstico de la resección de MHCCR en 41 pacientes. Un índice alto de Ki-67 era un factor pronóstico negativo independiente. Las mutaciones en el K-ras fueron detectadas en 6/41 de los pacientes (15%), pero el estado mutacional no se correlacionó con el índice Ki-67 o la supervivencia. Estos resultados sugieren que el índice proliferativo del tumor sea un predictor útil del comportamiento agresivo y de un indicador de supervivencia.

Nuestros resultados discrepan de los de Weber et al¹⁹⁹, en 2001, para los que la Ki-67 fue un factor pronóstico negativo significativo, además de tener tendencia a la formación de metástasis sincrónicas.

De igual modo, no hemos podido demostrar que los marcadores inmunohistoquímicos estudiados (p53, Ki-67), hayan tenido relación estadísticamente significativa al realizar las comparaciones *vs* tamaño de las MH > 25 mm.; *vs* número de MH > 2; *vs* las características del margen tumoral infiltrante o expansivo; *vs* grado nuclear > 3; *vs* el tipo histológico convencional o infiltrante; y *vs* el grado diferenciación bien-medianamente diferenciado o poco diferenciado-indiferenciado.

No obstante, a pesar de que los pacientes p53+ (valor umbral > 10%) no han mostrado una buena correlación con el n° mitosis/mm.² > 10, el 58.7% de los pacientes Ki-67 elevados (valor umbral > 10%) han mostrado relación con un n° mitosis/mm.² > 10 ($p=0.023$), frente a un 26.7% de los Ki-67 bajos (valor umbral < 10%), estableciéndose, por tanto, que ambos son unos buenos marcadores de la proliferación celular.

Como vemos, tanto la p53 como Ki-67, no han sido factores pronósticos significativos en nuestra serie, pero expresan, de alguna manera, que los tumores con un ciclo celular más regulado (p53 bajos y ki-67 bajos), viven más.

Según nuestros planteamientos de trabajo, siendo el cáncer de colon uno de los tumores que mejor se entienden desde una perspectiva genética, sigue siendo la segunda causa más frecuente de muerte por cáncer, lo que indica que algunas de sus células no son erradicadas por las terapias actuales^{232-234, 244, 260}.

En este sentido, una creciente evidencia apoya la idea de que el cáncer humano puede ser considerado como una enfermedad de células madre o stem cells²³²⁻²³⁴. Según la teoría de las “*stem cells del cáncer*” (CSC), los tumores no deben ser vistos como simples expansiones monoclonales de células transformadas, sino más bien como complejos tejidos anormales donde el crecimiento es impulsado por una minoría “patológica”, las stem cells tumorales, que han adquirido en el contexto del tumor las características de crecimiento incontrolado y la capacidad de formar metástasis y, por otro lado, mantienen su capacidad inherente de distinguirse en una especie fenotípicamente heterogénea y aberrante.

Lo que aún no se ha establecido es si en el cáncer de colon, cada célula posee el potencial necesario para iniciar y sostener el crecimiento del tumor o si el tumor está jerárquicamente organizado de tal manera que sólo un subconjunto de las células del cáncer, las células madre o stem cells, poseen dicho potencial.

El *CD133* (27 pacientes fueron *CD133* positivos, y 64 fueron considerados *CD133* negativos, en nuestra serie), ha demostrado ser un marcador para células progenitoras neuronales y las células madre embrionarias. Uno de los marcadores, el *CD44*, está estableciéndose como un buen marcador de células stem inmaduras de la mucosa del colon humano en determinadas series^{259, 260} (50 pacientes fueron *CD44* positivos, y 39 fueron considerados *CD44* negativos, en nuestra serie). Sin embargo, poco sabemos del marcador *CD166* (40 pacientes fueron *CD166* positivos, y 46 fueron considerados *CD166* negativos, en nuestra serie).

En nuestra serie de pacientes, los marcadores inmunohistoquímicos estudiados (*CD133*, *CD44* y *CD166*), no han sido factores de mal pronóstico estadísticamente significativos, y no hemos podido demostrar su influencia ni sobre la supervivencia, ni sobre la supervivencia libre de enfermedad (recurrencia hepática o/y extrahepática).

No obstante, a pesar de que los marcadores *CD144/CD166* no han mostrado correlación con el grado nuclear >3, el 92.2% de los pacientes *CD133*- han mostrado un grado nuclear >3 ($p=0.001$), frente al 59.3% de los enfermos *CD133*+, por lo que en nuestra serie, el presentar positividad para el marcador *CD133*, ha significado tener un índice de actividad tumoral más bajo. Todo ello, puede significar que los carcinomas ricos en stem cells, están constituidos por células más indiferenciadas e inmaduras que los que no tienen un gran número de células stem cells (ya que el fenotipo stem cell es considerado como inmaduro).

Para nosotros, los pacientes con tumores que expresaban CD44+, tuvieron una mejor supervivencia a 1, 3 y 5 años (98%, 50% y 35% respectivamente), respecto a la de los pacientes con tumores pobres en CD44 (82%, 35% y 20% respectivamente), diferencias del 15% a 5 años. Los resultados que hemos obtenido para el CD44 (no para el CD133 ni para el CD166), contradicen las teorías que presuponen que a más células madre presentes en el tumor, peor supervivencia. En este sentido, O'Brien et al²³⁹ y Ricci-Vitiani²⁴⁰ et al en 2007, comentaban que en varios tumores de colon, el CD44 era más determinante como marcador CSC, que el marcador CD133, porque el CD44 se expresaba aún en líneas de tumores que no expresan CD133. Para ellos, el estudio del CD166 podría fortalecer la determinación de las subpoblaciones de stem cells CD44+ con capacidad oncogénica en el CCR.

Para O'Brien et al²⁶¹ en 2006, en la mayoría de las stem cells CD133+, existía un potencial oncogénico 200 veces mayor que el de las CD133-, en el desarrollo de CCR. Además, esta subpoblación se podía mantener a sí misma, así como diferenciarse y volverse a establecer como tumor al trasplantarse en determinados órganos sólidos de animales de experimentación.

A diferencia de nosotros, Ieta et al²⁶² en 2008, realizan un análisis in vitro como in vivo, para determinar la expresión del marcador CD133 de célula madre, de 12 líneas celulares de cáncer de colon mediante citometría de flujo. Las células CD133+ mostraron un mayor potencial oncogénico que las células CD133- in vivo. Correlativamente, se demostró que las células CD133+ proliferaban y formaban mayor número de colonias invasoras que las células CD133- in vitro. Nosotros, hemos evaluado esta presencia en las MH no en la pieza de CCR.

De igual modo, no hemos podido demostrar que los marcadores inmunohistoquímicos estudiados (CD133, CD144 y CD166), hayan tenido relación estadísticamente significativa al realizar las comparaciones *vs* tamaño de las MH > 25 mm.; *vs* número de MH > 2; *vs* las características del margen tumoral infiltrante o expansivo; *vs* grado nuclear > 3; *vs* el tipo histológico convencional o infiltrante; *vs* el grado diferenciación bien-medianamente diferenciado o poco diferenciado-indiferenciado; y *vs* n° mitosis/mm.² > 10.

No obstante, respecto al estudio de los marcadores inmunohistoquímicos, probablemente no hemos llegado a resultados más significativos, porque solamente se han realizado arrays de inmunohistoquímica y no citometría de flujo ni otras técnicas de biología molecular.

VI. CONCLUSIONES

1.- *En nuestra serie de pacientes con metástasis hepáticas reseçadas de origen colorrectal, las cifras globales de supervivencia y supervivencia libre de enfermedad han estado en consonancia con las de la mayoría de los autores, si bien nuestro tamaño muestral es pequeño comparándolo con otras series, lo que limita la potencia de los resultados.*

2.- *En nuestra serie de pacientes con metástasis hepáticas reseçadas de origen colorrectal, en cuanto a la influencia de los factores preoperatorios estudiados, la irresecabilidad inicial de las metástasis hepáticas, ha sido factor de mal pronóstico significativo sobre la supervivencia y sobre supervivencia libre de enfermedad (recurrencia hepática o/y extrahepática). Por otro lado, la edad superior a 65 años, el grado de sincronidad de las metástasis hepáticas con el cáncer colorrectal inicial, y un intervalo libre de enfermedad menor a 24 meses tras la colectomía, han sido factores de mal pronóstico significativos sobre la supervivencia libre de enfermedad (recurrencia hepática o/y extrahepática).*

3.- *En nuestra serie de pacientes con metástasis hepáticas reseçadas de origen colorrectal, en cuanto a la influencia de los factores dependientes de la propia resección hepática estudiados, la realización de una hepatectomía mayor (más de 2 segmentos hepáticos), ha sido factor de mal pronóstico significativo sobre la supervivencia.*

4.- *En nuestra serie de pacientes con metástasis hepáticas reseçadas de origen colorrectal, en cuanto a la influencia de los factores postoperatorios estudiados, la rehepatectomía y la recidiva extrahepática, han sido factores pronósticos significativos sobre la supervivencia y sobre supervivencia libre de enfermedad (recurrencia hepática o/y extrahepática). Por otro lado, un intervalo libre de enfermedad menor a 24 meses tras la hepatectomía, ha sido un factor de mal pronóstico significativo sobre la supervivencia.*

5.- *En nuestra serie de pacientes con metástasis hepáticas reseçadas de origen colorrectal, en cuanto a la influencia de los marcadores histológicos estudiados, un margen de resección inferior a 10 mm., la presencia de microsateletosis por encima de 5 mm. respecto del margen de resección y un grado de diferenciación tumoral poco diferenciado/indiferenciado, han sido factores de mal pronóstico significativos sobre la supervivencia libre de enfermedad (recurrencia hepática o/y extrahepática). Hemos podido encontrar tendencias muy llamativas en cuanto a una mayor supervivencia a 3 y 5 años, en aquellos pacientes que presentaban un margen tumoral expansivo frente a infiltrante y un número de metástasis menor de 3, respectivamente. Sin embargo, no hemos podido demostrar que los marcadores inmunohistoquímicos estudiados (p53, Ki-67, CD133, CD44 y CD166), hayan sido factores de mal pronóstico significativos sobre la supervivencia y sobre la supervivencia libre de enfermedad (recurrencia hepática o/y extrahepática). No obstante, hemos podido encontrar tendencias muy llamativas en cuanto a una mayor supervivencia a 5 años, en aquellos pacientes que presentaban tumores pobres en marcadores de célula madre CD133 y CD166.*

6.- *En nuestra serie de pacientes con metástasis hepáticas resecaadas de origen colorrectal, el tiempo de demora entre la decisión de indicación quirúrgica por parte del Comité de Tumores y la programación quirúrgica por parte de nuestro servicio ha sido breve. De igual modo, hemos obtenido una estancia media satisfactoria, con una morbilidad postoperatoria aceptable de acuerdo con la de la mayoría de los autores y una mortalidad nula, por lo que la gestión hospitalaria dentro del proceso asistencial que se ofrece a este tipo de pacientes, ha sido eficiente.*

7.- *Hemos aportado todos los resultados obtenidos en la Tesis Doctoral al Registro Español de Metástasis Hepáticas de Origen Colorrectal de la Asociación Española de Cirujanos y al Registro Internacional LiverMetSurvey®, con el fin de promover estudios multicéntricos futuros que permitan evaluar, comparar y mejorar los resultados quirúrgicos de la cirugía hepática en España, estableciendo, delimitando y unificando criterios de selección e indicaciones quirúrgicas.*

VII. BIBLIOGRAFÍA

1. Woodington GF, Waugh JM. *Results of resection of metastatic tumors of the liver*. Am J Surg 1963; 105: 24.
2. Borrás JM, Borrás J, Viladiu P, Bosch FX. *Epidemiología y prevención del cáncer en España 1975-2002*. Barcelona: Servei Català de la Salut, Departament de Sanitat i Seguretat Social, Generalitat de Catalunya; 2004. Págs. 1-22.
3. Adson M, Van Heerden J, Wagner J, Ilstrup D. *Resection of hepatic metastases from colorectal cancer*. Arch Surg 1984; 119: 647-651.
4. Fortner JG, Silva JS, Golbey RB, Cox EB, Maclean BJ. *Multivariate analysis of a personal series of 247 consecutive patients with liver metastases from colorectal cancer. Treatment by hepatic resection*. Ann Surg 1984; 199: 306-316.
5. Ekberg H, Tranberg KG, Andersson R, Lundstedt C, Hagerstrand Y, Ranstam J et al. *Determinants of survival in liver resection for colorectal secondaries*. Br J Surg 1986; 73: 727-731.
6. Nordlinger B, Pare R, Delva E, Quilichini M, Hannoun L, Huguet C. *Hepatic resection for colorectal liver metastases: influence on survival of preoperative factors and surgery for recurrences in 80 patients*. Ann Surg 1987; 205: 256-63.
7. Adson M et al. *Resection of liver metastases. When is it worthwhile?* World J Surg 1987; 11: 511-520.
8. Hughes K, Simon R, Songhorabodi S, Adson MA, Ilstrup DM, Fortner JG et al. *Resection of the liver for colorectal carcinoma metastases: a multi-institutional study of indications for resection*. Surgery 1988; 103: 278-88.
9. Iwatsuki S, Starzl T. *Personal experience with 411 hepatic resections*. Ann Surg 1988; 208: 421-434.
10. Steele G, Ravikumar TS. *Resection of hepatic metastases from colorectal cancer. Biologic perspectives*. Ann Surg 1989; 210: 127-38.
11. Ekberg H, Tranberg KG, Andersson R, Lundstedt C, Hagerstrand I, Ranstam J, Bengmark S. *Determinants of survival in liver resection for colorectal secondaries*. Br J Surg. 1986 Sep; 73 (9): 727-31.
12. Ardanaz E, Moreno Iribas C, Pérez de Rada ME, Ezponda C, Agorreta A et al. *Incidencia y mortalidad por cáncer en España 1993- 2004*. Anales Sistema Sanitario Navarra 2001; 24: 339- 362.
13. Vidal Jové J, Allende Monclús H, Cervantes Ruipérez A et al. *Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques. Guías de Práctica Clínica en Cáncer de Catalunya. OncoGuía de colon y recto*. CatSalut. Departament de Sanitat i Seguretat Social. Generalitat de Catalunya. Barcelona. Noviembre 2003 (OG03/2003); Págs. 1-27.
14. Fielding LP, Arsenault PA, Chapuis PH, Dent O, Gathright B et al. *Clinicopathological staging for colorectal cancer: an International Documentation System (IDS) and an International Comprehensive Anatomical Terminology (ICAT)*. J Gastroenterol Hepatol 1991; 6 (4): 325-44.
15. Bisset IP, Chau KY, Hill GL. *Extrafascial excision of the rectum: surgical anatomy of the fascia propria*. Dis Colon Rectum 2000; 43 (7): 903-10.

16. Tanaka K, Shimada H, Ueda M, Matsuo K, Endo I, Togo S. *Role of hepatectomy in treating multiple bilobar colorectal cancer metastases*. *Surgery*. 2008 Feb; 143 (2): 259-70.
17. Bennett JJ, Schmidt CR, Klimstra DS, Grobmyer SR, Ishill NM, D'Angelica M, DeMatteo RP, Fong Y, Blumgart LH, Jarnagin WR. *Perihepatic lymph node micrometastases impact outcome after partial hepatectomy for colorectal metastases*. *Ann Surg Oncol*. 2008 Apr; 15 (4): 1130-6.
18. Rodríguez-Bigas MA, Boland CR, Hamilton SR, Henson DE, Jass JR, Khan PM et al. *A National Cancer Institute Workshop on Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer Syndrome: meeting highlights and Bethesda Guidelines*. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89: 1758-62. Citado por: Montenegro M, Ramírez-Castro JL, Isaza J, Bedoya B, Muñetón-Peña CM. *Microsatellite instability among patients with colorectal cancer*. *Rev Méd Chile* 2006; 134: 1221-1229.
19. Winawer SJ, Zauber AG, Ho MN, O'Brien MJ, Gottlieb LS, Sternberg SS et al. *Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. The National Polyp Study Workgroup*. *N Engl J Med* 1993; 329 (27): 1977-81.
20. Cooper HS, Deppisch LM, Gourley WK, Kahn EI, Lev R, Manley PN et al. *Endoscopically removed malignant colorectal polyps: clinicopathologic correlations*. *Gastroenterology* 1995; 108 (6): 1657-65.
21. Biondo S, Martí-Ragué J. *Cáncer colorrectal complicado*. Unidad de Cirugía Colorrectal. Servicio de Cirugía General y Digestiva. Hospital Universitario de Bellvitge. *Cir Esp* 2003; 73 (1):30-2.
22. Weeks JC, Nelson H, Gelber S et al. *Short term quality of life outcomes following laparoscopically assisted colectomy vs open colectomy for colon cancer: a randomized trial*. *JAMA* 2002; 287 (3): 321-8.
23. Lacy AM, García Valdecasas JC, Delgado S, Castells A, Taura P, Piqué JM et al. *Laparoscopy assisted colectomy versus open colectomy for treatment of non metastatic colon cancer: a randomised trial*. *Lancet* 2002; 359 (9325): 2224-9.
24. Goyal A, Schein M. *Current practices in left sided colonic emergencies: a survey of US gastrointestinal surgeons*. *Dig Surg* 2001; 18 (5): 399-402.
25. Lee YM, Law WL, Chu KW, Poon RT. *Emergency surgery for obstructing colorectal cancers: a comparison between rightsided and left sided lesions*. *J Am Coll Surg* 2001; 192 (6): 719-25.
26. Martínez Santos C, Lobato RF, Fradejas JM, Pinto I, Ortega Deballón P, Moreno Azcoita M. *Self expandable stent before elective surgery vs. emergency surgery for the treatment of malignant colorectal obstructions: comparison of primary anastomosis and morbidity rates*. *Dis Colon Rectum* 2002; 45 (3): 401-6.
27. Phillips RK, Hittinger R, Fry JS, Fielding LP. *Malignant large bowel obstruction*. *Br J Surg* 1985; 72 (4): 296-302.
28. Umpleby HC, Williamson RC. *Survival in acute obstructing colorectal carcinoma*. *Dis Colon Rectum* 1984; 27 (5): 299-304.
29. Barone C, Nuzzo G, Cassano A, Basso M, Schinzari G, Giuliante F, D'Argento E, Trigila N, Astone A. *Final analysis of colorectal cancer patients treated with irinotecan and 5-fluorouracil plus folinic acid neoadjuvant chemotherapy for unresectable liver metastases*. *Br J Cancer*. 2007 Oct 22; 97(8): 1035-9.

30. Carnaghi C, Santoro A, Rimassa L, Doci R, Rosati R, Pedicini V, Gullo G, Zuradelli M, Abbadessa G, Morengi E, Marcon I, Garassino I. *The efficacy of hybrid chemotherapy with intravenous oxaliplatin and folinic acid and intrahepatic infusion of 5-fluorouracil in patients with colorectal liver metastases: a phase II study.* Invest New Drugs. 2007 Oct; 25 (5): 479-85.
31. Welsh FK, 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 Apr 10; 96 (7): 1037-42.
32. Nuzzo G, Giuliante F, Ardito F, Vellone M, Pozzo C, Cassano A, Giovannini I, Barone C. *Liver resection for primarily unresectable colorectal metastases downsized by chemotherapy.* J Gastrointest Surg. 2007 Mar; 11 (3): 318-24.
33. Mamounas E, Wieand S, Wolmark N, Bear HD, Atkins JN, Song K et al. *Comparative efficacy of adjuvant chemotherapy in patients with Dukes' B versus Dukes' C colon cancer: results from four National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project adjuvant studies (C₀₁, C₀₂, C₀₃ and C₀₄).* J Clin Oncol 1999; 17 (5): 1349-55.
34. Moertel CG, Fleming TR, Macdonald JS, Haller DG, Laurie JA, Tangen CM et al. *Intergroup study of fluorouracil plus levamisole as adjuvant therapy for stage II/Dukes' B2 colon cancer.* J Clin Oncol 1995; 13 (12): 2936-43.
35. Pignon JP, Ducreux M, Rougier P et al. Colon Cancer Trials (IMPACT B₂) Investigators. *Efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic acid in B₂ colon cancer. International Multicentre Pooled Analysis of B₂ Colon Cancer Trials (IMPACT B₂) Investigators.* J Clin Oncol 1999; 17 (5): 1356-63.
36. O'Connell MJ, Laurie JA, Kahn M, Fitzgibbons RJ Jr., Erlichman C, Shepherd L et al. *Prospectively randomized trial of postoperative adjuvant chemotherapy in patients with high-risk colon cancer.* J Clin Oncol 1998; 16 (1): 295-300.
37. Haller DG, Catalano PJ, Macdonald JS, Mayer RJ. *Fluorouracil (FU), leucovorin (LV) and levamisole (LEV) adjuvant therapy for colon cancer: five-year final report of INT₀₀₈₉.* Proc Am Soc Clin Oncol 1998; 17: 256.
38. Wolmark N, Rockette H, Mamounas E, Jones J, Wieand S, Wickerham DL et al. *Clinical trial to assess the relative efficacy of fluorouracil and leucovorin, fluorouracil and levamisole, and fluorouracil, leucovorin, and levamisole in patients with Dukes' B and C carcinoma of the colon: results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project C₀₄.* J Clin Oncol 1999; 17 (11): 3553-9.
39. Cancer Therapy Evaluation Program (CTEP). *Common terminology criteria for adverse events v3.0 (CTCAE).* Publish Date June 10, 2003. Bethesda, MD. CTEP. National Cancer Institute; 2003.
40. Falcone A, Ricci S, Brunetti I, Pfanner E, Allegrini G, Barbara C, Crinó L, Benedetti G, Evangelista W, Fanchini L, Cortesi E, Picone V, Vitello S, Chiara S, Granetto C, Porcile G, Fioretto L, Orlandini C, Andreuccetti M, Masi G; Gruppo Oncologico Nord Ovest. *Phase III trial of infusional fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) compared with infusional fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) as first line treatment for metastatic colorectal cancer: the Gruppo Oncologico Nord Ovest.* J Clin Oncol. 2007 May 1; 25 (13): 1670-6.

41. Moosmann N, Laessig D, Michaely HJ, Schulz C, Heinemann V. *Effective second line treatment with cetuximab and bevacizumab in a patient with hepatic metastases of colorectal cancer and hyperbilirubinemia.* *Onkologie.* 2007 Oct; 30 (10): 509-12.
42. Kemeny N, Huang Y, Cohen AM, Shi W, Conti JA et al. *Hepatic arterial infusion of chemotherapy after resection of hepatic metastases from colorectal cancer.* *N Engl J Med* 1999; 341 (27): 2039-48.
43. Vénat Bouvet L, Saint-Marcoux F, Lagarde C, Peyronnet P, Lebrun Ly V, Tubiana Mathieu N. *Irinotecan based chemotherapy in a metastatic colorectal cancer patient under haemodialysis for chronic renal dysfunction: two cases considered.* *Anticancer Drugs.* 2007 Sep; 18 (8): 977-80.
44. Capussotti L, Vigano L, Ferrero A, Lo Tesoriere R, Ribero D, Polastri R. *Timing of resection of liver metastases synchronous to colorectal tumor: proposal of prognosis based decisional model.* *Ann Surg Oncol.* 2007 Mar; 14 (3): 1143-50.
45. Jonker DJ, Maroun JA, Kocha W. *Survival benefit of chemotherapy in metastatic colorectal cancer: a metanalysis of randomized controlled trials.* *Br J Cancer* 2000; 82 (11): 1789-94.
46. Poon MA, O'Connell MJ, Wieand HS, Krook JE, Gerstner JB, Tschetter LK et al. *Biochemical modulation of fluorouracil with leucovorin: confirmatory evidence of improved therapeutic efficacy in advanced colorectal cancer.* *J Clin Oncol* 1991; 9 (11): 1967-72.
47. Díez Fernández R, Salinas Hernández P, Girón Duch C et al. *Efficacy of intravenous continuous infusion of fluorouracil compared with bolus administration in advanced colorectal cancer. Metanalysis Group In Cancer.* *J Clin Oncol* 1998; 16 (1): 301-8.
48. Pazdur R, Douillard JY, Skillings JR, Eisenberg PD, Davidson N, Harper P et al. *Multicenter phase III study of 5-fluorouracil (5-FU) or UFT in combination with leucovorin (LV) in patients with metastatic colorectal cancer.* *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999; 18: 263a. [abstract 1009].
49. Carmichael J, Popiela T, Radstone D, Falk S, Borner M, Oza A et al. *Randomized comparative study of tegafur/uracil and oral leucovorin versus parenteral fluorouracil and leucovorin in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer.* *J Clin Oncol* 2002; 20 (17): 3617-27.
50. Hoff PM, Ansari R, Batist G, Cox J, Kocha W, Kuperminc M et al. *Comparison of oral capecitabine versus intravenous fluorouracil plus leucovorin as first line treatment in 605 patients with metastatic colorectal cancer: results of a randomized phase III study.* *J Clin Oncol* 2001; 19 (8): 2282-92.
51. 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.
52. Douillard JY, Cunningham D, Roth AD, Navarro M, James RD et al. *Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial.* Erratum in: *Lancet* 2000; 355 (9212): 1372. *Lancet* 2000; 355 (9209): 1041-7.
53. Saltz LB, Cox JV, Blanke C, Rosen LS, Fehrenbacher L, Moore MJ et al. *Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. Irinotecan Study Group.* *N Engl J Med* 2000; 343 (13): 905-14.

54. de Gramont A, Figer A, Seymour M, Homerin M, Hmissi A, Cassidy J et al. *Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer*. J Clin Oncol 2000; 18 (16): 2938-47.
55. Goldberg RM, Morton RF, Sargent DJ, Fuchs CS, Ramanathan RK, Williamson SK et al. *N9741: oxaliplatin (oxal) or CPT-11 + 5-fluorouracil (5FU)/leucovorin (LV) or oxal + CPT-11 in advanced colorectal cancer (CRC). Initial toxicity and response data from a GI Intergroup*. Proc Am Soc Clin Oncol 2002; 21 (part 1): 128a.
56. Andre T, Colin P, Louvet C, Gamelin E, Bouche O, Achille E et al. *Phase III trial (GERCOR C_{96.1}) comparing bimonthly LV5FU2 to monthly 5FU-leucovorin high dose (LV_{hd}) in patients with Dukes B and C colon cancer*. Proc Am Soc Clin Oncol 2002; 21: 133.
57. Maughan TS, James RD, Kerr DJ, Ledermann JA, McArdle C, Seymour MT et al. *Comparison of survival, palliation, and quality of life with three chemotherapy regimens in metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial*. Lancet 2002; 359 (9317): 555-63.
58. Cocconi G, Cunningham D, Van Cutsem E, Francois E, Gustavsson B, van Hazel G et al. *Open, randomized, multicenter trial of raltitrexed versus fluorouracil plus high-dose leucovorin in patients with advanced colorectal cancer*. Tomudex Colorectal Cancer Study Group. J Clin Oncol 1998; 16 (9): 2943-52.
59. Cunningham D, Zalberg JR, Rath U, Olver I, Van Cutsem E, Svensson C, et al. *'Tomudex' (ZD₁₆₉₄): results of a randomised trial in advanced colorectal cancer demonstrate efficacy and reduced mucositis and leucopenia*. The 'Tomudex' Colorectal Cancer Study Group. Eur J Cancer 1995; 31A (12): 1945-54.
60. Castells A et al. *Anàlisi de l'efectivitat i del cost del control i seguiment dels malalts amb càncer colorectal per a la detecció de recidives curables*. Informatiu AATM 1998; (13). Barcelona: Agència d'Avaluació de Tecnologia Mèdica. Servei Català de la Salut. Departament de Sanitat i Seguretat Social. Generalitat de Catalunya. Pàgs. 3-4.
61. Scott AM, Tebbutt N, Lee FT, Cavicchiolo T, Liu Z, Gill S, Poon AM, Hopkins W, Smyth FE, Murone C, MacGregor D, Papenfuss AT, Chappell B, Saunder TH, Brechbiel MW, Davis ID, Murphy R, Chong G, Hoffman EW, Old LJ. *A phase I biodistribution and pharmacokinetic trial of humanized monoclonal antibody H_{n3s193} in patients with advanced epithelial cancers that express the Lewis Y antigen*. Clin Cancer Res. 2007 Jun 1; 13 (11): 3286-92.
62. Nakamoto RH, Uetake H, Iida S, Kolev YV, Soumaoro LT, Takagi Y, Yasuno M, Sugihara K. *Correlations between cyclooxygenase-2 expression and angiogenic factors in primary tumors and liver metastases in colorectal cancer*. Jpn J Clin Oncol. 2007 Sep; 37 (9): 679-85.
63. Rajaganeshan R, Prasad R, Guillou PJ, Chalmers CR, Scott N, Sarkar R, Poston G, Jayne DG. *The influence of invasive growth pattern and microvessel density on prognosis in colorectal cancer and colorectal liver metastases*. Br J Cancer. 2007 Apr 10; 96 (7): 1112-7.
64. Arbman G, Nilsson E, Hallbook O, Sjodahl R. *Local recurrence following total mesorectal excision for rectal cancer*. Br J Surg 1996; 83 (3): 375-9.
65. Enker WE et al. *Total mesorectal excision the new golden standard of surgery for rectal cancer*. Ann Med 1997; 29 (2): 127-33.

66. Heald RJ et al. *Total mesorectal excision is optimal surgery for rectal cancer: a Scandinavian Consensus*. Br J Surg 1995; 82(10): 1297-9.
67. Tepper JE, O'Connell MJ, Niedzwiecki D, Hollis D, Compton C, Benson AB et al. *Impact of number of nodes retrieved on outcome in patients with rectal cancer*. J Clin Oncol 2001; 19 (1): 157-63.
68. Vironen JH, Halme L, Sainio P, Kyllonen LE, Scheinin T, Husa AI et al. *New approaches in the management of rectal carcinoma result in reduced local recurrence rate and improved survival*. Eur J Surg 2002; 168 (3): 158-64.
69. Jiao LR, Szyszko T, Al Nahhas A, Tait P, Canelo R, Stamp G, Wasan H, Lowdell C, Philips R, Thillainayagam A, Bansil D, Rubello D, Limongelli P, Woo K, Habib NA. *Clinical and imaging experience with yttrium⁹⁰ microspheres in the management of unresectable liver tumours*. Eur J Surg Oncol. 2007 Jun; 33 (5): 597-602.
70. Lordan JT, Karanjia ND. *Size of surgical margin does not influence recurrence rates after curative liver resection for colorectal cancer liver metastases*. Br J Surg 2008 Jan; 95 (1): 128-9.
71. Harmon JW, Tang DG, Gordon TA, Bowman HM, Choti MA, Kaufman HS et al. *Hospital volume can serve as a surrogate for surgeon volume for achieving excellent outcomes in colorectal resection*. Ann Surg 1999; 230 (3): 404-11.
72. Kapiteijn E, Putter H, van de Velde CJ. *Impact of the introduction and training of total mesorectal excision on recurrence and survival in rectal cancer in The Netherlands*. Br J Surg 2002; 89 (9): 1142-9.
73. Ritchie WP, Jr., Rhodes RS, Biester TW. *Work loads and practice patterns of general surgeons in the United States, 1995-1997: a report from the American Board of Surgery*. Ann Surg 1999; 230 (4): 533-42.
74. Steele RJ et al. *The influence of surgeon case volume on outcome in site-specific cancer surgery*. Eur J Surg Oncol 1996; 22 (3): 211-3.
75. Phillips RK, Hittinger R, Blesovsky L, Fry JS, Fielding LP. *Local recurrence following 'curative' surgery for large bowel cancer: I. The overall picture*. Br Jour Surgery 1984; 71 (1): 12-6.
76. McArdle CS, Hole D et al. *Impact of variability among surgeons on postoperative morbidity and mortality and ultimate survival*. Br Med Journal 1991; 302 (6791): 1501-5.
77. Hermanek P, Hohenberger W et al. *The importance of volume in colorectal cancer surgery*. Eur J Surg Oncol 1996; 22 (3): 213-5.
78. Porter GA, Soskolne CL, Yakimets WW, Newman SC. *Surgeon related factors and outcome in rectal cancer*. Ann Surg 1998; 227(2): 157-67.
79. Wolmark N, Wieand HS, Hyams DM, Colangelo L, Dimitrov NV, Romond EH et al. *Randomized trial of postoperative adjuvant chemotherapy with or without radiotherapy for carcinoma of the rectum: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel. Project Protocol R₀₂*. J Natl Cancer Inst 2000; 92 (5): 388-96.
80. Valencia Julve J, Escó Barón R, López Mata M et al. *Randomised trial of surgery alone versus surgery followed by radiotherapy for mobile cancer of the rectum*. Medical Research Council Rectal Cancer Working Party. Lancet 1996; 348 (9042): 1610-4.

81. Irvin T, Vowles KDJ, Golby MG et al. *Adjuvant therapy of colon cancer results of a prospectively randomized trial. Gastrointestinal Tumor Study Group.* N Engl J Med 1984; 310 (12): 737-43.
82. Enker WE et al. *Prolongation of the disease free interval in surgically treated rectal carcinoma. Gastrointestinal Tumor Study Group.* N Engl J Med 1985; 312 (23): 1465-72. Citado por: Havenga K et al. *Improved survival and local control after total mesorectal excision or D3 lymphadenectomy in the treatment of primary rectal cancer: an international analysis of 1411 patients.* European Journal of Surgical Oncology 1999; 25 (4): 368-374.
83. Arnaud JP, Nordlinger B, Bosset JF, Boes GH, Sahmoud T, Schlag PM et al. *Radical surgery and postoperative radiotherapy as combined treatment in rectal cancer. Final results of a phase III study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer.* Br J Surg 1997; 84 (3): 352-7.
84. Krook JE, Moertel CG, Gunderson LL, Wieand HS, Collins RT, Beart RW et al. *Effective surgical adjuvant therapy for high-risk rectal carcinoma.* N Engl J Med 1991; 324(11): 709-15.
85. Hagen S et al. *Radiation therapy and fluorouracil with or without semustine for the treatment of patients with surgical adjuvant adenocarcinoma of the rectum.* Gastrointestinal Tumor Study Group. J Clin Oncol 1992; 10 (4): 549-57. Citado por: Tveit KM, Guldvog I et al. *Randomized controlled trial of postoperative radiotherapy and short term time scheduled 5-fluorouracil against surgery alone in the treatment of Dukes B and C rectal cancer.* British Journal of Surgery 1997; 84 (8): 1130-1135.
86. O'Connell MJ, Martenson JA, Wieand HS, Krook JE, Macdonald JS, Haller DG et al. *Improving adjuvant therapy for rectal cancer by combining protracted-infusion fluorouracil with radiation therapy after curative surgery.* N Engl J Med 1994; 331 (8): 502-7.
87. Tepper JE, O'Connell MJ, Petroni GR, Hollis D, Cooke E, Benson AB et al. *Adjuvant postoperative fluorouracilmodulated chemotherapy combined with pelvic radiation therapy for rectal cancer: initial results of intergroup₀₁₁₄.* J Clin Oncol 1997; 15 (5): 2030-9.
88. Mohiuddin M, Marks G et al. *High dose preoperative irradiation for cancer of the rectum, 1976-1988.* Int J Radiat Oncol Biol Phys 1991; 20 (1): 37-43.
89. Ng AK, Recht A, Busse PM et al. *Sphincter preservation therapy for distal rectal carcinoma: a review.* Cancer 1997; 79 (4): 671-83.
90. Mohiuddin M, Marks G, Bannon J et al. *High dose preoperative radiation and full thickness local excision: a new option for selected T3 distal rectal cancers.* Int J Radiat Oncol Biol Phys 1994; 30 (4): 845-9.
91. Willett CG et al. *Organ preservation in anal and rectal cancers.* Curr Opin Oncol 1996; 8 (4): 329-33.
92. Harms BA, Starling JR. *Current status of sphincter preservation in rectal cancer.* Oncology (Huntingt) 1990; 4 (8): 53-60.
93. Mendenhall WM, Bland KI, Copeland EM III, Summers GE, Pfaff WW, Souba WW et al. *Does preoperative radiation therapy enhance the probability of local control and survival in high risk distal rectal cancer?.* Ann Surg 1992; 215 (6): 696-705.

94. Rich TA, Skibber JM, Ajani JA, Buchholz DJ, Cleary KR et al. *Preoperative infusional chemoradiation therapy for stage T3 rectal cancer*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1995; 32(4): 1025-9.
95. Wagman R, Minsky BD, Cohen AM, Guillem JG, Paty PP. *Sphincter preservation in rectal cancer with preoperative radiation therapy and coloanal anastomosis: long term follow up*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1998; 42 (1): 51-7.
96. Grann A, Minsky BD, Cohen AM, Saltz L, Guillem JG, Paty PB et al. *Preliminary results of preoperative 5-fluorouracil, low dose leucovorin, and concurrent radiation therapy for clinically resectable T3 rectal cancer*. Dis Colon Rectum 1997; 40 (5): 515-22.
97. Valentini V, Coco C, Cellini N, Picciocchi A, Genovesi D, Mantini G et al. *Preoperative chemoradiation for extraperitoneal T3 rectal cancer: acute toxicity, tumor response, and sphincter preservation*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1998; 40 (5): 1067-75.
98. Bosset JF, Pavy JJ, Hamers HP, Horiot JC, Fabri MC, Rougier P et al. *Determination of the optimal dose of 5-fluorouracil when combined with low dose D, L-leucovorin and irradiation in rectal cancer: results of three consecutive phase II studies*. EORTC Radiotherapy Group. Eur J Cancer 1993; 29A (10): 1406-10.
99. Hyams DM, Mamounas EP, Petrelli N, Rockette H, Jones J et al. *A clinical trial to evaluate the worth of preoperative multimodality therapy in patients with operable carcinoma of the rectum: a progress report of National Surgical Breast and Bowel Project Protocol_{R03}*. Dis Colon Rectum 1997; 40 (2): 131-9.
100. Francois Y, Nemoz CJ, Baulieux J, Vignal J, Grandjean JP, Partensky C et al. *Influence of the interval between preoperative radiation therapy and surgery on downstaging and on the rate of sphincter sparing surgery for rectal cancer: the Lyon randomized trial_{R90-01}*. J Clin Oncol 1999; 17 (8): 2396.
101. Minsky BD, Cohen AM, Enker WE, Saltz L, Guillem JG, Paty PB et al. *Preoperative 5-FU, low dose leucovorin, and radiation therapy for locally advanced and unresectable rectal cancer*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1997; 37 (2): 289-95.
102. Videtic GM, Fisher BJ, Perera FE, Bauman GS, Kocha WI, Taylor M et al. *Preoperative radiation with concurrent 5-fluorouracil continuous infusion for locally advanced unresectable rectal cancer*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1998; 42 (2): 319-24.
103. Chen ET, Mohiuddin M, Brodovsky H, Fishbein G, Marks G. *Downstaging of advanced rectal cancer following combined preoperative chemotherapy and high dose radiation*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1994; 30 (1): 169-75.
104. Camma C, Giunta M, Fiorica F, Pagliaro L, Craxi A, Cottone M. *Preoperative radiotherapy for resectable rectal cancer: A metaanalysis*. JAMA 2000; 284 (8): 1008-15.
105. Minsky BD et al. *Adjuvant radiotherapy for rectal cancer: a systematic overview of 8507 patients from 22 randomised trials*. Lancet 2001; 358 (9290): 1291-304.
106. Renehan AG, Egger M, Saunders MP, O'Dwyer ST. *Impact on survival of intensive follow up after curative resection for colorectal cancer: systematic review and metaanalysis of randomised trials*. Br Med Journal 2002; 324 (7341): 1-8.

107. Bruinvels DJ, Stiggelbout AM, Kievit J, Van Houwelingen HC, Habbema JD, Van de Velde CJ. *Follow up of patients with colorectal cancer. A metanalysis.* Ann Surg 1994; 219 (2): 174-82.
108. Virgo KS, Vernava AM, Longo WE, McKirgan LW, Johnson FE. *Cost of patient follow up after potentially curative colorectal cancer treatment.* JAMA 1995; 273 (23): 1837-41.
109. Nelson H, Petrelli N, Carlin A, Couture J, Fleshman J, Guillem J et al. *Guidelines 2000 for colon and rectal cancer surgery.* J Natl Cancer Inst 2001; 93 (8): 583-96.
110. Castells A, Bessa X, Daniels M, Ascaso C, Lacy AM, García Valdecasas JC et al. *Value of postoperative surveillance after radical surgery for colorectal cancer: results of a cohort study.* Dis Colon Rectum 1998; 41 (6): 714-23.
111. Benson AB III, Desch CE, Flynn PJ, Krause C, Loprinzi CL et al. *2000 update of American Society of Clinical Oncology colorectal cancer surveillance guidelines.* J Clin Oncol 2000; 18 (20): 3586-8.
112. Bengtmark S, Hafstrom L et al. *The natural history of primary and secondary malignant tumors of the liver. I. The prognosis for patients with hepatic metastases from colonic and rectal carcinoma by laparotomy.* Cancer 1969; 23 (1): 198-202.
113. Ohlsson B, Stenram U, Tranberg KG et al. *Resection of colorectal liver metastases: 25 year experience.* World J Surg 1998; 22 (3): 268-76.
114. Scheele J, Stang R, Altendorf Hofmann A, Paul M. *Resection of colorectal liver metastases.* World J Surg 1995; 19 (1): 59-71.
115. Jaeck D, Bachellier P, Guiguet M, Boudjema K et al. *Long term survival following resection of colorectal hepatic metastases.* Association Francaise de Chirurgie. Br J Surg 1997; 84 (7): 977-80.
116. Fong Y, Fortner J, Sun RL, Brennan MF, Blumgart LH. *Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases.* Ann Surg 1999; 230(3): 309-18.
117. Ludbrook J et al. *Optimizing the approach to patients with potentially resectable liver metastases from colorectal cancer.* ANZ J Surg. 2008 May; 78 (5): 415.
118. Wagner JS, Adson MA, Van Heerden JA, Adson MH, Ilstrup DM. *The natural history of hepatic metastases from colorectal cancer. A comparison with resective treatment.* Ann Surg 1984; 199 (5): 502-8.
119. Keogan MT, Edelman RR et al. *Technologic advances in abdominal MR imaging.* Radiology 2001; 220 (2): 310-20.
120. Valls C, Andú E, Sánchez A, Guma A, Figueras J et al. *Hepatic metastases from colorectal cancer: preoperative detection and assessment of resectability with helical CT.* Radiology 2001; 218 (1): 55-60.
121. Povoski SP, Fong Y, Sgouros SC, Kemeny NE, Downey RJ, Blumgart LH. *Role of chest CT in patients with negative chest X rays referred for hepatic colorectal metastases.* Ann Surg Oncol 1998; 5 (1): 9-15.
122. Minagawa M, Makuuchi M, Torzilli G, Takayama T, Kawasaki S, Kosuge T et al. *Extension of the frontiers of surgical indications in the treatment of liver metastases from colorectal cancer: long term results.* Ann Surg 2000; 231 (4): 487-99.

123. Nordlinger B, Guiguet M, Vaillant JC, Balladur P, Boudjema K, Bachellier P et al. *Surgical resection of colorectal carcinoma metastases to the liver. A prognostic scoring system to improve case selection, based on 1568 patients.* Association Francaise de Chirurgie. *Cancer* 1996; 77 (7): 1254-62.
124. Figueras J, Valls C, Rafecas A, Fabregat J, Ramos E, Jaurrieta E. *Resection rate and effect of postoperative chemotherapy on survival after surgery for colorectal liver metastases.* *Br J Surg* 2001; 88 (7): 980-5.
125. Casanova D, Figueras J, Pardo F. *Guía Clínica de la Asociación Española de Cirugía: Cirugía Hepática. Metástasis hepáticas.* Ediciones Arán; 1ª Edición 2004; 9: 164-176.
126. Adam R, Avisar E, Ariche A, Giachetti S, Azoulay D et al. *Five year survival following hepatic resection after neoadjuvant therapy for nonresectable colorectal.* *Ann Surg Oncol* 2001; 8 (4): 347-53.
127. Giacchetti S, Itzhaki M, Gruia G, Adam R, Zidani R, Kunstlinger F et al. *Long term survival of patients with unresectable colorectal cancer liver metastases following infusional chemotherapy with 5-fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin and surgery.* *Ann Oncol* 1999; 10 (6): 663-9.
128. Zubiri A, Cuchí T, Abadía J. *Estadística Oncológica de la Fundación Científica de la Asociación Española contra el Cáncer. Zaragoza. Departamento Nacional de estadística y epidemiología de la fundación científica de la A.E.C.C.* 1994.
129. Jensen C et al. *Liver metastases from colorectal cancer.* *Gastr Latinoam* 2003; Vol 14, 3: 237-238.
130. Steele G, Bleday R, Mayer R, Lindblad A, Petrelli N, Weaver D. *A prospective evaluation of hepatic resection for colorectal carcinoma metastases to the liver: gastrointestinal tumor study group protocol 6584.* *Jour Clin Oncol* 1991; 9: 1105-12.
131. Kronawitter U, Kemeny N, Fata F, Fong Y. *Evaluation of chest computed tomography in the staging of patients with potentially resectable liver metastases from colorectal cancer.* *Cancer* 1999; 86: 229-235.
132. Søreide JA, Eiriksson K, Sandvik O, Viste A, Horn A, Johnsen G, Grønbech JE. *Surgical treatment of liver metastases from colorectal cancer.* *Br J Surg.* 2008 Jan 3; 128 (1): 50-3. Review.
133. Barozzi C, Ravaioli M, D'Errico A et al. *Relevance of biologic markers in colorectal carcinoma: comparative study of a broad panel.* *Cancer* 2002; 94: 647-57.
134. Leitch EF, Chakrabarti M, Crozier JE, McKee RF, Anderson JH, Horgan PG, McMillan DC. *Comparison of the prognostic value of selected markers of the systemic inflammatory response in patients with colorectal cancer.* *Br J Cancer.* 2007 Nov 5; 97 (9): 1266-70.
135. Casanova D, Figueras J, Pardo F. *Guía Clínica de la Asociación Española de Cirugía: Cirugía Hepática. Estudio del paciente con patología hepática.* Ediciones Arán; 1ª Edición 2004; 2: 44-54.
136. Gennari L, Doci R, Bignami P. *Staging and prognostic factors.* *En Liver Metastases. Biology, Diagnosis and Treatment,* por Garden OJ, Geraghty JG, Nagorney DM, editores. Londres: Springer, 1998. Págs. 37-43.

137. Minagawa M, Yamamoto J, Kosuge T, Matsuyama Y, Miyagawa S, Makuuchi M. *Simplified staging system for predicting the prognosis of patients with resectable liver metastasis: development and validation*. Arch Surg. 2007 Mar; 142 (3): 269-76; discussion 277.
138. Urata K, Kawasaki S, Matsunami H, Hashikura Y, Ikegami T, Ishizone S, Momose Y, Komiyama A, Makuuchi M. *Calculation of child and adult standard liver volume for liver transplantation*. Hepatology 1995 May; 21(5):1317-21.
139. Covey AM, Brown KT, Jarnagin WR, Brody LA, Schwartz L, Tuorto S, Sofocleous CT, D'Angelica M, Getrajdman GI, DeMatteo R, Kemeny NE, Fong Y. *Combined portal vein embolization and neoadjuvant chemotherapy as a treatment strategy for resectable hepatic colorectal metastases*. Ann Surg. 2008 Mar; 247 (3): 451-5.
140. Valls C, Lopez E, Guma A, Gil M, Sanchez A. *Helical CT versus CT arterial portography in the detection of hepatic metastasis of colorectal carcinoma*. Am Jour Gastroenterology 1998; 170: 1341-47.
141. Ishizawa T, Yamamoto T, Sekikawa T. *The diagnostic values of measuring the liver volume in detecting occult hepatic metastases from colorectal cancer*. Hepatogastroenterology. 2007 Mar; 54 (74): 514-7.
142. Casanova D, Figueras J, Pardo F. *Guía Clínica de la Asociación Española de Cirugía: Cirugía Hepática. Estudio del paciente con lesión hepática ocupante de espacio*. Ediciones Arán; 1ª Edición 2004; 3: 58-69.
143. Bisset RAL, Khan AN. *Differential Diagnosis in Abdominal Ultrasound*. Bailliere Tindall Limited, London. 1992. Citado por: Maurice M. Reeder MM et al. Reeder and Felson's Gamuts in Radiology. Comprehensive Lists of Roentgen Differential Diagnosis. 4th Edition 2003. 7: 277-289.
144. Rappeport ED, Loft A, Berthelsen AK, von der Recke P, Larsen PN, Mogensen AM, Wettergren A, Rasmussen A, Hillingsoe J, Kirkegaard P, Thomsen C. *Contrast enhanced FDG-PET/CT vs SPIO enhanced MRI vs FDG-PET vs CT in patients with liver metastases from colorectal cancer: a prospective study with intraoperative confirmation*. Acta Radiol. 2007 May; 48 (4): 369-78.
145. Ganeshan B, Miles KA, Young RC, Chatwin CR. *Hepatic entropy and uniformity: additional parameters that can potentially increase the effectiveness of contrast enhancement during abdominal CT*. Clin Radiol. 2007 Aug; 62 (8): 761-8.
146. Strasberg S, Dehdashti F, Barry A, Siegel J, Linehan D. *Survival of Patients Evaluated by FDG-PET Before Hepatic Resection for Metastatic Colorectal Carcinoma: A Prospective Database*. Ann of Surg 2001; 233 (3): 293-9.
147. Ayuso Colella C, Vilana Puig R et al. *Lesiones hepáticas: diagnóstico, tratamiento y seguimiento. Guías de Práctica Clínica de la Sociedad Española de Diagnóstico por Imagen del Abdomen (SEDIA) y Sociedad Española de Radiología Médica (SERAM)*. Abril 2007; 4 (1): 203-10.
148. Rumack CM, Wilson SR, Charboneau JW et al. *Diagnostic ultrasound*. The Mosby Year Book, 2ª Edición, St Louis, Diciembre 2000; 3 (9): 523-61.
149. Blumgart LH, Fong Y et al. *Timing of the Liver Resection for Patients with Synchronous Metastases: Practical and Outcome Considerations*. Annals of Surgical Oncology 2007; 14 (9): 2435-2456.

150. Carnaghi C, Tronconi MC, Rimassa L, Tondulli L, Zuradelli M, Rodari M, Doci R, Luttmann F, Torzilli G, Rubello D, Al-Nahas A, Santoro A, Chiti A. *Utility of 18F-FDG PET and contrast enhanced CT scan in the assessment of residual liver metastasis from colorectal cancer following adjuvant chemotherapy.* Nucl Med Rev Cent East Eur. 2007; 10 (1): 12-5.
151. Tan MC, Linehan DC, Hawkins WG, Siegel BA, Strasberg SM. *Chemotherapy induced normalization of FDG-PET uptake by colorectal liver metastases does not usually indicate complete pathologic response.* J Gastrointest Surg. 2007 Sep; 11 (9): 1112-9.
152. Watine J, Miedouge M, Friedberg B et al. *Carcinoembryonic antigen as an independent prognostic factor of recurrence and survival in patients resected for colorectal liver metastases: a systematic review.* Dis Colon Rectum 2001; 44: 1791-9.
153. Denecke T, Steffen I, Hildebrandt B, Rühl R, Streitparth F, Lehmkuhl L, Langrehr J, Ricke J, Amthauer H, Hänninen EL. *Assessment of local control after laser induced thermotherapy of liver metastases from colorectal cancer: contribution of FDG-PET in patients with clinical suspicion of progressive disease.* Acta Radiol. 2007 Oct; 48 (8): 821-30.
154. Blumgart LH, Jones EC, Chezmar JL, Nelson RL, Bernardino ME. *The frequency and significance of small (more than 15 mm.) hepatic lesions detected by CT.* Am Jour Gastroenterology 1992; 158: 535-9.
155. Malik HZ, Gómez D, Wong V, Al Mukthar A, Toogood GJ, Lodge JP, Prasad KR. *Predictors of early disease recurrence following hepatic resection for colorectal cancer metastasis.* Eur J Surg Oncol. 2007 Oct; 33 (8): 1003-9.
156. Casanova D, Figueras J, Pardo F. *Guía Clínica de la Asociación Española de Cirugía: Cirugía Hepática. Tumores benignos de hígado.* Ediciones Arán; 1ª Edición 2004; 7: 126-137.
157. Casanova D, Figueras J, Pardo F. *Guía Clínica de la Asociación Española de Cirugía: Cirugía Hepática. Tumores malignos hepáticos primitivos.* Ediciones Arán; 1ª Edición 2004; 8: 142-159.
158. Herrera J, Lera JM, Balen E, Casanova D, Pardo F. *Criterios de selección para la cirugía de las metástasis hepáticas de origen colorrectal: una visión general.* Cirugía Española 1999; 65: 516-25.
159. Harmantas A, Rotstein LE, Langer B. *Regional versus systemic chemotherapy in the treatment of colorectal carcinoma metastatic to the liver. Is there a survival difference? Metanalysis of the published literature.* Cancer 1996; 78: 1639-45.
160. Kronawitter U, Kemeny N, Heelan R, Fata F, Fong Y. *Evaluation of chest computed tomography in the staging of patients with potentially resectable liver metastases from colorectal cancer.* Cancer 1999; 86: 229-35.
161. Beckurst KT, Holscher AH, Thoban HC, Bollscheweller C, Siewert JR. *Significance of lymph node involvement at the hepatic hilum in resection of colorectal liver metastases.* Br J Surg 1997; 1081-1084.
162. Kokudo N, Sato T, Seki M, Ohta H, Azekura K, Ueno M et al. *Hepatic lymph node involvement in resected cases of liver metastases from colorectal cancer.* Dis Colon Rectum 1999; 42: 1285-90.
163. Adam R, Laurent A, Azoulay D, Castaing D, Bismuth H. *Two Stage Hepatectomy: a Planned Strategy to Treat Irresectable Liver Tumors.* Ann of Surgery 2000; 232 (6): 777-85.

164. Yamanaka N, Okamoto E, Oriyama T. et al. *A prediction scoring system to select the surgical treatment of liver cancer.* Ann Surg 1994; 219: 342-6.
165. Shoup MM et al. *Volumetric Analysis Predicts Hepatic Dysfunction in Patients Undergoing Major Liver Resection.* J Gastrointest Surg 2003; 7: 325-30.
166. Fong Y, Saldinger PF, Akhurst T, Macapinlac H, Yeung H, Finn RD et al. *Utility of 18F-FDG positron emission tomography scanning on selection of patients for resection of hepatic colorectal metastases.* Am J Surg 1999; 178: 282-7.
167. Gayowski TJ, Iwatsuki S, Madariaga JR, Selby R, Todo S, Irish W et al. *Experience in hepatic resection metastatic colorectal cancer: analysis of clinical and pathologic risk factors.* Surgency 1994; 116: 703-11.
168. Cady B, Stone M, McDermott V, Jenkins R, Bothe A et al. *Technical and biological factors in disease free survival after hepatic resection for colorectal cancer metastases.* Arch Surg 1992; 127: 561-9.
169. Fong Y, Fortner J, Ruth L, Blumgart L. *Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer. Analysis of 1001 consecutive patients.* Ann Surg 2004; 432: 132-53.
170. Fong Y, Blumgart L et al. *Useful stapling techniques in liver surgery.* J Am Coll Surg 1997; 185: 93-100.
171. Fong Y, Cohen A, Fortner J, Enker W, Turnbull A, Coit D et al. *Liver resection for colorectal metastases.* J Clin Oncol 1997; 15: 938-946.
172. Iwatsuki S, Dvorchik I, Madariaga JR, Marsh JW, Dodson F et al. *Hepatic resection for metastatic colorectal adenocarcinoma: a proposal of prognostic scoring system.* J Am Coll Surg 1999; 189: 291-9.
173. Leporrier J, Maurel J, Chiche L, Bara S, Segol P. *A population based study of the incidence, management and prognosis of hepatic metastases from colorectal cancer.* Br J Surg. 2006 Apr; 93 (4): 465-74.
174. Cummings LC, Payes JD, Cooper GS. *Survival after hepatic resection in metastatic colorectal cancer: a population based study.* Cancer. 2007 Feb 15; 109 (4): 718-26.
175. Figueras J, Torras J, Valls C, Lladó L, Ramos E, Marti Ragué J, Serrano T, Fabregat J. *Surgical resection of colorectal liver metastases in patients with expanded indications: a single center experience with 501 patients.* Dis Colon Rectum. 2007 Apr; 50 (4): 478-88.
176. Jonas S, Thelen A, Benckert C, Spinelli A, Sammain S, Neumann U, Rudolph B, Neuhaus P. *Extended resections of liver metastases from colorectal cancer.* World J Surg. 2007 Mar; 31 (3): 511-21.
177. Andújar RL, Orón EM, Herraiz AM, Cano CR, Rodríguez FS, Ibars EP, Burgueño Mde J, Castellanos FO, Pallardó JM. *Reflections on 250 interventions for colorectal carcinoma metastases to the liver.* Cir Esp. 2007 May; 81 (5): 269-75.
178. Matsuda K, Hotta T, Uchiyama K, Tani M, Takifuji K, Yokoyama S, Higashiguchi T, Tominaga T, Oku Y, Nasu T, Yamaue H. *Repeat reduction surgery after an initial hepatectomy for patients with colorectal cancer.* Oncol Rep. 2007 Jul; 18 (1): 189-94.

179. Ahmad A, Chen SL, Bilchik AJ. *Role of repeated hepatectomy in the multimodal treatment of hepatic colorectal metastases.* Arch Surg. 2007 Jun; 142 (6): 526-31; discussion 531-2.
180. Belev N, Takorov I, Dimov P, Vladov N, Penov V. *Aggressive surgery in the multimodality treatment of liver metastases from colorectal cancer.* J Buon. 2007 Apr-Jun; 12 (2): 209-13.
181. Tomlinson JS, Jarnagin WR, DeMatteo RP, Fong Y, Kornprat P, Gonen M, Kemeny N, Brennan MF, Blumgart LH, D'Angelica M. *Actual 10 year survival after resection of colorectal liver metastases defines cure.* J Clin Oncol. 2007 Oct 10; 25 (29): 4575-80.
182. Shah SA, Bromberg R, Coates A, Rempel E, Simunovic M. *Survival after liver resection for metastatic colorectal carcinoma in a large population.* J Am Coll Surg. 2007 Nov; 205 (5): 676-83.
183. Zakaria S, Donohue JH, Que FG, Farnell MB, Schleck CD, Ilstrup DM. *Hepatic resection for colorectal metastases: value for risk scoring systems?* Ann Surg. 2007 Aug; 246 (2): 183-91.
184. Artigas V, Marín Hargreaves G, Marcuello E, Pey A, González JA, Rodríguez M, Moral A, Monill JM, Sancho J, Pericay C, Trías M. *Surgical resection of liver metastases from colorectal carcinoma. Experience in Sant Pau Hospital.* Cir Esp. 2007 Jun; 81 (6): 339-44.
185. Tanaka K, Shimada H, Miura M, Fujii Y, Yamaguchi S, Endo I, Sekido H, Togo S, Ike H. *Metastatic tumor doubling time: most important prehepatectomy predictor of survival and nonrecurrence of hepatic colorectal cancer metastasis.* World J Surg. 2004 Mar; 28 (3): 263-70.
186. Mutsaerts EL, Van Ruth S, Zoetmulder FA, Rutgers EJ, Hart AA, Van Coevorden F. *Prognostic factors and evaluation of surgical management of hepatic metastases from colorectal origin: a 10 year single-institute experience.* J Gastrointest Surg. 2005 Feb; 9 (2): 178-86.
187. Nagashima I, Oka T, Hamada C, Naruse K, Osada T, Muto T. *Histopathological prognostic factors influencing long-term prognosis after surgical resection for hepatic metastases from colorectal cancer.* Am J Gastroenterol. 1999 Mar; 94 (3): 739-43.
188. Adachi Y, Inomata M, Kakisako K, Sato K, Shiraishi N, Kitano S. *Histopathologic characteristics of colorectal cancer with liver metastasis.* Dis Colon Rectum. 1999 Aug; 42 (8): 1053-6.
189. Nagashima I, Takada T, Matsuda K, Adachi M, Nagawa H, Muto T, Okinaga K. *A new scoring system to classify patients with colorectal liver metastases: proposal of criteria to select candidates for hepatic resection.* J Hepatobiliary Pancreat Surg. 2004; 11 (2):79-83.
190. Secco GB, Fardelli R, Gianquinto D, Bonfante P, Baldi E, Campora E. *Factors influencing incidence and extension of metachronous liver metastases of colorectal adenocarcinoma. A multivariate analysis.* Hepatogastroenterology. 1997 Jul-Aug; 44 (16): 1057-62.
191. Hemming AW, Scudamore CH, Davidson A, Erb S. *Evaluation of 50 consecutive segmental hepatic resections.* Am J Surg 1993; 165: 621-4.
192. Wray CJ, Lowy AM, Matthews JB, James LE, Mammen JM, Choe KA, Hanto DW. *Intraoperative margin resection for colorectal liver metastases.* J Surg Educ. 2007 May-Jun; 64 (3): 150-7.

193. Bodingbauer M, Tamandl D, Schmid K, Plank C, Schima W, Gruenberger T. *Size of surgical margin does not influence recurrence rates after curative liver resection for colorectal cancer liver metastases.* Br J Surg. 2007 Sep; 94 (9): 1133-8.
194. Abdalla EK, Ribero D, Pawlik TM, Zorzi D, Curley SA, Muratore A, Andres A, Mentha G, Capussotti L, Vauthey JN. *Resection of hepatic colorectal metastases involving the caudate lobe: perioperative outcome and survival.* J Gastrointest Surg. 2007 Jan; 11 (1): 66-72.
195. Seifert JK, Bottger TC, Weigel TF, Gonner U. *Prognostic factors following liver resection for hepatic metastases from colorectal cancer.* Hepatogastroenterology. 2000 Jan-Feb; 47 (31): 239-46.
196. Yamamoto J, Shimada K, Kosuge T, Yamasaki S, Sakamoto M, Fukuda H. *Factors influencing survival of patients undergoing hepatectomy for colorectal metastases.* Br J Surg. 1999 Mar; 86 (3): 332-7.
197. Taylor M, Forster J, Langer B, Taylor BR, Greig PD, Mahut C. *A study of prognostic factors for hepatic resection for colorectal metastases.* Am J Surg. 1997 Jun; 173 (6): 467-71.
198. Nanashima A, Yamaguchi H, Sawai T, Yamaguchi E, Kidogawa H, Matsuo S, Yasutake T, Tsuji T, Jibiki M, Nakagoe T, Ayabe H. *Prognostic factors in hepatic metastases of colorectal carcinoma: immunohistochemical analysis of tumor biological factors.* Dig Dis Sci. 2001 Aug; 46 (8): 1623-8.
199. Weber JC, Nakano H, Bachellier P, Oussoultzoglou E, Inoue K, Shimura H, Wolf P, Chenard Neu MP, Jaeck D. *Is a proliferation index of cancer cells a reliable prognostic factor after hepatectomy in patients with colorectal liver metastases?.* Am J Surg. 2001 Jul; 182 (1): 81-8.
200. Lunevicius R, Nakanishi H, Ito S, Kozaki K, Kato T, Tatematsu M, Yasui K. *Clinicopathological significance of fibrotic capsule formation around liver metastasis from colorectal cancer.* J Cancer Res Clin Oncol. 2001; 127 (3): 193-9.
201. Kato T, Yasui K, Hirai T, Kanemitsu Y, Mori T, Yamamoto J. *Therapeutic results for hepatic metastasis of colorectal cancer with special reference to effectiveness of hepatectomy: analysis of prognostic factors for 763 cases recorded at 18 institutions.* Dis Colon Rectum. 2003 Oct; 46 (10 Suppl): S22-31.
202. Kokudo N, Miki Y, Sugai S, Yanagisawa A, Kato Y, Sakamoto Y, Yamamoto J, Yamaguchi T, Makuuchi M. *Genetic and histological assessment of surgical margins in resected liver metastases from colorectal carcinoma: minimum surgical margins for successful resection.* Arch Surg. 2002 Jul; 137 (7): 833-40.
203. Gervaz P, Blanchard A, Pampallona S, Mach JP, Fontollet C, Gillet M. *Prognostic value of postoperative carcinoembryonic antigen concentration and extent of invasion of resection margins after hepatic resection for colorectal metastases.* Eur J Surg. 2000 Jul; 166 (7): 557-61.
204. Ambiru S, Miyazaki M, Isono T, Ito H, Nakagawa K, Shimizu H, Kusashio K, Furuya S, Nakajima N. *Hepatic resection for colorectal metastases: analysis of prognostic factors.* Dis Colon Rectum. 1999 May; 42 (5): 632-9.
205. Ki DH, Jeung HC, Park CH, Kang SH, Lee GY, Lee WS, Kim NK, Chung HC. *Whole genome analysis for liver metastasis gene signatures in colorectal cancer.* Int J Cancer. 2007 Nov 1; 121 (9): 2005-12.

206. Oshima T, Kawasaki T, Ohashi R, Hasegawa G, Jiang S, Umezu H, Aoyagi Y, Iwanari H, Tanaka T, Hamakubo T, Kodama T, Naito M. *Downregulated P1 promoter driven hepatocyte nuclear factor 4 alpha expression in human colorectal carcinoma is a new prognostic factor against liver metastasis*. *Pathol Int*. 2007 Feb; 57 (2): 82-90.
207. Lehner F, Kulik U, Klempnauer J, Borlak J. *The hepatocyte nuclear factor 6 (HNF6) and FOXA2 are key regulators in colorectal liver metastases*. *Faseb Journal* 2007 May; 21 (7): 1445-62.
208. Rubie C, Frick VO, Pfeil S, Wagner M, Kollmar O, Kopp B, Graber S, Rau BM, Schilling MK. *Correlation of IL8 with induction, progression and metastatic potential of colorectal cancer*. *World J Gastroenterol*. 2007 Oct 7; 13 (37): 4996-5002.
209. Rohde F, Rimkus C, Friederichs J, Rosenberg R, Marthen C, Doll D, Holzmann B, Siewert JR, Janssen KP. *Expression of osteopontin, a target gene of deregulated signaling, predicts survival in colon cancer*. *Int J Cancer*. 2007 Oct 15; 121 (8): 1717-23.
210. Kito A, Tanaka K, Fujimaki H, Nakazawa M, Togo S, Minami M. *Tumor doubling time and local immune response to hepatic metastases from colorectal cancer*. *J Surg Oncol*. 2007 Nov 1; 96 (6): 525-33.
211. Crowe PJ, Yang JL, Berney CR, Erskine C, Ham JM. *Genetic markers of survival and liver recurrence after resection of liver metastases from colorectal cancer*. *World J Surg*. 2001 Aug; 25 (8): 996-1001.
212. Nitti D, Belluco C, Montesco MC, Bertorelle R, Da Pian PP, Fassina A, Ninfo V, Chieco-Bianchi L, Lise M. *Nuclear p53 protein expression in resected hepatic metastases from colorectal cancer: an independent prognostic factor of survival*. *Eur J Cancer*. 1998 May; 34 (6): 851-5.
213. Saw RP, Koorey D, Painter D, Gallagher PJ. *p53, DCC and thymidylate synthase as predictors of survival after resection of hepatic metastases from colorectal cancer*. *Br J Surg*. 2002 Nov; 89 (11): 1409-15.
214. Khan ZA, Jonas SK, Feldmann KA, Patel H, Wharton RQ, Tarragona A, Ivison A, Allen-Mersh TG. *p53 mutation and response to hepatic arterial floxuridine in patients with colorectal liver metastases*. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2001 Nov; 127 (11): 675-80.
215. Backus HH, Van Riel JM, Van Groeningen CJ, Vos W, Dukers DF, Bloemena E, Wouters D, Pinedo HM, Peters GJ. *Rb, mcl-1 and p53 expression correlate with clinical outcome in patients with liver metastases from colorectal cancer*. *Ann Oncol*. 2001 Jun; 12 (6): 779-85.
216. Rosty C, Chazal M, Etienne MC, Letoublon C, Bourgeon A, Delpero JR, Pezet D, Beaune P, Laurent-Puig P, Milano G. *Determination of microsatellite instability, p53 and K-ras mutations in hepatic metastases from patients with colorectal cancer: relationship with response to 5-fluorouracil and survival*. *Int J Cancer*. 2001 May 20; 95 (3): 162-7.
217. Heisterkamp J, van Bommel J, Hop WC, Tilanus HW, Zondervan PE, IJzermans JN. *P53 overexpression in colorectal metastases confined to the liver and outcome of liver resection*. *Hepatology* 1999 Nov-Dec; 46 (30): 3109-14.
218. Costa A, Doci R, Mochen C, Bignami P, Faranda A, Gennari L. *Cell proliferation related markers in colorectal liver metastases: correlation with patient prognosis*. *J Clin Oncol*. 1997 May; 15 (5): 2008-14.

219. Belluco C, Guillem JG, Kemeny N, Huang Y, Klimstra D, Berger MF, Cohen AM. *p53 nuclear protein overexpression in colorectal cancer: a dominant predictor of survival in patients with advanced hepatic metastases*. J Clin Oncol. 1996 Oct; 14 (10): 2696-701.
220. Lyall MS, Dundas SR, Curran S, Murray GI. *Profiling markers of prognosis in colorectal cancer*. Clin Cancer Res. 2006 Feb 15; 12 (4): 1184-91.
221. Losi L, Luppi G, Benhattar J. *Assessment of K-ras, Smad4 and p53 gene alterations in colorectal metastases and their role in the metastatic process*. Oncol Rep 2004 Dec; 12 (6): 1221-5.
222. Losi L, Bouzourene H, Benhattar J. *Loss of Smad₄ expression predicts liver metastasis in human colorectal cancer*. Oncol Rep. 2007 May; 17 (5): 1095-9.
223. Miyaki M, Iijima T, Kita Y, Hishima T, Mori T. *High incidence of protein-truncating mutations of the p53 gene in liver metastases of colorectal carcinomas*. Oncogene. 2002 Sep 26; 21 (43): 6689-93.
224. Etienne MC, Chazal M, Laurent-Puig P, Magne N, Rosty C, Formento JL, Francoual M, Formento P, Renee N, Chamorey E, Bourgeon A, Seitz JF, Delpero JR, Letoublon C. *Prognostic value of tumoral thymidylate synthase and p53 in metastatic colorectal cancer patients receiving fluorouracil based chemotherapy: phenotypic and genotypic analyses*. J Clin Oncol. 2002 Jun 15; 20 (12): 2832-43.
225. Schelwies K, Sturm I, Grabowski P, Scherubl H, Schindler I, Hermann S, Stein H, Buhr HJ, Riecken EO, Zeitz M, Dorken B. *Analysis of p53/BAX in primary colorectal carcinoma: low BAX protein expression is a negative prognostic factor in UICC stage III tumors*. Int J Cancer. 2002 Jun 1; 99 (4): 589-96.
226. Sturm I, Kohne CH, Wolff G, Petrowsky H, Hillebrand T, Hauptmann S, Lorenz M, Dorken B, Daniel PT. *Analysis of the p53/BAX pathway in colorectal cancer: low BAX is a negative prognostic factor in patients with resected liver metastases*. J Clin Oncol. 1999 May; 17 (5): 1364-74.
227. Okubo R, Masuda H, Nemoto N. *p53 mutation found to be a significant prognostic indicator in distal colorectal cancer*. Oncol Rep. 2001 May-Jun; 8 (3): 509-14.
228. Tullo A, D'Erchia AM, Honda K, Mitry RR, Kelly MD, Habib NA, Saccone C, Sbisà E. *Characterization of p53 mutations in colorectal liver metastases and correlation with clinical parameters*. Clin Cancer Res. 1999 Nov; 5 (11): 3523-8.
229. Molleví DG, Serrano T, Ginestà MM, Valls J, Torras J, Navarro M, Ramos E, Germá JR, Jaurrieta E, Moreno V, Figueras J, Capellà G, Villanueva A. *Mutations in TP53 are a prognostic factor in colorectal hepatic metastases undergoing surgical resection*. Carcinogenesis. 2007 Jun; 28 (6): 1241-6.
230. Russo A, Migliavacca M, Bazan V, Maturi N, Morello V, Dardanoni G, Modica G, Bazan P, Albanese I, La Farina M, Tomasino RM. *Prognostic significance of proliferative activity, DNAploidy, p53 and K-ras point mutations in colorectal liver metastases*. Cell Prolif. 1998 Jun-Aug; 31 (3-4): 139-53.
231. Petrowsky H, Sturm I, Graubitz O, Kooby DA, Staib-Sebler E, Gog C, Kohne CH, Hillebrand T, Daniel PT, Fong Y, Lorenz M. *Relevance of Ki-67 antigen expression and K-ras mutation in colorectal liver metastases*. Eur J Surg Oncol. 2001 Feb; 27 (1): 80-7.
232. Reya T, Morrison SJ, Clarke MF, Weissman IL. *Applying the principles of stem cell biology to cancer*. Nature. 2001; 414: 105-111.

233. Dalerba P, Cho RW, Clarke MF. *Cancer Stem Cells and Tumor Metastasis: First Steps into Uncharted Territory*. Ann Rev Med. 2007; 58: 267-284.
234. Jordan CT, Guzman ML, Noble M. *Cancer stem cells*. N Engl J Med. 2006; 355: 1253-1261.
235. Bonnet D, Dick J. *Human acute myeloid leukemia is organized as a hierarchy that originates from a primitive hematopoietic cell*. Nature Medicine. 1997; 3: 730-737.
236. Al-Hajj M, Wicha MS, Benito-Hernandez A, Morrison SJ, Clarke MF. *Prospective identification of tumorigenic breast cancer cells*. Proc Natl Acad Sci USA. 2003; 100: 3983-3988.
237. Singh SK, Hawkins C, Clarke ID, Squire JA, Bayani J, Hide T, Henkelman RM, Cusimano MD, Dirks PB. *Identification of a subpopulation of cells with cancer stem cell properties in head and neck squamous cell carcinoma*. Nature. 2004; 432: 396-401.
238. Galli R, Binda E, Orfanelli U, Cipelletti B, Gritti A, De Vitis S, Fiocco R, Foroni C, Dimeco F, Vescovi A. *Isolation and characterization of tumorigenic, stem like neural precursors from human glioblastoma*. Cancer Res. 2004; 64: 7011-7021.
239. O'Brien CA, Pollett A, Gallinger S, Dick JE. *Chemotherapy and Cancer Stem Cells*. Nature. 2007; 445: 106-110.
240. Ricci-Vitiani L, Lombardi DG, Pilozzi E, Biffoni M, Todaro M, Peschle C, De Maria R. *Phenotypic characterization of human colorectal cancer stem cells*. Nature. 2007; 445: 111-115.
241. Prince ME, Sivanandan R, Kaczorowski A, Wolf GT, Kaplan MJ, Dalerba P, Weissman IL, Clarke MF, Ailles LE. *Effects of Recombinant Erythropoietin on Breast Cancer Initiating Cells*. Proc Natl Acad Sci USA. 2007; 104: 973-978.
242. Li C, Heidt DG, Dalerba P, Burant CF, Zhang L, Adsay V, Wicha M, Clarke MF, Simeone DM. *Identification of pancreatic cancer stem cells*. Cancer Res. 2007; 67: 1030-1037.
243. Dalerba P, Dylla S, Park I, Liu R, Wang X, Cho S, Hoey T, Gurney A, Huang E, Simeone D, Shelton A. *Phenotypic characterization of human colorectal cancer stem cells*. Proc Natl Acad Sci USA. 2007 June 12; 104 (24): 10158-10163.
244. Radtke F, Clevers H. *Mechanism of Disease: from Stem Cells to Colorectal Cancer*. Science. 2005; 307: 1904-1909.
245. Hill RP. *Stem cells as common ancestors in a colorectal cancer ancestral tree*. Cancer Res. 2006; 66: 1891-1895.
246. Dalerba P, Guiducci C, Poliani PL, Cifola I, Parenza M, Frattini M, Gallino G, Carnevali I, Di Giulio I, Andreola S, et al. *Different Genetic Features Associated with Colon and Rectal Carcinogenesis*. Cancer Res. 2005; 65: 2321-2329.
247. Brabletz T, Jung A, Spaderna S, Hlubek F, Kirchner T. *Epithelial Plasticity of Hepatocytes During Liver Tumor Progression*. Nat Rev Cancer. 2005; 5: 744-749.

248. Weigelt B, Peterse JL, van't Veer LJ. *Breast cancer metastasis: markers and models*. Nat Rev Cancer. 2005; 5: 591-602.
249. Weigelt B, Glas AM, Wessels LF, Witteveen AT, Peterse JL, van't Veer LJ. *Comparison of Expression Profiles of Metastatic versus Primary Mammary Tumors in MMTV-Wnt-1 and MMTV-Neu Transgenic Mice*. Proc Natl Acad Sci USA. 2003; 100: 15901-15905.
250. Dalerba P, Ricci A, Russo V, Rigatti D, Nicotra MR, Mottolese M, Bordinon C, Natali PG, Traversari C. *Identification of a Promiscuous T-Cell Epitope Encoded by Multiple Members of the MAGE Family*. Int J Cancer. 1998; 77: 200-204.
251. Brabletz T, Jung A, Reu S, Porzner M, Hlubek F, Kunz-Schughart LA, Knuechel R, Kirchner T. *Variable beta-catenin expression in colorectal cancers indicates a tumor progression driven by the tumor environment*. Proc Natl Acad Sci USA. 2001; 98: 10356-10361.
252. Losi L, Benhattar J, Costa J. *K-ras mutations and p53 alterations in neoplastic and nonneoplastic lesions associated with longstanding ulcerative colitis*. Eur J Cancer. 1992; 28A: 1115-1120.
253. Zauber P, Sabbath-Solitare M, Marotta SP, Bishop DT. *Molecular changes in the K-ras and APC genes in primary colorectal carcinoma and synchronous metastases compared with the findings in accompanying adenomas*. Mol Pathol. 2003; 56: 137-140.
254. Menon AG, Tollenaar RA, van de Velde CJ, Putter H, Janssen-van Rhijn CM, Keijzer R, Fleuren GJ, Kuppen PJ. *Immunosurveillance is active in colorectal cancer as downregulation but not complete loss of MHC class I expression correlates with a poor prognosis*. Clin Exp Metastasis. 2004; 21: 79-85.
255. D'Arrigo A, Belluco C, Ambrosi A, Digito M, Esposito G, Bertola A, Fabris M, Nofrate V, Mammano E, Leon A, Nitti D, Lise M. *Metastatic transcriptional pattern revealed by gene expression profiling in primary colorectal carcinoma*. Int J Cancer. 2005; 115: 256-262.
256. Liu R, Wang X, Chen GY, Dalerba P, Gurney A, Hoey T, Sherlock G, Lewicki J, Shedden K, Clarke MF. *Cancer stem cell: target for anticancer therapy*. N Engl J Med. 2007; 356: 217-226.
257. Guzman ML, Swiderski CF, Howard DS, Grimes BA, Rossi RM, Szilvassy SJ, Jordan CT. *Cancer Stem Cells and Impaired Apoptosis*. Proc Natl Acad Sci USA. 2002; 99: 16220-16225.
258. Dalerba P, Maccalli C, Casati C, Castelli C. *Cancer Stem Cells: Models and Concepts*. Crit Rev Oncol Hematol. 2003; 46: 33-57.
259. Wielenga VJ, Smits R, Korinek V, Smit L, Kielman M, Fodde R, Clevers H, Pals ST. *Expression of CD44 Variant Proteins in Human Colorectal Cancer Is Related to Tumor Progression*. Am J Pathol. 1999; 154: 515-523.
260. Brittan M, Wright NA. *Stem cell in gastrointestinal structure and neoplastic development*. Gut. 2004; 53: 899-910.
261. O'Brien C, Pollett A, Gallinger S, Dick J. *A human colon cancer cell capable of initiating tumour growth in immunodeficient mice*. Nature 2006. 445: 106-110.

262. Ieta K, Tanaka F, Haraguchi N, Kita Y, Sakashita H, Mimori K. *Biological and Genetic Characteristics of Tumor Initiating Cells in Colon Cancer*. Annals of Surgical Oncology. Gastrointestinal Oncology 2008. Volume 15 (2): 638-648.
263. Chen WS, Chen JY, Liu JM, Lin WC, Whang Peng J, Yang WK. *Microsatellite instability in sporadic-colon-cancer patients with and without liver metastases*. Int J Cancer. 1997 Aug 22; 74 (4): 470-4.
264. Okano K, Maeba T, Ishimura K, Karasawa Y, Goda F, Wakabayashi H, Usuki H, Maeta H. *Hepatic resection for metastatic tumors from gastric cancer*. Ann Surg. 2002 Jan; 235(1): 86-91.
265. Casanova D, Figueras J, Pardo F. *Guía Clínica de la Asociación Española de Cirugía: Cirugía Hepática. Anatomía quirúrgica hepática. Fundamentos anatómicos de las resecciones hepáticas*. Ediciones Arán; 1ª Edición 2004; 1: 26-41.
266. Couniaud C. *Le foie. Études anatomiques et chirurgicales*. Paris: Masson, 1957. Citado por: McClusky III DA, Skandalakis LJ, Colborn GL, Skandalakis JE. *Hepatic surgery and hepatic surgical anatomy: historical partners in progress*. World J Surg 1997; 21: 330-42.
267. *IHPBA Brisbane 2000 Terminology of Liver anatomy and resections*. HPB 2000; 2: 333-9.
268. Tanaka K, Shimada H, Matsuo K, Ueda M, Endo I. *Regeneration after two stage hepatectomy vs repeat resection for colorectal metastasis recurrence*. J Gastrointest Surg. 2007 Sep; 11 (9): 1154-61.
269. Bismuth H, Castaing D, Borie D. *Conduite générale des hépatectomies. Encycl Med Chir. Techniques chirurgicales- Appareil Digestif*. Paris: Elsevier, 1997. Págs. 40-761. Citado por: Vauthey JN. *Liver imaging. A surgeon's perspective*. Radiolog Clin North Am 1998; 36: 445-57.
270. DeMatteo R, Palese C, Jarnagin W, Sun R, Blumgart L, Fong Y. *Anatomic segmental hepatic resection is superior to wedge resection as an oncologic operation for colorectal liver metastases*. J Gastrointest Surg 2000; 4: 178-84.
271. Beckurts KT, Holscher AH, Thorban, Bollschweiler, Siewert JR. *Significance of lymph node involvement at the hepatic hilum in resection of colorectal liver metastases*. Br J Surg 1997; 84: 1081-4.
272. Bismuth H, Adam R, Levi F, Farabos CH, Waechter F et al. *Resection of nonresectable liver metastases from colorectal cancer after neoadjuvant chemotherapy*. Ann Surg 1996; 224: 509-22.
273. Choti MA, Kaloma F, de Oliveira ML, Nour S, Garrett-Mayer ES, Sheth S, Pawlik TM. *Patient variability in intraoperative ultrasonographic characteristics of colorectal liver metastases*. Arch Surg. 2008 Jan; 143 (1): 29-34.
274. Elias D, Cavalcanti A, Sabourin J, Pignon I, Ducreux M. *Results of 136 Curative Hepatectomies With Safety Margin Less Than 10 mm for Colorectal Metastases*. J Surg Oncol 1998; 69: 88-93.
275. Pringle JH et al. *Notes of the arrest of hepatic hemorrhage due to trauma*. Ann Surg 1908; 48: 541-9.
276. Lanouis B, Jamieson GG et al. *Modern operative techniques in liver surgery*. Edinburgh, London: Churchill Livingstone, 1993.

277. Launois B, Jamieson GG et al. *The importance of Glisson's capsule and its sheaths in the intrahepatic approach to resection of the liver.* Surg Gynecol Obstet 1992; 174: 7-10.
278. Lortat Jacob JL, Robert HG. *Hepatectomie droite réglée.* Presse Med 1952; 60: 549-50. Citado por : Casanova D, Figueras J, Pardo F. *Guía Clínica de la Asociación Española de Cirugía: Cirugía Hepática. Anatomía quirúrgica hepática. Fundamentos anatómicos de las resecciones hepáticas.* Ediciones Arán; 1ª Edición 2004; 1: 26-41.
279. Belghiti J, Noun R, Malafosse, Jagot P, Sauvanet A, Pierangeli F et al. *Continuous versus intermittent portal triad clamping for liver resection: a controlled study.* Ann Surg 1999; 229: 369-75.
280. Belghiti J, Noun R, Zante E et al. *Portal triad clamping or hepatic vascular exclusion for major liver resection. A controlled study.* Ann Surg 1996; 224: 155-61.
281. Cherqui D, Malassagne B, Colau PI, Brunetti F, Rotman N, Fagniez PL. *Hepatic vascular exclusion with preservation of the caval flow for liver resections.* Ann Surg 1999; 230: 24-30.
282. Makuuchi M, Takayama T, Kosuge T et al. *The value of ultrasonography for hepatic surgery.* Hepatogastroenterology 1991; 38: 64-70.
283. Yan TD, Chu F, Black D, King DW, Morris DL. *Synchronous resection of colorectal primary cancer and liver metastases.* World J Surg. 2007 Jul; 31 (7): 1496-501.
284. Jovine E, Biolchini F, Talarico F, Lerro FM, Mastrangelo L, Selleri S, Landolfo G, Martuzzi F, Iusco DR, Lazzari A. *Major hepatectomy in patients with synchronous colorectal liver metastases: whether or not a contraindication to simultaneous colorectal and liver resection?.* Colorectal Dis. 2007 Mar; 9 (3): 245-52.
285. DeOliveira ML, Pawlik TM, Gleisner AL, Assumpcao L, Lopes Filho GJ, Choti MA. *Echogenic appearance of colorectal liver metastases on intraoperative ultrasonography is associated with survival after hepatic resection.* J Gastrointest Surg. 2007 Aug; 11 (8): 970-6; discussion 976.
286. Vassiliades VG, Foley WD, Alarcon J, Lawson T, Erickson S, Kneeland JB et al. *Hepatic metastases: CT versus MR imaging at 1.5T.* Gastrointest Radiol 1991; 16: 159-163.
287. Yarmenitis SD, Karantanas A, Bakantaki A, Papantoniou Y, Gourtsoyiannis N. *Detection of colorectal cancer hepatic metastases with contrast enhanced ultrasound: comparison with conventional B mode ultrasound.* Dig Dis. 2007; 25 (1): 86-93.
288. Kulig J, Popiela T, Kłek S, Milanowski W, Kołodziejczyk P, Szybiński P. *Intraoperative ultrasonography in detecting and assessment of colorectal liver metastases.* Scand J Surg. 2007; 96 (1): 51-5.
289. Choti M, Sitzmann J, Tiburi ME, Sumetchotimetha W, Rangsri R, et al. *Trends in Long Term Survival Following Liver Resection for Hepatic Colorectal Metastases.* Ann of Surg 2002; 235 (6): 759-66.
290. Sharma RA, Van Hazel GA, Morgan B, Berry DP, Blanshard K, Price D, Bower G, Shannon JA, Gibbs P, Steward WP. *Radioembolization of liver metastases from colorectal cancer using yttrium⁹⁰ microspheres with concomitant systemic oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin chemotherapy.* J Clin Oncol. 2007 Mar 20; 25 (9): 1099-106.

291. Hildebrandt B, Pech M, Nicolaou A, Langrehr JM, Kurcz J, Bartels B, Miersch A, Felix R, Neuhaus P, Riess H, Dörken B, Ricke J. *Interventionally implanted port catheter systems for hepatic arterial infusion of chemotherapy in patients with colorectal liver metastases: a Phase II study and historical comparison with the surgical approach.* BMC Cancer. 2007 Apr 24; 7: 69.
292. Van Iersel LB, Verlaan MR, Vahrmeijer AL, Van Persijn van Meerten EL, Tijl FG, Sparidans RW, Gelderblom H, Kuppen PJ, Tollenaar RA, Van de Velde CJ. *Hepatic artery infusion of high dose melphalan at reduced flow during isolated hepatic perfusion for the treatment of colorectal metastases confined to the liver: a clinical and pharmacologic evaluation.* Eur J Surg Oncol. 2007 Sep; 33 (7): 874-81.
293. Kemeny N, Huang Y, Cohen AM, SHI W, Conti W, Brennan MF et al. *Hepatic arterial infusion of chemotherapy after resection of hepatic metastases from colorectal cancer.* N Engl J Med 1999; 341: 2039-48.
294. Kornprat P, Jarnagin WR, DeMatteo RP, Fong Y, Blumgart LH, D'Angelica M. *Role of intraoperative thermoablation combined with resection in the treatment of hepatic metastasis from colorectal cancer.* Arch Surg. 2007 Nov; 142 (11): 1087-92.
295. Frich L, Hagen G, Brabrand K, Edwin B, Mathisen O, Aalokken TM, Gladhaug IP. *Local tumor progression after radiofrequency ablation of colorectal liver metastases: evaluation of ablative margin and three dimensional volumetric analysis.* J Vasc Interv Radiol. 2007 Sep; 18 (9): 1134-40.
296. Ribeiro MA Jr, Rodrigues JJ, Habr Gama A, Chaib E, D'Ipolitto G, Fonseca AZ, Saad WA Jr, Saad WA. *Radiofrequency ablation of primary and metastatic liver tumors 4 years experience.* Hepatogastroenterology. 2007 Jun; 54 (76): 1170-5.
297. Frezza EE, Wachtel MS, Barragan B, Chiriva-Internati M, Cobos E. *The role of radiofrequency ablation in multiple liver metastases to debulk the tumor: a pilot study before alternative therapies.* J Laparoendosc Adv Surg Tech A. 2007 Jun; 17 (3): 282-4.
298. LeVeen R et al. *Laser hyperthermia and radiofrequency ablation of hepatic lesions.* Sem Interven Radiology 1997; 14: 313-24.
299. Topal B, Hompes D, Aerts R, Fieuws S, Thijs M. *Morbidity and mortality of laparoscopic vs open radiofrequency ablation for hepatic malignancies.* Eur J Surg Oncol. 2007 Jun; 33 (5): 603-7.
300. Ruers TJ, Joosten JJ, Wiering B, Langenhoff BS, Dekker HM, Wobbes T, Oyen WJ, Krabbe PF, Punt CJ. *Comparison between local ablative therapy and chemotherapy for non resectable colorectal liver metastases: a prospective study.* Ann Surg Oncol. 2007 Mar; 14 (3): 1161-9.
301. Niu R, Yan TD, Zhu JC et al. *Recurrence and survival outcomes after hepatic resection with or without cryotherapy for liver metastases from colorectal carcinoma.* Ann Surg Oncol. 2007 Jul; 14 (7): 2078-87.
302. Bageacu S, Kaczmarek D, Lacroix M, Dubois J, Forest J, Porcheron J. *Cryosurgery for resectable and unresectable hepatic metastases from colorectal cancer.* Eur J Surg Oncol. 2007 Jun; 33 (5): 590-6.
303. Wallace JR, Christians KK, Pitt HA, Quebbeman EJ. *Cryotherapy extends the indications for treatment of colorectal liver metastases.* Surgery 1999; 126: 766-72.

304. Kujundzić M, Vogl TJ, Stimac D, Rustemović N, Hsi RA, Roh M, Katicić M, Cuenca R. *A Phase II safety and effect on time to tumor progression study of intratumoral light infusion technology using talaporfin sodium in patients with metastatic colorectal cancer.* J Surg Oncol. 2007 Nov 1; 96 (6): 518-24.
305. Garrean S, Muhs A, Bui JT, Blend MJ, Owens C, Helton WS. *Complete eradication of hepatic metastasis from colorectal cancer by Yttrium⁹⁰ SIRT.* World J Gastroenterol. 2007 Jun 7; 13 (21): 3016-9.
306. Miyagawa S, Makuuchi M, Kawasaki S, Kakazu T. *Criteria for safe hepatic resection.* Ann Surg 1995; 589-294.
307. Lygidakis NJ, Bhagat AD, Vrachnos P, Grigorakos L. *Challengers in everyday surgical practice: synchronous bilobar hepatic colorectal metastases newer multimodality approach.* Hepatogastroenterology. 2007 Jun; 54 (76): 1020-4.
308. Azoulay D, Castaing D, Smail A, Adam R, Cailliez V, Laurent A et al. *Resection of nonresectable liver metastases from colorectal cancer after percutaneous portal vein embolization.* Ann Surg 2000; 231: 480-6.
309. Scheele J, Stangl R, Altendorf Hofmann A. *Hepatic metastases from colorectal carcinoma: impact of surgical resection on the natural history.* Br J Surg 1990; 77: 1241- 1246.
310. Scheele J, Stangl R, Altendorf Hofmann A. *Indicators of prognosis after hepatic resection for colorectal secondaries.* Surgery 1991; 110: 13-29.
311. Nordlinger B, Guiguet M, Vaillant J, Balladur, 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 1586 patients.* Cancer 1996; 77: 1254-62.
312. Jamison R, Donohue J, Nagomey D, Rosen CH, Harmsen S, Ilstrup D. *Hepatic resection for metastatic colorectal cancer results in cure for some patients.* Arch Surg 1997; 132: 505-11.
313. Nakamura S, Yokoi Y, Suzuki S, Baba S, Muro H. *Resection liver metastases of colorectal carcinoma.* World J Surg 1997; 21: 741-747.
314. Wanebo H, Chu L, Vezeridis M, Soderberg C. *Patient selection for hepatic resection of colorectal metastases.* Arch Surg 1996; 131: 322-9.
315. Marín Hargreaves G, Adam R, Bismuth H. Tumores hepáticos. Crioterapia. En: Targarona Soler E, Trías Folch M, editores. *Terapéutica mínimamente invasiva y nuevas tecnologías en cirugía general y digestiva.* Barcelona: Masson; 2003: 240-7.
316. Marín Hargreaves G, Adam R, Bismuth H. Tumores hepáticos. Radiofrecuencia. En: Targarona Soler E, Trías Folch M, editores. *Terapéutica mínimamente invasiva y nuevas tecnologías en cirugía general y digestiva.* Barcelona: Masson, 2003: 248-54.
317. Elias D, Ouellet JF, Bellon N, Pignon JP, Pocard M, Lasser P. *Extrahepatic disease does not contraindicate hepatectomy for colorectal liver metastases.* Br J Surg 2003; 90: 567-74.
318. Scoggins CR, Meszoely MI, Blanke CD, Beauchamp D, Leach S. *Nonoperative management of primary colorectal cancer in patients with stage IV disease.* Ann Surg Oncol 1999; 6: 651-7.

319. Elias D, Lasser P, Rougier P, Ducreux M, Bognel C, Roche A. *Frequency, technical aspects, results, and indications of major hepatectomy after prolonged intra-arterial hepatic chemotherapy for initially unresectable hepatic tumors.* J Am Coll Surg 1995; 180: 213-9.
320. Gill S, Goldberg RM et al. *First line treatment strategies to improve survival in patients with advanced colorectal cancer.* Ann Surg Oncol 2004; 64: 27-44.
321. Martin R, Paty P, Fong Y, Grace A, Cohen A, DeMatteo R et al. *Simultaneous Liver and colorectal resections are safe for synchronous colorectal liver metastasis.* J Am Coll Surg 2003; 197: 233-42.
322. Hohenberger P, Schlag P, Gemeth T, Herffarth CH. *Pre and postoperative carcinoembryonic antigen determinations in hepatic resection for colorectal metastases. Predictive value and implications for adjuvant treatment based on multivariate analysis.* Ann Surg 1994; 219: 135-43.
323. Wettergren A, Larsen PN, Rasmussen A, Hillingsö JG, Kirkegaard P. *Liver resection over the last decade.* Ugeskr Laeger. 2008 Apr 14; 170(16): 1326-9. Citado por: Ludbrook J et al. *Optimizing the approach to patients with potentially resectable liver metastases from colorectal cancer.* ANZ J Surg. 2008 May; 78(5): 415.
324. Doci R, Bignami P, Montalto F, Gennari L. *Prognostic factors for survival and disease free survival in hepatic metastases from colorectal cancer treated by resection.* Ann of Surg 1995; 81: 143-6.
325. Riedl CC, Akhurst T, Larson S, Stanziale SF, Tuorto S, Bhargava A, Hricak H, Klimstra D, Fong Y. *18F-FDG PET scanning correlates with tissue markers of poor prognosis and predicts mortality for patients after liver resection for colorectal metastases.* J Nucl Med. 2007 May; 48 (5): 771-5.
326. Baron RL et al. *Understanding and optimizing use of contrast material for CT of the liver.* AJR 1994; 163: 323-31.
327. Torras J, Figueres J et al. *Metastasis hepáticas de carcinoma colorectal.* Cir Esp 2003; 73 (1): 68-73.
328. Duffy MJ, van Dalen A, Haglund C, Hansson L, Klapdor R, Lamerz R, Nilsson O, Sturgeon C, Topolcan O. *Clinical utility of biochemical markers in colorectal cancer: European Group on Tumour Markers (EGTM) guidelines.* Eur J Cancer. 2003 Apr; 39 (6): 718-27. Review.
329. Koga H, Moriya Y, Akasu T, Fujita S. *The relationship between prognosis and CEA after hepatic resection in patients with colorectal carcinomas.* Eur J Surg Oncol. 1999 Jun; 25 (3): 292-6.
330. Thirion P, Wolmark N, Haddad E, Buyse M, Piedbois P. *Survival impact of chemotherapy in patients with colorectal metastases confined to the liver: a reanalysis of 1458 non operable patients randomised in 22 trials and 4 metanalyses.* Metanalysis Group of Cancer. Ann Oncol 1999; 10: 1317-20.
331. *Council of Biology Editors.* Ed. Manual de Estilo. Barcelona: Salvat, 1987. Págs. 43-55.
332. Colton T et al. *Estadística en Medicina.* Ed. Salvat. Barcelona, 1999. Págs. 332-335.
333. Lamotte M et al. *Estadística Biológica. Principios fundamentales.* Ed. Toray-Masson, Barcelona, 1996. Págs. 42-50.

334. Milton JS, Tsokos JO et al. *Estadística para Biología y Ciencias de la Salud*. Ed. Interamericana. McGraw-Hill, Madrid, 1999. Págs. 264-270.
335. Pardell H, Cobo E et al. *Manual de Biestadística*. Ed. Masson, Barcelona. 1996. Págs. 33-47.
336. Schwartz D et al. *Métodos Estadísticos para médicos y biólogos*. Ed. Herder, Barcelona, 1998. Págs. 114-170.
337. Rifenburg R et al. *Statistics in Science of Medicine*. 1ª ed. San Diego: Academic Press, 1999; págs. 457-65.
338. Sokal RR, Rohlf FJ. *Introducción a la bioestadística*. Ed. Reverté, Barcelona 1996. Págs. 63-77.
339. Steel GD, Torrie JH et al. *Bioestadística. Principios y Procedimientos*. Ed. McGraw-Hill, Bogotá, 1985. Págs. 26-82.
340. Kaplan EL, Meier P. *Non parametric estimation from incomplete observations*. J Am Stat Assoc 1958; 53:457-81.
341. Gallivan S, Young A, Utley M. *Potential bias in Kaplan-Meier survival analysis applied to rheumatology drug studies*. Rheumatology 2000; 39:1-2.
342. Ormsby C et al. *Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier*. Apuntes de Bioestadística. Medicina Universitaria 2005; 7(28):179-81.
343. Pilote L, Essebag V, Platt RW, Abrahamowicz M. *Comparison of nested case-control and survival analysis methodologies for analysis of time-dependent exposure*. BMC Med Res Methodol 2005; 5:5-12.
344. Marín C, Robles R, Pérez D, López A, Parrilla P. *Factores pronósticos tras resección hepática de metástasis hepáticas de cáncer colorrectal*. Unidad de Cirugía Hepática y Trasplante Hepático, Departamento de Cirugía, Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. El Palmar, Murcia, España. Cir. Esp. 2009; 85(1): 32-39.
345. Cady B, Stone MD et al. *The role of surgical resection of liver metastases in colorectal carcinoma*. Semin Oncol. 1991; 8: 399-06.
346. Shirabe K, Takenaka K, Gion T, Fujiwara Y, Shimada M, Yanaga K et al. *Analysis of prognostic risk factors in hepatic resection for metastatic colorectal carcinoma with special reference to the surgical margin*. Br J Surg. 1997; 84: 1077-80.
347. Sasaki A, Kai S, Endo Y, Iwaki K, Uchida H, Tominaga M et al. *Prognostic value of preoperative peripheral blood monocyte count in patients with colorectal liver metastases after liver resection*. J Gastrointest Surg. 2007; 11: 596-602.
348. Morales MD, Robles R, Marín C, Capel A, Vázquez V, Reus M et al. *Cálculo del volumen hepático mediante TC espiral: utilidad en la planificación de la resección hepática mayor en pacientes no cirróticos*. Cir Esp. 2004; 76: 152-8.
349. Robles R, Marín C, Abellán B, López A, Pastor P, Parrilla P. *A new approach to hand assisted laparoscopic liver surgery*. Surg Endosc. 2008; doi: 10.1007/s00464-008-9770-x.

350. Robles R, Marín C, Abellán B, López A, Ramirez P, Parrilla P. *Hepatectomía izquierda y derecha realizadas mediante abordaje laparoscópico asistido con la mano*. Descripción de una técnica original. *Cir. Esp.* 2006; 80: 326-30.
351. Laurent C, Sa Cunha A, Rullier E, Smith D, Saric J. *Impact of microscopic hepatic lymph node involvement on survival after resection of colorectal liver metastases*. *J Am Coll Surg.* 2004; 198: 884-91.
352. Halazun KJ, Aldoori A, Malick HZ, Al-Mukhtar A, Prasad KR, Togood GJ et al. *Elevated preoperative neutrophil to lymphocyteratio predicts survival following hepatic resection for colorectal liver metastases*. *Eur J Surg Oncol.* 2007; 34: 55-60.
353. Jaeck D, Nakano H, Bachellier P, Inoue K, Weber JC, Oussoultzoglou E et al. *Significance of hepatic pedicle lymph node involvement in patients with colorectal liver metastases: a prospective study*. *Ann Surg Oncol.* 2002; 9: 430-8.
354. Chafai N, Chan CLH, Bokey EL, Dent OF, Sinclair G, Chapuis PH. *What factors influence survival in patients with unresected synchronous liver metastases after resection of colorectal cancer?*. *Colorectal Dis.* 2005; 7: 176-81.
355. Adam R, Delvart V, Pascal G, Valeanu A, Castaing D, Azoulay D et al. *Rescue surgery for unresectable colorectal cancer liver metastases downstaged by chemotherapy: a model to predict long-term survival*. *Ann Surg.* 2004; 240: 644-58.
356. Yoshiyuki N, Mitsuo N, Sahio K, Hiromichi K, Michiyoshi H, Yukio A et al. *Clinical predictors of recurrence site after hepatectomy for metastatic colorectal cancer*. *HepatoGastroenterology* 2001; 48: 1680-4.
357. Elias D, Sideris L, Pocard M, Oullet JF, Boige V, Lasser P et al. *Results of R0 resection for colorectal liver metastases associated with extrahepatic disease*. *Ann Surg.* 2004; 11: 274-80.
358. Ueno H, Mochizuki H, Hashiguchi Y, Hatsuse K, Fujimoto H, Hase K. *Predictors of extrahepatic recurrence after resection of colorectal liver metastases*. *Br J Surg.* 2004; 91: 327-33.
359. Adam R, Pascal G, Azoulay D, Tanaka K, Castaing D, Bismuth H. *Liver resection for colorectal metastases: the third hepatectomy*. *Ann Surg.* 2003; 238: 871-84.
360. Hughes KS, Rosenstein RB, Songhorabodi S, Adson MA, Ilstrup DM, Fortner JG et al. *Resection of the liver for colorectal carcinoma metastases. A multi-institutional study of long-term survival*. *Colorectal Dis.* 1988; 31: 1-4.
361. Shirabe K, Takenaka K, Gion T, Fujiwara Y, Shimada M, Yanaga K et al. *Analysis of prognostic risk factors in hepatic resection for metastatic colorectal carcinoma with special reference to the surgical margin*. *Br J Surg.* 1997; 84: 1077-80.
362. Cady B, Jenkins R, Steele G, Lewis W, Stone M, McDermott W et al. *Surgical margin in hepatic resection of colorectal metastases: critical and improvable determinant of outcome*. *Ann Surg.* 1998; 227: 566-71.
363. Yamamoto J, Sugihara K, Kosuge T, Takayama T, Shimada K, Yamasaki S et al. *Pathologic support for limited hepatectomy in treatment of liver metastases of colorectal cancer*. *Ann Surg.* 1995; 221: 74-8.

364. Figueras J, Torras J, Martí-Rague J, Valls C, Ramos E, Navarro M et al. *Resección quirúrgica de las metástasis hepáticas de carcinoma colorrectal. Tratamiento de las recidivas.* Cir Esp. 2004; 76: 292-9.
365. Adam R, Pascal G, Castaing D, Azoulay D, Delvart V, Paule B et al. *Tumour progression while on chemotherapy: a contraindication to the liver resection for multiple colorectal metastases?.* Ann Surg. 2004; 240: 1052-64.
366. Mentha G, Majno PE, Andres A, Rubbia-Brandt L, Morel P, Roth AD. *Neoadjuvant chemotherapy and resection of advanced synchronous liver metastases before treatment of the colorectal primary.* Br J Surg. 2006; 93: 872-8.
367. Marín-Hargreaves G, Artigas V, González JA, Martínez C, Marcuello E, Trías-Folch M. *Cirugía secuencial inversa después de quimioterapia neoadyuvante por metástasis hepáticas sincrónicas de cáncer colorrectal.* Cir Esp. 2007; 82: 235-7.
368. Wanebo HJ, Rao B, Pinsky CM, Hoffman RG, Stearns M, Schwartz MK et al. *The use of preoperative carcinoembryonic antigen level as a prognostic indicator to complement pathological staging.* N Engl J Med. 1978; 299: 448-51.
369. Ueno H, Mochizuki H, Hatsuse K, Hase K, Yamamoto T. *Indicators for treatment strategies of colorectal liver metastases.* Ann Surg. 2000; 231: 59-66.
370. Hohenberger P, Schlag PM, Gerneth T, Herfarth C. *Pre and postoperative carcinoembryonic antigen determinations in hepatic resection for colorectal metastases. Predictive value and implications for adjuvant treatment based on multivariate analysis.* Ann Surg. 1994; 219: 135-43.
371. Rees M, Tekkis PP, Welsh FK, O'Rourke T, John TG. *Evaluation of long-term survival after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: a multifactorial model of 929 patients.* Ann Surg. 2008 Jan; 247 (1): 125-35.
372. Pawlik TM, Scoggins CR, Zorzi D, Abdalla EK, Andres A, Eng C, Curley SA, Loyer EM, Muratore A, Mentha G, Capussotti L, Vauthey JN. *Effect of surgical margin status on survival and site of recurrence after hepatic resection for colorectal metastases.* Ann Surg. 2005 May; 241 (5): 715-22.
373. Are C, Gonen M, Zazzali K, Dematteo RP, Jarnagin WR, Fong Y, Blumgart LH, D'Angelica M. *The impact of margins on outcome after hepatic resection for colorectal metastasis.* Ann Surg. 2007 Aug; 246 (2): 295-300.
374. Kooby DA, Stockman J, Ben-Porat L, Gonen M, Jarnagin WR, Dematteo RP, Tuorto S, Wuest D, Blumgart LH, Fong Y. *Influence of transfusions on perioperative and long-term outcome in patients following hepatic resection for colorectal metastases.* Ann Surg. 2003 Jun; 237 (6): 860-9.
375. Clavien PA, Barkun J, de Oliveira ML, Vauthey JN, Dindo D, Schulick RD et al. *The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience.* Ann Surg. 2009 Aug; 250 (2): 187-96.
376. de Haas RJ, Wicherts DA, Flores E, Azoulay D, Castaing D, Adam R. *R1 resection by necessity for colorectal liver metastases: is it still a contraindication to surgery?.* Ann Surg. 2008 Oct; 248 (4): 626-37.

377. Morris-Stiff G, Tan YM, Vauthey JN. *Hepatic complications following preoperative chemotherapy with oxaliplatin or irinotecan for hepatic colorectal metastases*. Eur J Surg Oncol. 2008 Jun; 34 (6): 609-14. Review.
378. 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 Mar; 94 (3): 274-86. Review.
379. Peppercorn PD, Reznick RH, Wilson P, Slevin ML, Gupta RK. *Demonstration of hepatic steatosis by computerized tomography in patients receiving 5-fluorouracil-based therapy for advanced colorectal cancer*. Br J Cancer. 1998 Jun; 77 (11): 2008-11.
380. Parikh AA, Gentner B, Wu TT, Curley SA, Ellis LM, Vauthey JN. *Perioperative complications in patients undergoing major liver resection with or without neoadjuvant chemotherapy*. J Gastrointest Surg. 2003 Dec; 7 (8): 1082-8.
381. Karoui M, Penna C, Amin-Hashem M, Mitry E, Benoist S, Franc B, Rougier P, Nordlinger B. *Influence of preoperative chemotherapy on the risk of major hepatectomy for colorectal liver metastases*. Ann Surg. 2006 Jan; 243 (1): 1-7.
382. Vauthey JN, Pawlik TM, Ribero D, Wu TT, Zorzi D, Hoff PM, Xiong HQ, Eng C, Lauwers GY, Mino-Kenudson M, Risio M, Muratore A, Capussotti L, Curley SA, Abdalla EK. *Chemotherapy regimen predicts steatohepatitis and an increase in 90-day mortality after surgery for hepatic colorectal metastases*. J Clin Oncol. 2006 May 1; 24 (13): 2065-72.
383. Aloia T, Sebagh M, Plasse M, Karam V, Lévi F, Giacchetti S, Azoulay D, Bismuth H, Castaing D, Adam R. *Liver histology and surgical outcomes after preoperative chemotherapy with fluorouracil plus oxaliplatin in colorectal cancer liver metastases*. J Clin Oncol. 2006 Nov 1; 24 (31): 4983-90.
384. Lazo PA et al. *Alteraciones genéticas en el carcinoma de colon*. Med Clin. 1992; 99: 350-354.
385. Casimiro C et al. *Factores etiopatogénicos en el cáncer colorrectal. Aspectos genéticos y clínicos*. Nutr. Hosp. 2002; 17 (2): 63-71.
386. Battifora H et al. *The multitumor (sausage) tissue block: novel method for immunohistochemical antibody testing*. Lab Invest 1986; 55: 244-8.
387. Kononen J et al. *Tissue microarrays for high-throughput molecular profiling of tumor specimens*. Nat Med 1998; 4: 844-7.
388. Milanes-Yearsley M et al. *Tissue MicroArray: A cost and Time-Effective Method for correlative studies by regional and national cancer study groups*. Mod Pathol 2002; 15 (12): 1366-1373.
389. Jaksch M, Múnera J, Bajpai R, Terskikh A, Oshima R. *Cell Cycle Dependent Variation of a CD133 Epitope in human embryonic stem cell, colon cancer, and melanoma cell lines*. Cancer Res 2008; 68 (19): 7882-6.
390. Parmiani et al. *Expression Profiles Cell-cell Adhesion Molecule. Phenotypic characterization of human colorectal cancer stem cells*. Proceedings of the National Academy of Sciences of USA (PNAS) 2007; 104 (24): 10158-10163.

DIRECCIONES DE INTERÉS EN INTERNET

- American Journal of Surgical Pathology. <http://www.ajsp.com/>
- National Guideline Clearinghouse. <http://www.guidelines.gov/index.asp>
- Canadian Task Force in Preventive Health Care. <http://www.ctfphc.org/>
- Institute of Health Sciences. University of Oxford. <http://www.ihp.ox.ac.uk/>
- Guide Clinical Preventive Services 2nd Ed Report of the US Preventive Services Task Force <http://odphp.osophs.dhhs.gov/PUBS/GUIDECPS/PDF/Frontmtr.PDF>
- Protocolos de actuación en la Clínica Mayo. <http://www.mayoclinic.com/calcs>
- Bethesda National Cancer Institute. Cancer Therapy Evaluation Program (CTEP). <http://ctep.cancer.gov/reporting/ctc.html>
- Guías de Práctica Clínica de la Sociedad Española de Diagnóstico por Imagen del Abdomen (SEDIA) y de la Sociedad Española de Radiología Médica (SERAM).
<http://www.seram.es>
- Guías de Práctica Clínica en Cáncer de Cataluña. OncoGuía de colon y recto.
<http://www.aatrm.net>
- Abcam. The largest catalog of the best antibodies in the world.
<http://www.abcam.com/index.html?datasheet=19898>
<http://www.proteinatlas.org>
- Annals of Surgical Oncology. <http://www.annalsurgicaloncology.org>
- Nature. International weekly journal of science. <http://www.nature.com/nature/journal>
- SPSS® 15.0 Brief Guide
<http://www.washington.edu/uware/spss/docs/SPSS%20Brief%20Guide%202016.0.pdf>

VIII. ANEXOS

ANEXO I

NIVELES DE EVIDENCIA, FUERZA DE LAS RECOMENDACIONES Y GRADOS DE CONSENSO

NIVELES DE EVIDENCIA, FUERZA DE LAS RECOMENDACIONES Y GRADOS DE CONSENSO*

En los programas de actividades preventivas y en las guías de práctica clínica se ofrecen una serie de recomendaciones para la realización o no de determinadas intervenciones. Estas recomendaciones se basan en una valoración crítica de la literatura científica.

Existen muchos tipos diferentes de diseño de estudios: metaanálisis, ensayos clínicos aleatorios, cohortes, casos- controles, series de casos sin grupo control, estudios descriptivos, etc.

No todos los diseños tienen el mismo poder para recomendar o no una determinada intervención; existe una gradación. Los diferentes tipos de estudios se pueden clasificar según la calidad de evidencia que ofrecen.

Se ofrece a continuación una clasificación de los niveles de evidencia.

*Fuente: Oxford Centre for Medicine based Evidence Levels of Evidence and Grades of Recommendation©. May 2007. Produced by Bob Phillips, Chris Ball, Dave Sackett, Doug Badenoch, Sharon Straus, Brian Haynes, Martin Dawes since November 1998©. Institute of Health Sciences. University of Oxford. <http://www.ihs.ox.ac.uk/>

1) Niveles de evidencia

Grado I Evidencia obtenida a partir de al menos un ensayo clínico randomizado y controlado bien diseñado

- 1⁺⁺ Meta-análisis de alta calidad, revisiones sistemáticas de de ensayos controlados y aleatorizados (ECA) o ECA con riesgo de sesgos muy bajo
- 1⁺ Meta-análisis bien realizados, revisiones sistemáticas de ECA, o ECA con riesgo de sesgos bajo
- 1- Meta-análisis, revisiones sistemáticas de ECA, o ECA con riesgo de sesgos alto

Grado II – 1 Evidencia obtenida a partir de ensayos clínicos no randomizados y bien diseñados

- 2⁺⁺ Revisiones sistemáticas de alta calidad de estudios de cohortes o casos-contróles. Estudios de cohortes o casos-contróles con riesgo de sesgos muy bajo y alta probabilidad de que la relación sea causal

Grado II – 2 Evidencia obtenida a partir de estudios de cohortes (2a: prospectivo y 2b: retrospectivo)

- 2⁺ Estudios de cohortes y casos-contróles bien realizados y con riesgo de sesgos bajo y probabilidad moderada de que la relación sea causal

Grado II – 3 Evidencia obtenida a partir de múltiples series comparadas en el tiempo, con o sin grupo control. Incluye resultados "dramáticos" producidos por experimentos no controlados (p. Ej. Penicilina en los años 40)

- 2- Estudios de cohortes y casos-contróles con riesgo de sesgos alto y riesgo significativo de que la relación no sea causal

Grado III Opiniones basadas en experiencias clínicas, estudios descriptivos o informes de comités de expertos

- 3 Estudios no analíticos (Ej. Serie de casos)

2) Fuerza de las recomendaciones

- A.-** Existe adecuada evidencia científica para adoptar una práctica
I, II- 1
Al menos un meta-análisis, revisión sistemática de ECA, o ECA de nivel 1⁺⁺, directamente aplicables a la población diana, o evidencia suficiente derivada de estudios de nivel 1⁺, directamente aplicable a la población diana y que demuestren consistencia global en los resultados
- B.-** Existe cierta evidencia para recomendar la práctica
II- 1, II- 2
Evidencia suficiente derivada de estudios de nivel 2⁺⁺, directamente aplicable a la población diana y que demuestren consistencia global en los resultados. Evidencia extrapolada de estudios de nivel 1⁺⁺ o 1⁺
- C.-** Hay insuficiente evidencia para recomendar o no recomendar la práctica
III
Evidencia suficiente derivada de estudios de nivel 2⁺, directamente aplicable a la población diana y que demuestren consistencia global en los resultados. Evidencia extrapolada de estudios de nivel 2⁺⁺
- D.-** Existe cierta evidencia para no recomendar la práctica
II- 1, II- 2
Evidencia de nivel 3 ó 4. Evidencia extrapolada de estudios de nivel 2⁺
- E.-** Existe adecuada evidencia científica para no adoptar la práctica
I, II- 1

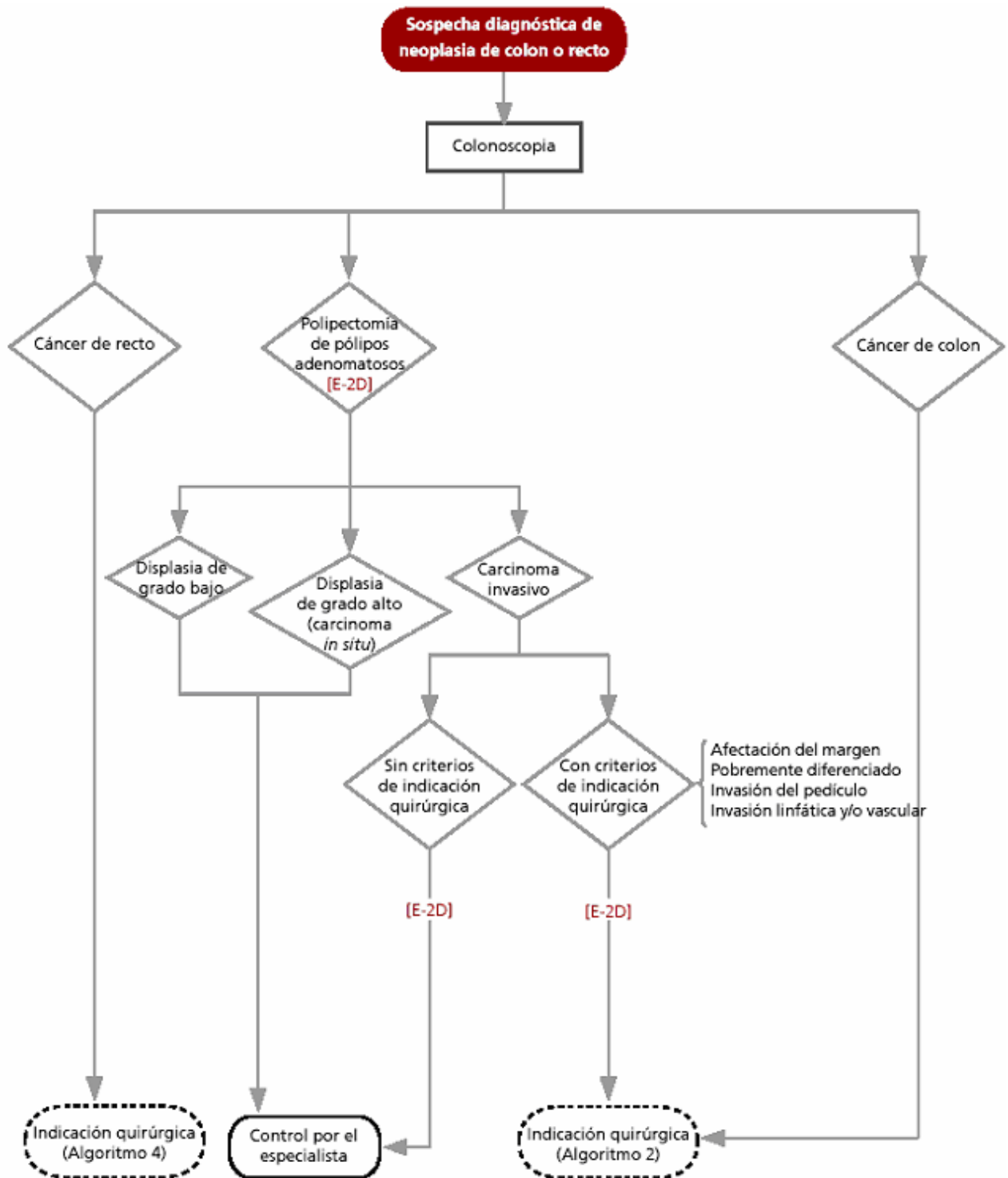
3) Grados de Consenso

- E.-** Estándar. Cuando todo el grupo de trabajo está de acuerdo en considerar recomendable la intervención que se plantea en el contexto concreto del algoritmo
- OC.-** Opción de consenso. Cuando la mayoría (90%) del grupo de trabajo considera recomendable la intervención que se plantea en el contexto concreto del algoritmo
- O.-** Opción. Cuando hay discrepancias mayores sobre si la intervención es recomendable y no se ha llegado a un consenso por parte de la mayoría del grupo de trabajo

ANEXO II

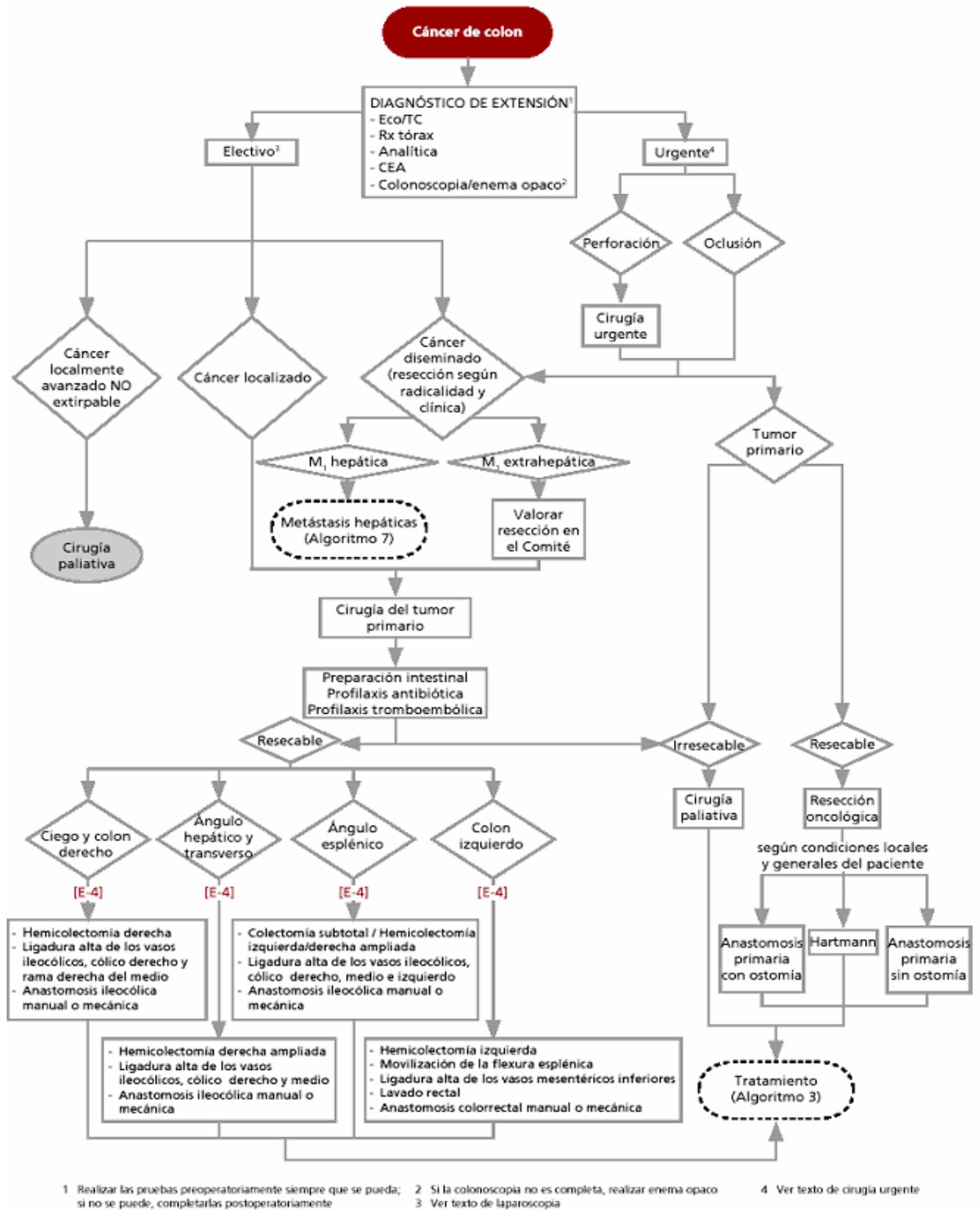
ALGORITMOS

ALGORITMO 1.- Manejo de las lesiones preneoplásicas y neoplásicas¹.



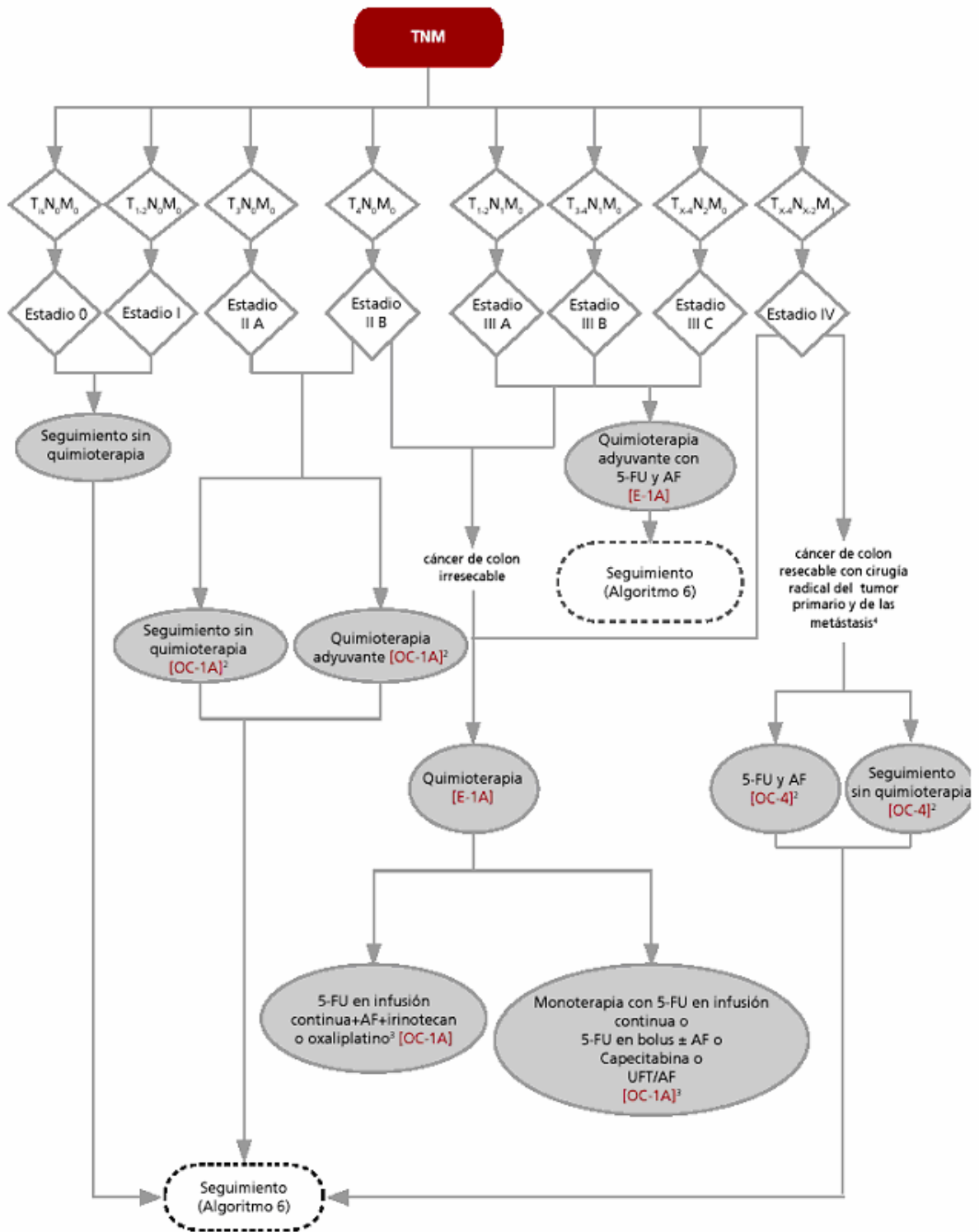
¹Fuente: Vidal Jové J, Allende Monclús H, Cervantes Ruipérez A et al. Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques. *Guías de Práctica Clínica en Cáncer de Cataluña. OncoGuía de colon y recto*. CatSalut. Departament de Sanitat i Seguretat Social. Generalitat de Catalunya. Barcelona. Noviembre 2003 (OG03/2003); Pág. 9.

ALGORITMO 2.- Indicación quirúrgica del cáncer de colon^{2*}.



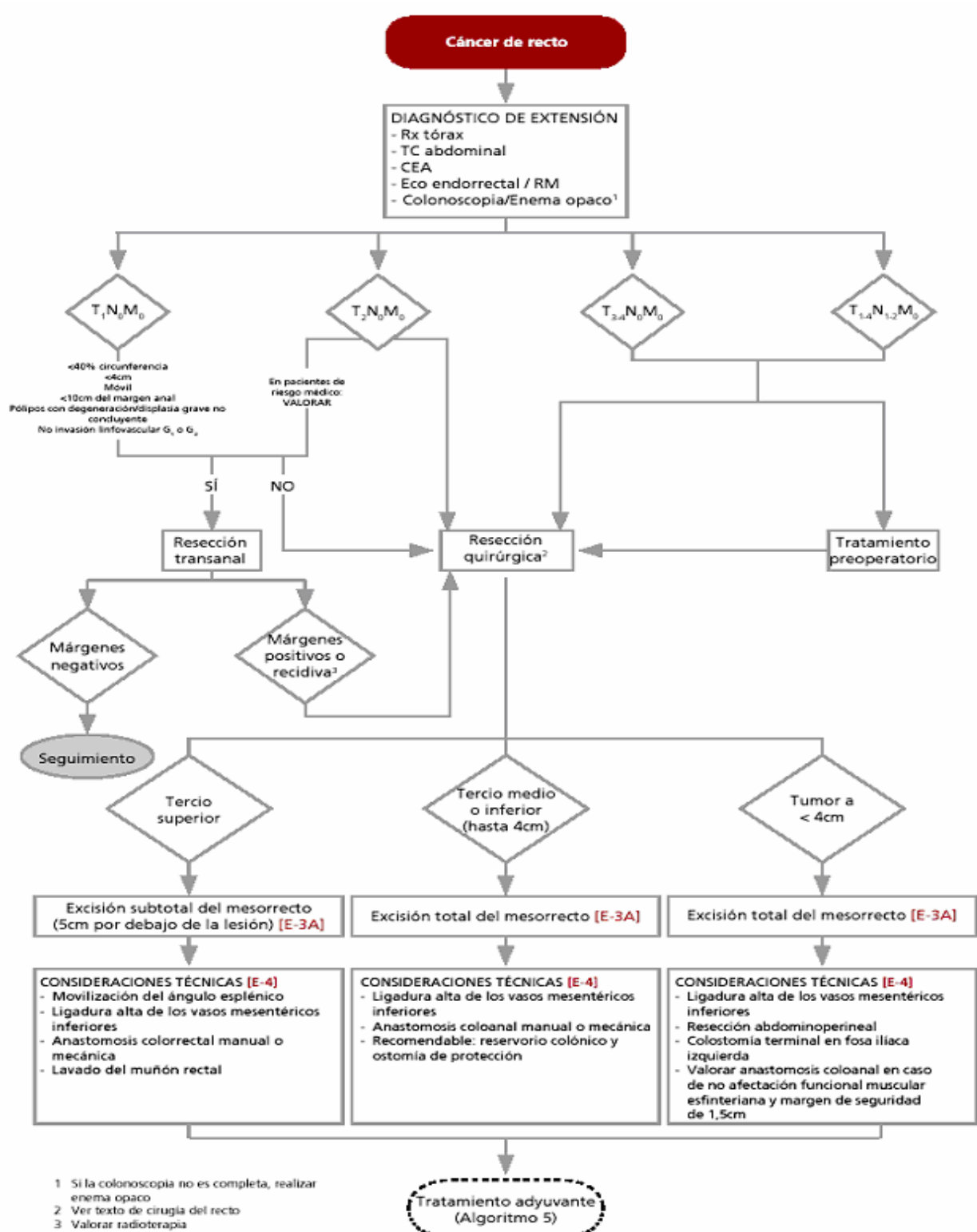
^{2*}Fuente: Vidal Jové J, Allende Monclús H, Cervantes Ruipérez A et al. Agencia d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques. *Guías de Práctica Clínica en Cáncer de Cataluña. OncoGuía de colon y recto*. CatSalut. Departament de Sanitat i Seguretat Social. Generalitat de Catalunya. Barcelona. Noviembre 2003 (OG03/2003); Pág. 10.

ALGORITMO 3.- Tratamiento complementario del cáncer de colon por estadios^{1,3}.



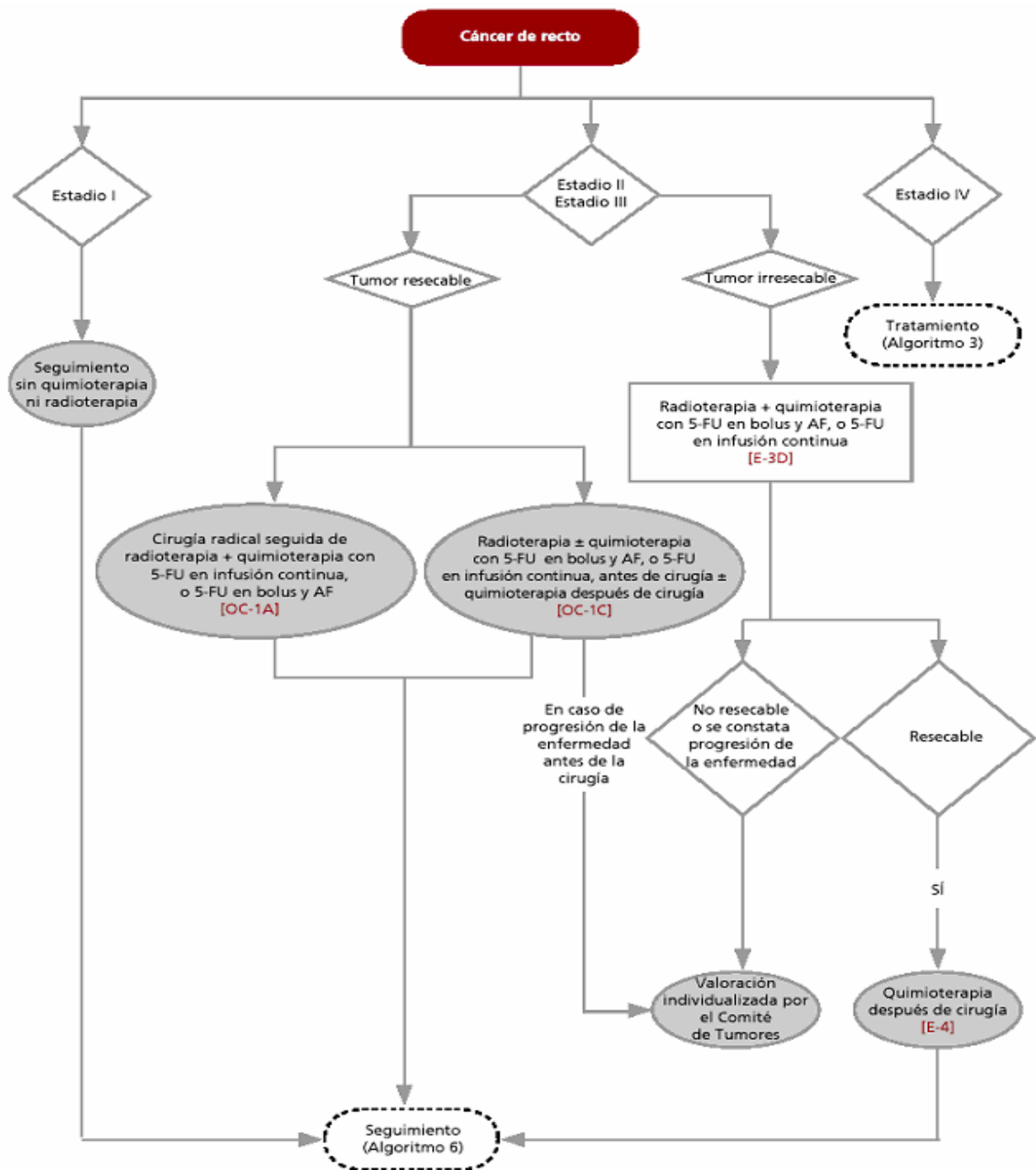
³Fuente: Vidal Jové J, Allende Monclús H, Cervantes Ruipérez A et al. Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques. *Guías de Práctica Clínica en Cáncer de Cataluña. OncoGuía de colon y recto*. CatSalut. Departament de Sanitat i Seguretat Social. Generalitat de Catalunya. Barcelona. Noviembre 2003 (OG03/2003); Pág. 11.

ALGORITMO 4.- Indicación quirúrgica del cáncer de recto⁴.



⁴Fuente: Vidal Jové J, Allende Monclús H, Cervantes Ruipérez A et al. Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques. *Guías de Práctica Clínica en Cáncer de Cataluña. OncoGuía de colon y recto*. CatSalut. Departament de Sanitat i Seguretat Social. Generalitat de Catalunya. Barcelona. Noviembre 2003 (OG03/2003); Pág. 12.

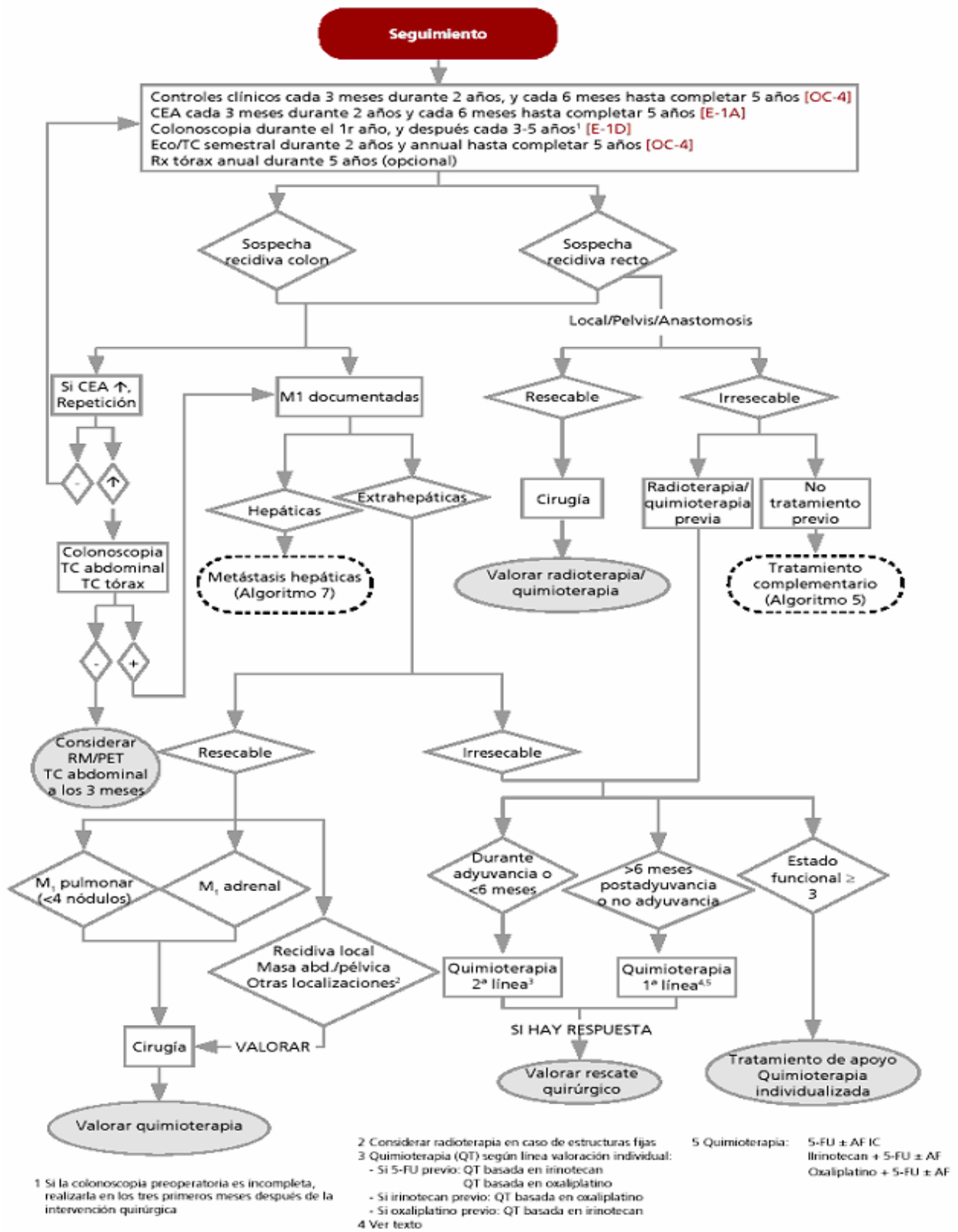
ALGORITMO 5.- Tratamiento complementario del cáncer de recto⁵.



1 Ver texto

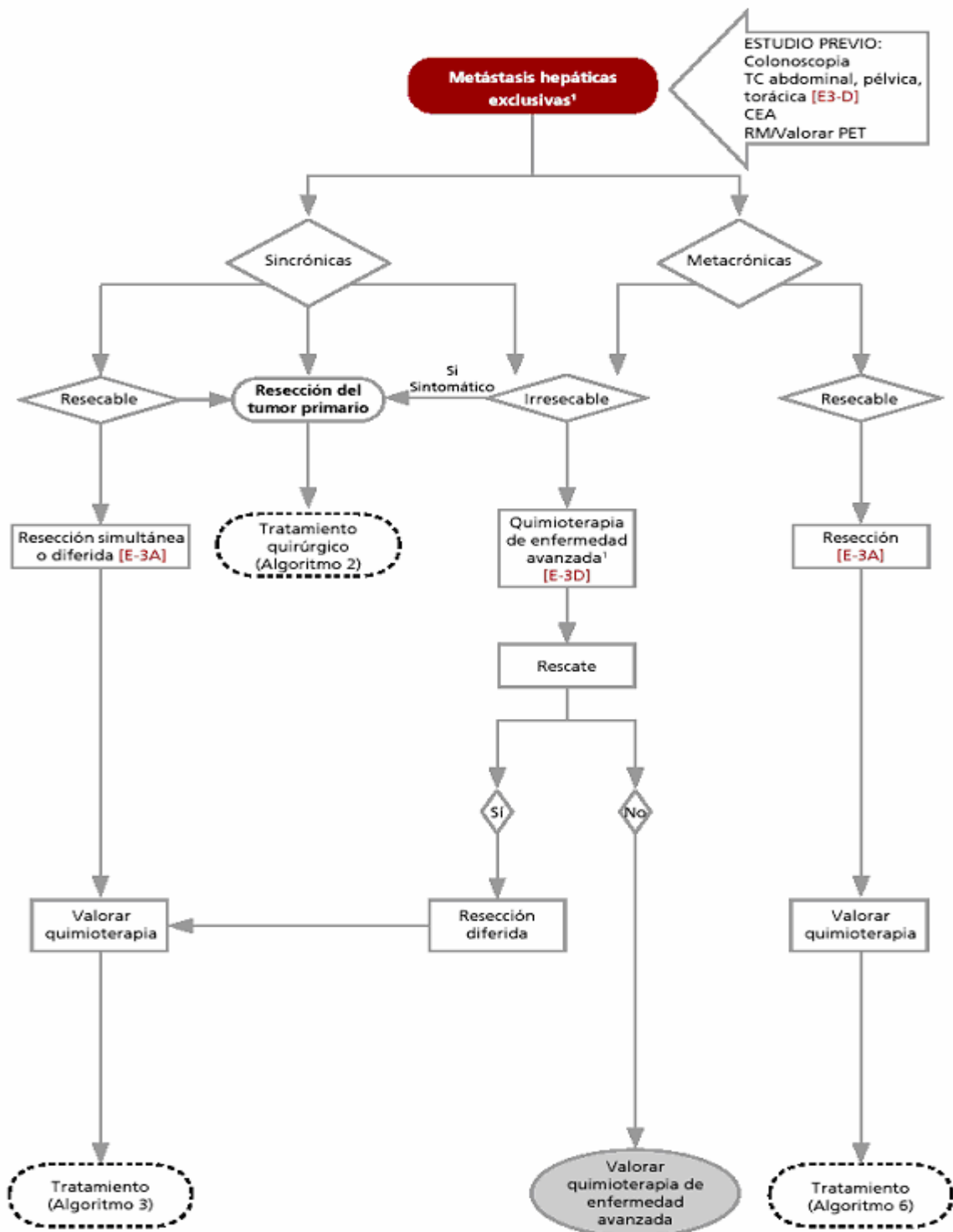
⁵Fuente: Vidal Jové J, Allende Monclús H, Cervantes Ruipérez A et al. Agència d’Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques. *Guías de Práctica Clínica en Cáncer de Cataluña. OncoGuía de colon y recto*. CatSalut. Departament de Sanitat i Seguretat Social. Generalitat de Catalunya. Barcelona. Noviembre 2003 (OG03/2003); Pág. 13.

ALGORITMO 6.- Seguimiento de la enfermedad local reseca⁶.



⁶Fuente: Vidal Jové J, Allende Monclús H, Cervantes Ruipérez A et al. Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques. *Guías de Práctica Clínica en Càncer de Catalunya. OncoGuía de colon y recto*. CatSalut. Departament de Sanitat i Seguretat Social. Generalitat de Catalunya. Barcelona. Noviembre 2003 (OG03/2003); Pág. 14.

ALGORITMO 7.- Metástasis hepáticas potencialmente resecables⁷.



1 Ver texto

⁷Fuente: Vidal Jové J, Allende Monclús H, Cervantes Ruipérez A et al. Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques. *Guías de Práctica Clínica en Cáncer de Cataluña. OncoGuía de colon y recto*. CatSalut. Departament de Sanitat i Seguretat Social. Generalitat de Catalunya. Barcelona. Noviembre 2003 (OG03/2003); Pág. 15.

ANEXO III

FIGURAS Y TABLAS

FIGURA 1.- Proyección de las venas suprahepáticas. Planos de proyección del hígado en cuatro secciones¹.

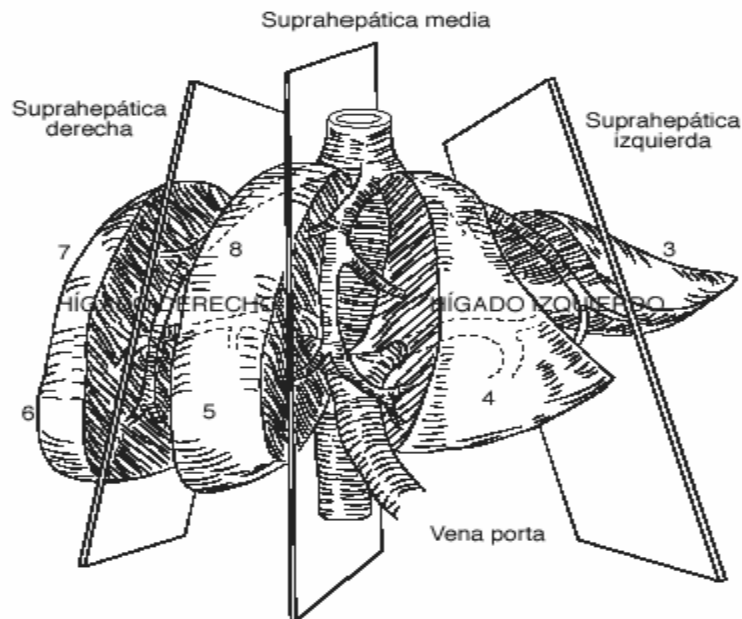
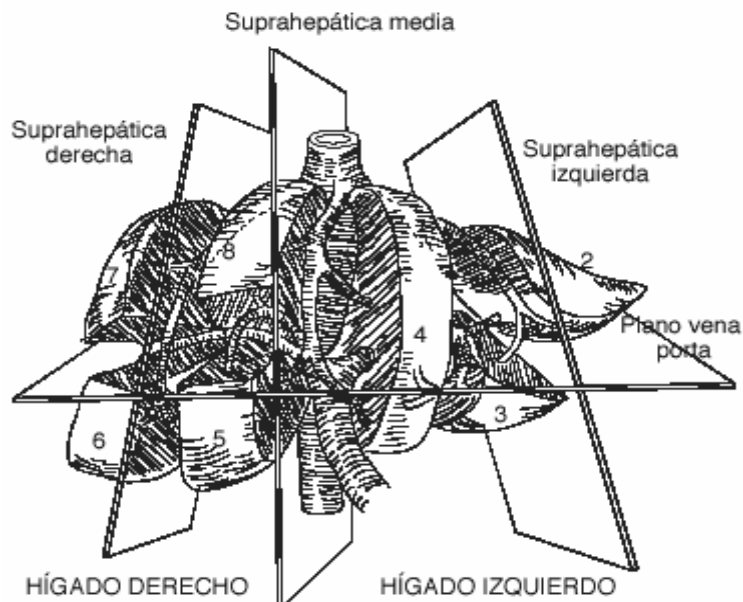


FIGURA 2.- Proyección de las venas suprahepáticas y bifurcación portal. División hepática en ocho segmentos².



¹Fuente: Casanova D, Figueras J, Pardo F. *Guía Clínica de la Asociación Española de Cirugía: Cirugía Hepática. Anatomía quirúrgica hepática. Fundamentos anatómicos de las resecciones hepáticas. Terminología Brisbane 2000. Ediciones Arán; 1ª Edición 2004; 1: 27.*

²Fuente: Casanova D, Figueras J, Pardo F. *Guía Clínica de la Asociación Española de Cirugía: Cirugía Hepática. Anatomía quirúrgica hepática. Fundamentos anatómicos de las resecciones hepáticas. Terminología Brisbane 2000. Ediciones Arán; 1ª Edición 2004; 1: 27.*

TABLA 1.- Clasificación TNM (UICC, 2002)³.**CATEGORÍA T (TUMOR PRIMARIO)**

T_x	No se puede valorar el tumor primario
T₀	No hay evidencia de tumor primario
T_{is}	Carcinoma <i>in situ</i> intraepitelial o invasión de la lámina propia ^a
T₁	Tumor que invade la submucosa
T₂	Tumor que invade la capa muscular
T₃	Tumor que invade a través de la capa muscular la subserosa o a los tejidos no peritonealizados pericólicos o perirrectales
T₄	Tumor que invade directamente otros órganos o estructuras ^{b, c} y/o perfora el peritoneo visceral

CATEGORÍA N (GANGLIOS LINFÁTICOS REGIONALES)

N_x	No se pueden valorar los ganglios regionales
N₀	Sin metástasis ganglionares regionales
N₁	Metástasis en 1 a 3 ganglios linfáticos regionales
N₂	Metástasis en 4 o más ganglios linfáticos regionales

Nota: Un nódulo tumoral en tejido adiposo pericólico/perirrectal sin evidencia histológica de ganglio linfático residual, se clasifica en la categoría pN como metástasis en ganglio linfático regional si el nódulo tiene la forma y el contorno suave de un ganglio linfático. Si el nódulo tiene un contorno irregular, debería estar en la categoría T y también codificado como V₁ (invasión venosa microscópica) o V₂, si es enormemente evidente.

CATEGORÍA M (METÁSTASIS)

M_x	No se puede valorar la presencia de metástasis a distancia
M₀	No se detectan metástasis a distancia
M₁	Metástasis a distancia

AGRUPACIÓN POR ESTADIOS

Estadio 0	T _{is} N ₀ M ₀
Estadio I	T ₁₋₂ N ₀ M ₀
Estadio IIA	T ₃ N ₀ M ₀
Estadio IIB	T ₄ N ₀ M ₀
Estadio IIIA	T ₁₋₂ N ₁ M ₀
Estadio IIIB	T ₃₋₄ N ₁ M ₀
Estadio IIIC	Cualquier T N ₂ M ₀
Estadio IV	Cualquier T Cualquier N M ₁

^a Incluye células cancerígenas confinadas dentro de la membrana basal glandular (intraepitelial) o lámina propia (intramucosa) sin extensión a través de la muscular mucosa a la submucosa.

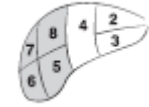
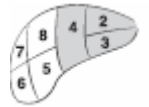
^b La invasión directa en T₄ incluye invasión de otros segmentos del colon o recto a través de la serosa; por ejemplo, invasión del colon sigmoide por un carcinoma de ciego.

^c El tumor que se adhiere a otros órganos o estructuras, macroscópicamente, se clasifica como T₄. Sin embargo, si no hay tumor presente en la adherencia, microscópicamente, la clasificación debería ser pT₃.

³Fuente: Vidal Jové J, Allende Monclús H, Cervantes Ruipérez A et al. Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques. *Guías de Práctica Clínica en Cáncer de Cataluña. OncoGuía de colon y recto*. CatSalut. Departament de Sanitat i Seguretat Social. Generalitat de Catalunya. Barcelona. Noviembre 2003 (OG03/2003); Pág. 16.

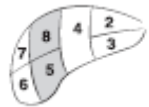
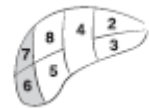

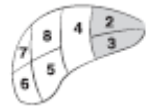
TABLA 2 y 3.- Terminología Brisbane 2000. Anatomía y resecciones hepáticas. División de primer orden⁴ y de segundo orden⁵.

DIVISIÓN DE PRIMER ORDEN

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

Límites: el límite de la división de primer orden que separa los dos hemihígados es un plano que va de la fosa vesicular a la vena cava inferior (plano medio del hígado).

DIVISIÓN DE SEGUNDO ORDEN

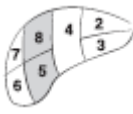
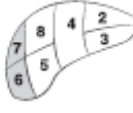
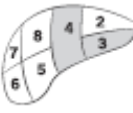
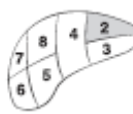
Término anatómico	Segmentos de Couinaud	Término quirúrgico	Esquema
<i>Sección anterior derecha</i>	5,8	<i>Seccionectomía anterior derecha</i>	
<i>Sección posterior derecha</i>	6,7	<i>Seccionectomía posterior derecha</i>	
<i>Sección medial izquierda</i>	4	<i>Seccionectomía medial izquierda o Resección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

⁴Fuente: Casanova D, Figueras J, Pardo F. *Guía Clínica de la Asociación Española de Cirugía: Cirugía Hepática. Anatomía quirúrgica hepática. Fundamentos anatómicos de las resecciones hepáticas. Terminología Brisbane 2000.* Ediciones Arán; 1ª Edición 2004; 1: 27.

⁵Fuente: Casanova D, Figueras J, Pardo F. *Guía Clínica de la Asociación Española de Cirugía: Cirugía Hepática. Anatomía quirúrgica hepática. Fundamentos anatómicos de las resecciones hepáticas. Terminología Brisbane 2000.* Ediciones Arán; 1ª Edición 2004; 1: 27.

TABLA 4.- Terminología Brisbane 2000. Anatomía y resecciones hepáticas. Addendum. División alternativa de segundo orden basada en la vena porta⁶.

ADDENDUM. DIVISIÓN ALTERNATIVA DE SEGUNDO ORDEN (DIVISIÓN DE SEGUNDO ORDEN BASADA EN LA VENA PORTA)

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

Sector anterior derecho y sección anterior derecha son sinónimos.



Sector posterior derecho y sección posterior derecha son sinónimos.

Sector medial izquierdo y sección medial izquierda (NO son sinónimos y NO son términos intercambiables. No describen las mismas áreas anatómicas).

Sector lateral izquierdo y sección lateral izquierda (NO son tampoco sinónimos y NO son términos intercambiables)

⁶Fuente: Casanova D, Figueras J, Pardo F. *Guía Clínica de la Asociación Española de Cirugía: Cirugía Hepática. Anatomía quirúrgica hepática. Fundamentos anatómicos de las resecciones hepáticas. Terminología Brisbane 2000.* Ediciones Arán; 1ª Edición 2004; 1: 27.

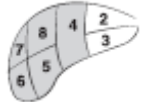

TABLA 5.- Terminología Brisbane 2000. Anatomía y resecciones hepáticas. División de tercer orden⁷.**DIVISIÓN DE TERCER ORDEN**

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

Para mayor claridad no se muestran los segmentos 1 y 9.

También es aceptable referirse a CUALQUIER resección por sus segmentos de tercer orden (la hepatectomía derecha se puede llamar también resección segmento 5-8).

TABLA 6.- Terminología Brisbane 2000. Anatomía y resecciones hepáticas. Otras resecciones hepáticas “seccionales”⁸.**OTRAS RESECCIONES HEPÁTICAS “SECCIONALES”**

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

⁷Fuente: Casanova D, Figueras J, Pardo F. *Guía Clínica de la Asociación Española de Cirugía: Cirugía Hepática. Anatomía quirúrgica hepática. Fundamentos anatómicos de las resecciones hepáticas. Terminología Brisbane 2000.* Ediciones Arán; 1ª Edición 2004; 1: 27.

⁸Fuente: Casanova D, Figueras J, Pardo F. *Guía Clínica de la Asociación Española de Cirugía: Cirugía Hepática. Anatomía quirúrgica hepática. Fundamentos anatómicos de las resecciones hepáticas. Terminología Brisbane 2000.* Ediciones Arán; 1ª Edición 2004; 1: 27.

TABLA 7.- Criterios clínicos establecidos por consenso para el diagnóstico de individuos con HNPCC⁹.

CRITERIOS DE AMSTERDAM MODIFICADOS

1. Tres miembros de la familia con CCR, uno en relación de 1^{er} grado con los otros dos y que estén involucradas las dos últimas generaciones, uno o más diagnosticados antes de los 45 años.
2. Tres familiares con tumores relacionados con HNPCC (CCR, endometrio, uretra o pelvis renal) de los cuales uno esté relacionado en 1^{er} grado con otro.
3. Dos generaciones afectadas con CCR y un caso diagnosticado antes de los 50 años.

CRITERIOS DE BETHESDA

1. Personas con cáncer cuyas familias cumplan con los criterios de Amsterdam.
2. Persona con dos cánceres relacionados con HNPCC.
3. Persona con CCR que tenga un familiar en 1^{er} grado con CCR o un cáncer extracolónico relacionado con HNPCC o adenoma colorectal, uno de los cánceres diagnosticado antes de los 45 años de edad y el adenoma diagnosticado antes de los 40 años.
4. Persona con CCR o cáncer de endometrio con diagnóstico antes de los 45 años.
5. Persona con CCR en colon ascendente con patrón indiferenciado antes de los 45 años de edad.
6. Persona con CCR de células en anillo de sello, menor de 45 años.
7. Persona con adenomas diagnosticado antes de los 40 años.

⁹Fuente: Rodríguez-Bigas MA, Boland CR, Hamilton SR, Henson DE, Jass JR, Khan PM et al. *A National Cancer Institute Workshop on Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer Syndrome: meeting highlights and Bethesda Guidelines*. J Natl Cancer Inst 1997; 89: 1758-62. Citado por: Montenegro M, Ramírez-Castro JL, Isaza J, Bedoya B, Muñetón-Peña CM. *Microsatellite instability among patients with colorectal cancer*. Rev Méd Chile 2006; 134: 1223.

ANEXO IV

HOJAS DE SEGUIMIENTO POSTOPERATORIO CÁNCER DE COLON Y RECTO

HOJA DE SEGUIMIENTO POSTOPERATORIO CÁNCER COLON Y RECTO A LOS 3 MESES DE LA INTERVENCIÓN*

Paciente

Apellidos, Nombre
 Fecha Nacimiento
 Fecha inicio control

Diagnósticos

Historia
 Éxitus

Tratamientos

Fecha
 Procedimiento

Clasificación pTNM

T N M
 Estado

Mes	Fecha	Estado Físico	Confort	Análisis Sangre	Marcadores	Colonoscopia	Ecografía	Rx Tórax	TAC	Eco Endorectal
3		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	SOLICITAR	CEA CA 19-9	NO SOLICITAR	NO SOLICITAR	NO SOLICITAR	NO SOLICITAR	
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		CEA CA 19-9					

(Controles a los 3, 6, 12, 18, 21, 24, 36, 48 y 60 meses desde el inicio)
 Próximo control el mes 6 desde el inicio

Inicio | tissuelink - Buscar con... | Reproductor de Wind... | 11_ANEXO_4B_TESIS... | USB DISK (E:) | Controles Evolutivos :... | PacientesIntro : Form... | **Paciente : Formulario** | 19:46

* Fuente: Documento creado en Microsoft Office Access 2003® para Windows XP® con número de serie 00-059-0200-92200529 por la Unidad de Cirugía Coloproctológica. Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. España.

HOJA DE SEGUIMIENTO POSTOPERATORIO CÁNCER COLON Y RECTO A LOS 6 MESES DE LA INTERVENCIÓN*

Paciente

Apellidos, Nombre
 Fecha Nacimiento
 Fecha inicio control

Historia
 Éxitus

Diagnósticos

Tratamientos

Fecha
 Procedimiento

Clasificación pTNM

T N M
 Estado

Mes	Fecha	Estado Físico	Confort	Análisis Sangre	Marcadores	Colonoscopia	Ecografía	Rx Tórax	TAC	Eco Endorectal
6		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> SOLICITAR	CEA CA 19-9	<input type="checkbox"/> SOLICITAR	<input type="checkbox"/> SOLICITAR	<input type="checkbox"/> SOLICITAR	<input type="checkbox"/> NO SOLICITAR	<input type="checkbox"/>
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	CEA CA 19-9	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

(Controles a los 3, 6, 12, 18, 21, 24, 36, 48 y 60 meses desde el inicio)
 Próximo control el mes 12 desde el inicio

Inicio | tissuelink - Buscar con... | Reproductor de Wind... | 11_ANEXO_4B_TESIS... | USB DISK (E:) | Controles Evolutivos... | PacientesIntro : Form... | **Paciente : Formulario** | 19:52

* Fuente: Documento creado en Microsoft Office Access 2003® para Windows XP® con número de serie 00-059-0200-92200529 por la Unidad de Cirugía Coloproctológica. Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. España.

HOJA DE SEGUIMIENTO POSTOPERATORIO CÁNCER COLON Y RECTO A LOS 12 MESES DE LA INTERVENCIÓN*

Microsoft Access - [Paciente : Formulario]

Archivo Edición Ver Insertar Formato Registros Herramientas Ventana ?

Tahoma 8

Escriba una pregunta

Paciente

Apellidos, Nombre

Fecha Nacimiento

Fecha inicio control

Historia

Éxito

Diagnósticos

Tratamientos

Fecha Procedimiento

Clasificación pTNM

T N M

Estadio

Mes	Fecha	Estado Físico	Confort	Análisis Sangre	Marcadores	Colonoscopia	Ecografía	Rx Tórax	TAC	Eco Endorectal
12				<input type="checkbox"/> SOLICITAR	CEA	<input type="checkbox"/> NO SOLICITAR	<input type="checkbox"/> NO SOLICITAR	<input type="checkbox"/> SOLICITAR	<input type="checkbox"/> SOLICITAR	
					CA 19-9					
					CEA					
					CA 19-9					

(Controles a los 3, 6, 12, 18, 21, 24, 36, 48 y 60 meses desde el inicio)
Próximo control el mes 18 desde el inicio

Inicio

tissuelink - Buscar con...

Reproductor de Wind...

11_ANEXO_4B_TESIS ...

USB DISK (E:)

Controles Evolutivos : ...

PacientesIntro : Form...

Paciente : Formulario

19:53

* Fuente: Documento creado en Microsoft Office Access 2003® para Windows XP® con número de serie 00-059-0200-92200529 por la Unidad de Cirugía Coloproctológica. Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. España.

HOJA DE SEGUIMIENTO POSTOPERATORIO CÁNCER COLON Y RECTO A LOS 18 MESES DE LA INTERVENCIÓN*

Paciente

Apellidos, Nombre: _____
 Fecha Nacimiento: _____
 Fecha inicio control: _____
 Historia: _____
 Éxitus: _____

Diagnósticos

Tratamientos

Fecha: _____ Procedimiento: _____

Clasificación pTNM

T N M
Estadio

Mes	Fecha	Estado Físico	Confort	Análisis Sangre	Marcadores	Colonoscopia	Ecografía	Rx Tórax	TAC	Eco Endorectal
18	_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> SOLICITAR	CEA <input type="checkbox"/> CA 19-9 <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> NO SOLICITAR	<input type="checkbox"/> NO SOLICITAR	<input type="checkbox"/> NO SOLICITAR	<input type="checkbox"/> NO SOLICITAR	<input type="checkbox"/>
1	_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> SOLICITAR	CEA <input type="checkbox"/> CA 19-9 <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> NO SOLICITAR	<input type="checkbox"/> NO SOLICITAR	<input type="checkbox"/> NO SOLICITAR	<input type="checkbox"/> NO SOLICITAR	<input type="checkbox"/>

(Controles a los 3, 6, 12, 18, 21, 24, 36, 48 y 60 meses desde el inicio)
 Próximo control el mes 21 desde el inicio

Inicio | tissuelink - Buscar con... | Reproductor de Wind... | 11_ANEXO_4B_TESIS ... | USB DISK (E:) | Controles Evolutivos : ... | PacientesIntro : Form... | **Paciente : Formulario** | 19:57

* Fuente: Documento creado en Microsoft Office Access 2003® para Windows XP® con número de serie 00-059-0200-92200529 por la Unidad de Cirugía Coloproctológica. Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. España.

HOJA DE SEGUIMIENTO POSTOPERATORIO CÁNCER COLON Y RECTO A LOS 21 MESES DE LA INTERVENCIÓN*

Microsoft Access - [Paciente : Formulario]

Archivo Edición Ver Insertar Formato Registros Herramientas Ventana ?

Tahoma 8

Escriba una pregunta

Paciente		Diagnósticos		Tratamientos		Clasificación pTNM	
Apellidos, Nombre				Fecha Procedimiento		<input type="checkbox"/> T <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> M Estadio	
Fecha Nacimiento	Historia						
Fecha inicio control	Éxito						

Mes	Fecha	Estado Físico	Confort	Análisis Sangre	Marcadores	Colonoscopia	Ecografía	Rx Tórax	TAC	Eco Endorectal
21				SOLICITAR	CEA	NO SOLICITAR	NO SOLICITAR	NO SOLICITAR	NO SOLICITAR	
					CA 19-9					
					CEA					
					CA 19-9					

(Controles a los 3, 6, 12, 18, 21, 24, 36, 48 y 60 meses desde el inicio)
Próximo control el mes 24 desde el inicio

Inicio

tissuelink - Buscar con... Reproductor de Wind... 11_ANEXO_4B_TESIS ... USB DISK (E:) Controles Evolutivos ... PacientesIntro : Form... Paciente : Formulario 19:57

* Fuente: Documento creado en Microsoft Office Access 2003® para Windows XP® con número de serie 00-059-0200-92200529 por la Unidad de Cirugía Coloproctológica. Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. España.

HOJA DE SEGUIMIENTO POSTOPERATORIO CÁNCER COLON Y RECTO A LOS 24 MESES DE LA INTERVENCIÓN*

Paciente

Apellidos, Nombre:

Fecha Nacimiento: Historia:

Fecha inicio control: Éxito:

Diagnósticos

Tratamientos

Fecha: Procedimiento:

Clasificación pTNM

T N M

Estadio:

Mes	Fecha	Estado Físico	Confort	Análisis Sangre	Marcadores	Colonoscopia	Ecografía	Rx Tórax	TAC	Eco Endorectal
24	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/> SOLICITAR	CEA <input type="text"/> CA 19-9 <input type="text"/>	<input type="checkbox"/> SOLICITAR	<input type="checkbox"/> SOLICITAR	<input type="checkbox"/> SOLICITAR	<input type="checkbox"/> NO SOLICITAR	<input type="text"/>
	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/> SOLICITAR	CEA <input type="text"/> CA 19-9 <input type="text"/>	<input type="checkbox"/> SOLICITAR	<input type="checkbox"/> SOLICITAR	<input type="checkbox"/> SOLICITAR	<input type="checkbox"/> NO SOLICITAR	<input type="text"/>

(Controles a los 3, 6, 12, 18, 21, 24, 36, 48 y 60 meses desde el inicio)
Próximo control el mes 36 desde el inicio

Inicio | tissuelink - Buscar con... | Reproductor de Wind... | 11_ANEXO_4B_TESIS... | USB DISK (E:) | Controles Evolutivos :... | PacientesIntro : Form... | **Paciente : Formulario** | 19:58

* Fuente: Documento creado en Microsoft Office Access 2003® para Windows XP® con número de serie 00-059-0200-92200529 por la Unidad de Cirugía Coloproctológica. Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. España.

HOJA DE SEGUIMIENTO POSTOPERATORIO CÁNCER COLON Y RECTO A LOS 36 MESES DE LA INTERVENCIÓN*

Paciente

Apellidos, Nombre: _____

Fecha Nacimiento: _____

Fecha inicio control: _____

Historia: _____

Éxito: _____

Diagnósticos

Tratamientos

Fecha: _____

Procedimiento: _____

Clasificación pTNM

T N M

Estadio

Mes	Fecha	Estado Físico	Confort	Análisis Sangre	Marcadores	Colonoscopia	Ecografía	Rx Tórax	TAC	Eco Endorectal
36	_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> SOLICITAR	CEA <input type="checkbox"/> NO SOLICITAR	<input type="checkbox"/> NO SOLICITAR	<input type="checkbox"/> SOLICITAR	<input type="checkbox"/> SOLICITAR	<input type="checkbox"/> NO SOLICITAR	<input type="checkbox"/>
_____	_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	CEA <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
_____	_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	CA 19-9 <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

(Controles a los 3, 6, 12, 18, 21, 24, 36, 48 y 60 meses desde el inicio)
Próximo control el mes 48 desde el inicio

Inicio | tissuelink - Buscar con... | Reproductor de Wind... | 11_ANEXO_4B_TESIS ... | USB DISK (E:) | Controles Evolutivos :... | PacientesIntro : Form... | **Paciente : Formulario** | 19:58

* Fuente: Documento creado en Microsoft Office Access 2003® para Windows XP® con número de serie 00-059-0200-92200529 por la Unidad de Cirugía Coloproctológica. Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. España.

HOJA DE SEGUIMIENTO POSTOPERATORIO CÁNCER COLON Y RECTO A LOS 48 MESES DE LA INTERVENCIÓN*

Paciente

Apellidos, Nombre: _____

Fecha Nacimiento: _____

Fecha inicio control: _____

Historia: _____

Éxito: _____

Diagnósticos

Tratamientos

Fecha: _____

Procedimiento: _____

Clasificación pTNM

T N M

Estadio

Mes	Fecha	Estado Físico	Confort	Análisis Sangre	Marcadores	Colonoscopia	Ecografía	Rx Tórax	TAC	Eco Endorectal
48	_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> SOLICITAR	CEA <input type="checkbox"/> NO SOLICITAR	<input type="checkbox"/> NO SOLICITAR	<input type="checkbox"/> SOLICITAR	<input type="checkbox"/> SOLICITAR	<input type="checkbox"/> NO SOLICITAR	<input type="checkbox"/>
	_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	CA 19-9 <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

(Controles a los 3, 6, 12, 18, 21, 24, 36, 48 y 60 meses desde el inicio)
Próximo control el mes 60 desde el inicio

* Fuente: Documento creado en Microsoft Office Access 2003® para Windows XP® con número de serie 00-059-0200-92200529 por la Unidad de Cirugía Coloproctológica. Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. España.

HOJA DE SEGUIMIENTO POSTOPERATORIO CÁNCER COLON Y RECTO A LOS 60 MESES DE LA INTERVENCIÓN*

Microsoft Access - [Paciente : Formulario]

Archivo Edición Ver Insertar Formato Registros Herramientas Ventana ?

Tahoma 8

Escriba una pregunta

Paciente

Apellidos, Nombre

Fecha Nacimiento

Fecha inicio control

Historia

Éxito

Diagnósticos

Tratamientos

Fecha

Procedimiento

Clasificación pTNM

T N M

Estadio

Mes 60

Fecha

Estado Físico

Confort

Análisis Sangre

SOLICITAR

Marcadores

CEA

CA 19-9

Colonoscopia

SOLICITAR

Ecografía

NO SOLICITAR

Rx Tórax

SOLICITAR

TAC

SOLICITAR

Eco Endorectal

Mes

Fecha

Estado Físico

Confort

Análisis Sangre

SOLICITAR

Marcadores

CEA

CA 19-9

Colonoscopia

SOLICITAR

Ecografía

NO SOLICITAR

Rx Tórax

SOLICITAR

TAC

SOLICITAR

Eco Endorectal

(Controles a los 3, 6, 12, 18, 21, 24, 36, 48 y 60 meses desde el inicio)
No precisa más controles

Inicio

tissuelink - Buscar con...

Reproductor de Wind...

11_ANEXO_4B_TESIS ...

USB DISK (E:)

Controles Evolutivos : ...

PacientesIntro : Form...

Paciente : Formulario

19:59

* Fuente: Documento creado en Microsoft Office Access 2003® para Windows XP® con número de serie 00-059-0200-92200529 por la Unidad de Cirugía Coloproctológica. Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. España.

ANEXO V

CLASIFICACIÓN DE LAS COMPLICACIONES QUIRÚRGICAS

TABLA 1.- Clasificación de las Complicaciones Quirúrgicas¹.

GRADOS	DEFINICIÓN
Grado I	Cambios en el seguimiento postoperatorio normal sin la necesidad de tratamientos farmacológicos, quirúrgicos, endoscópicos e intervencionismo radiológico Regímenes terapéuticos empleados: Fármacos antieméticos, antipiréticos, analgésicos, diuréticos, electrolitos y fisioterapia Este grado también incluye infecciones de heridas abiertas durante el postoperatorio
Grado II	Necesidad de tratamiento farmacológico con medicamentos semejantes a los empleados para las complicaciones de grado I También se incluyen transfusiones de sangre y nutrición parenteral
Grado III	Requieren actuaciones quirúrgicas, endoscópicas o/y radiológicas
Grade III a	Intervención sin anestesia general
Grade III b	Intervención con anestesia general
Grado IV	Complicaciones con riesgo vital (incluyendo SNC complicaciones)* y manejo en UCI
Grade IV a	Disfunción de órganos únicos (incluyendo diálisis)
Grade IV b	Disfunción multiorgánica
Grado V	Muerte del paciente
Subfijo “d”	Si el paciente sufre una complicación durante la recuperación (ver ejemplos en Tabla 2) el subfijo “d” (por disability o incapacidad), se añade al respectivo grado de complicación. Esta etiqueta indica la necesidad de un seguimiento exhaustivo para la evaluación de la complicación

* Hemorragia/Isquemia cerebral, Hemorragi subaracnoidea pero se excluyen AITs

¹Fuente: Clavien PA, Barkun J, de Oliveira ML, Vauthey JN, Dindo D, Schulick RD, de Santibañes E, Pekolj J, Slankamenac K, Bassi C, Graf R, Vonlanthen R, Padbury R, Cameron JL, Makuuchi M. *The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience. Ann Surg.* 2009 Aug; 250 (2): 196.

TABLA 2.- Ejemplos clínicos de los Grados de complicación².

GRADOS	SISTEMA	EJEMPLOS
GRADO I	Cardiaco	Fibrilación auricular revertida
	Respiratorio	Atelectasias que requieren fisioterapia
	Neurológico	AIT que no requiere tratamiento
	Gastrointestinal	Diarrea no infecciosa, Ileo postoperatorio
	Renal	Aumento transitorio de creatinina sérica
	Otro	Fiebre postoperatoria (incluida FOD), Infección de herida quirúrgica
GRADO II	Cardiaco	Taquicardia que precisa Betabloqueantes
	Respiratorio	Neumonía tratada con antibióticos
	Neurológico	AIT que requiere anticoagulantes
	Gastrointestinal	Diarrea infecciosa tratada con antibióticos
	Renal	Infección urinaria tratada con antibióticos
	Otro	Tratamiento antibiótico por cambios en esputo
GRADO IIIa	Cardiaco	Bradicardia que requiere la implantación de marcapasos con anestesia local
	Neurológico	Ver grado IV
	Gastrointestinal	Biloma o/y absceso intrabdominal que precisa drenaje percutáneo
	Renal	Estenosis de uréter tras trasplante renal tratado con stent
	Otro	Cierre dehiscencias heridas no infectadas en quirófano con anestesia local
GRADO IIIb	Cardiaco	Taponamiento cardiaco tras cirugía torácica que precisa drenaje
	Respiratorio	Fístulas broncopleurales tras cirugía torácica que precisan cierre
	Neurológico	Ver grado IV
	Gastrointestinal	Fuga de anastomosis que precisa reintervención
	Renal	Estenosis de uréter tras trasplante renal tratado con cirugía
	Otro	Herida infectada que produce eventración de intestino
GRADO IVa	Cardiaco	Fallo cardiaco que lleva a un síndrome de hipotensión ortostática
	Respiratorio	Fallo pulmonar que requiere intubación
	Neurológico	Accidente isquémico/hemorragia cerebral
	Gastrointestinal	Pancreatitis necrotizante
	Renal	Insuficiencia renal en diálisis
GRADO IVb	Cardiaco	Algo de IVa pero en combinación con fallo renal
	Respiratorio	Algo de IVa pero en combinación con fallo renal
	Gastrointestinal	Algo de IVa pero en combinación con inestabilidad hemodinámica
	Neurológico	Accidente isquémico/hemorragia cerebral con fallo respiratorio
	Renal	Algo de IVa pero en combinación con inestabilidad hemodinámica
Subfijo "d"	Cardiaco	Insuficiencia cardiaca tras infarto de miocardio (IVa-d)
	Respiratorio	Disnea tras neumonectomía por sangrado tras colocación de tubo de tórax
	Neurológico	Accidente con hemisíndrome sensitivomotor (IVa-d)
	Gastrointestinal	Incontinencia fecal residual tras absceso drenado quirúrgicamente(IIIb-d)
	Renal	Insuficiencia renal residual tras sepsis con fallo multiorgánico (IVb-d)
	Otro	Disfonía tras cirugía de tiroides (I-d)

²Fuente: Clavien PA, Barkun J, de Oliveira ML, Vauthey JN, Dindo D, Schulick RD, de Santibañes E, Pekolj J, Slankamenac K, Bassi C, Graf R, Vonlanthen R, Padbury R, Cameron JL, Makuuchi M. *The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience. Ann Surg.* 2009 Aug; 250 (2): 196.

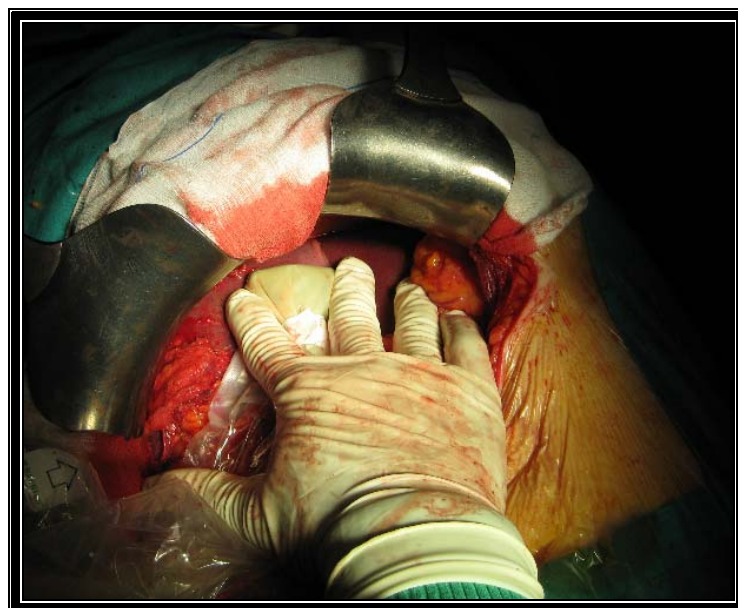
ANEXO VI

ANEXO FOTOGRAFICO

FOTOGRAFÍAS 1-2.- Ecografía Intraoperatoria. Imagen superior: Ecógrafo Panther® 2002. Advanced Diagnostic Imaging. Class I, Type B. B-K Medical®. **Imagen inferior:** Terminal en “T” de ecografía intraoperatoria con sonda multifrecuencia de 5 a 7.5 MHz.



Fuente: Unidad de Cirugía Hepatobiliopancreática. Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. España.



Fuente: Unidad de Cirugía Hepatobiliopancreática. Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. España.

FOTOGRAFÍAS 3-4.- Disección y Hemostasia del Parénquima: Bisturí Ultrasonico Cavitrion® CUSA Excel™ 36 KHz. Prim® S.A. Valleylab® y Sistema de Coagulación Monopolar Tissuelink Disecting® Sealer Simply Better Surgery. Tissuelink Medical® Inc.

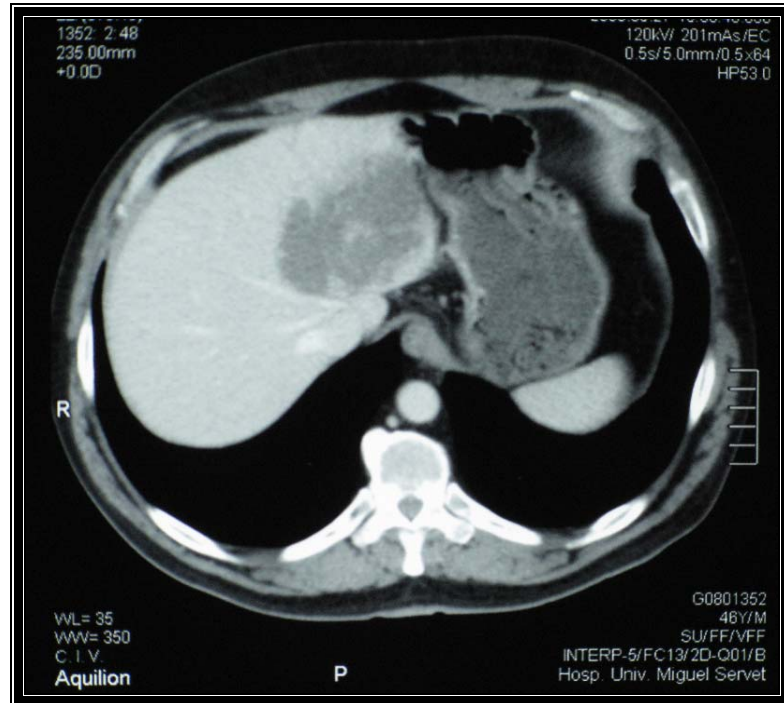


Fuente: Unidad de Cirugía Hepatobiliopancreática. Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. España.

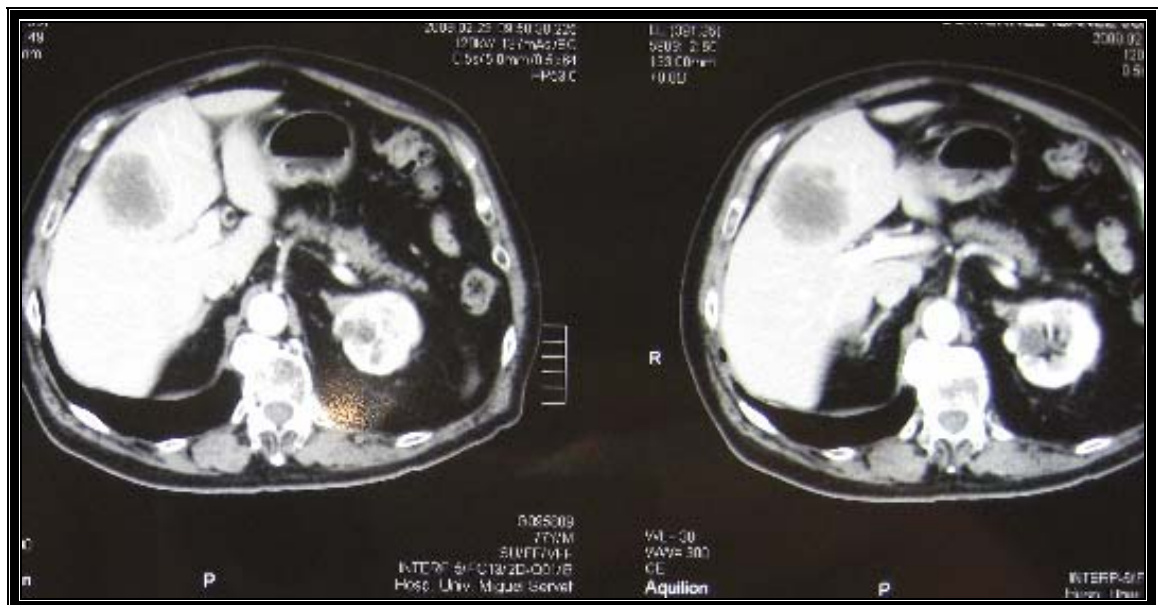


Fuente: Unidad de Cirugía Hepatobiliopancreática. Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. España.

FOTOGRAFÍAS 5-6.- Imagen superior: Metástasis colorrectal que contacta con la vena suprahepática media. **Imagen inferior:** Metástasis en segmento V.

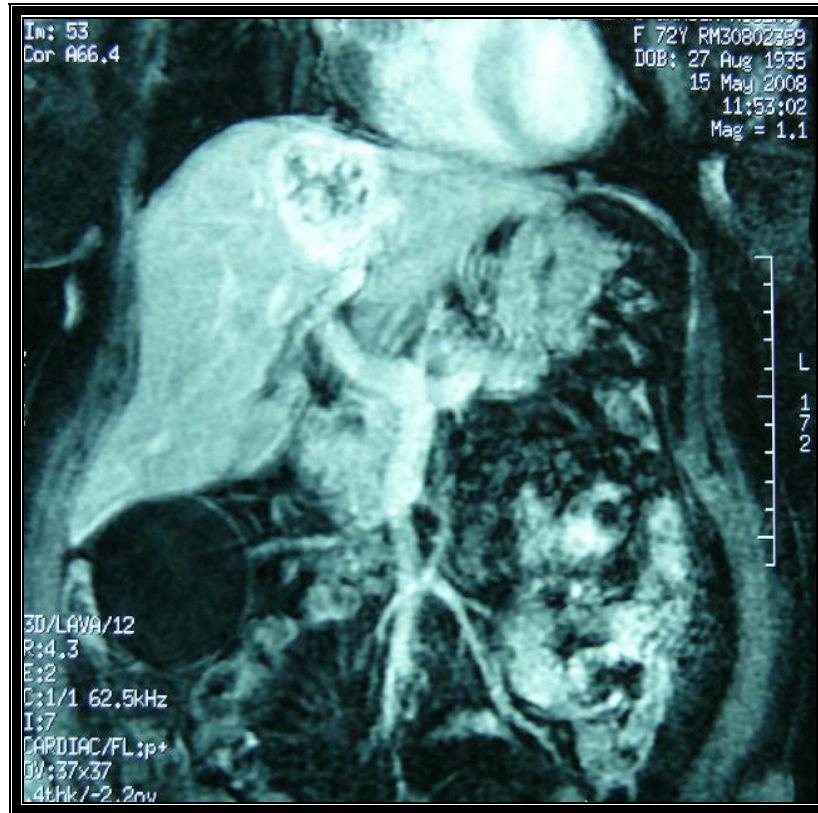


Fuente: Servicio de Radiodiagnóstico. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. España.

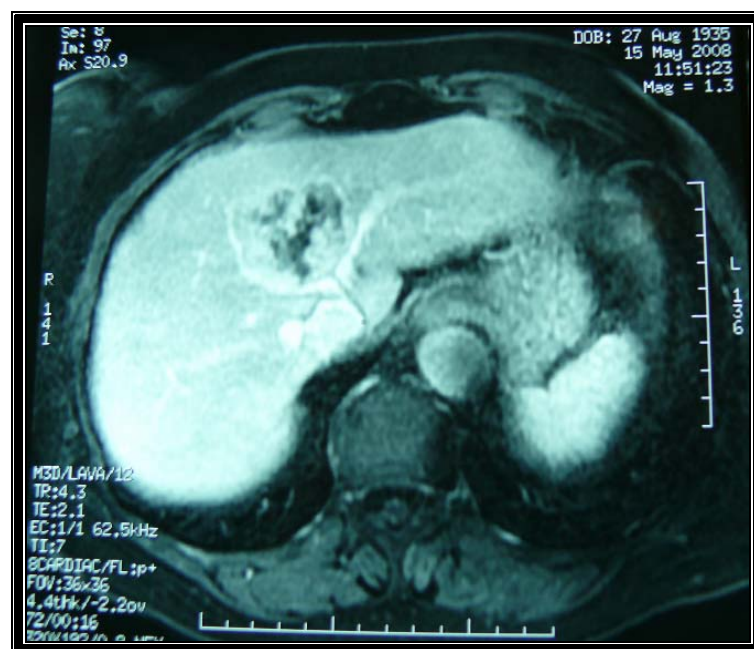


Fuente: Servicio de Radiodiagnóstico. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. España.

FOTOGRAFÍAS 7-8.- Metástasis que desplaza y deforma vena suprahepática media situada entre suprahepáticas izquierda y media (**Imagen superior:** corte coronal; **Imagen inferior:** corte axial).

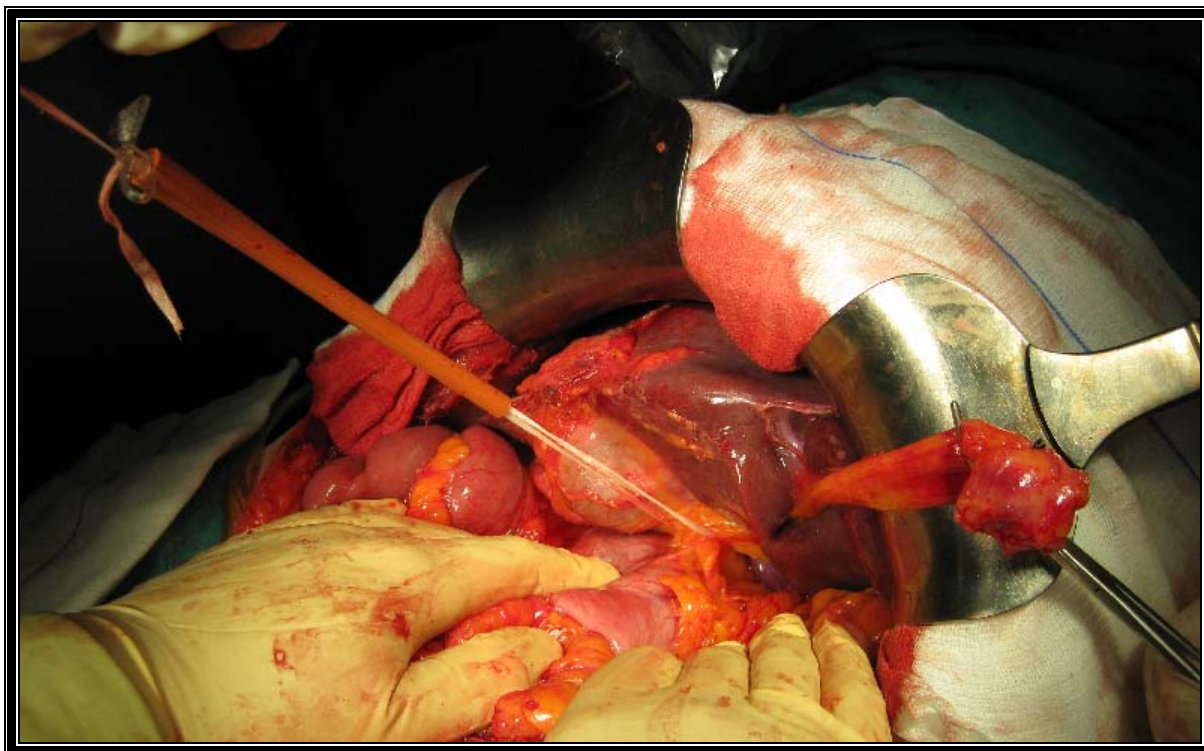


Fuente: Servicio de Radiodiagnóstico. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. España.

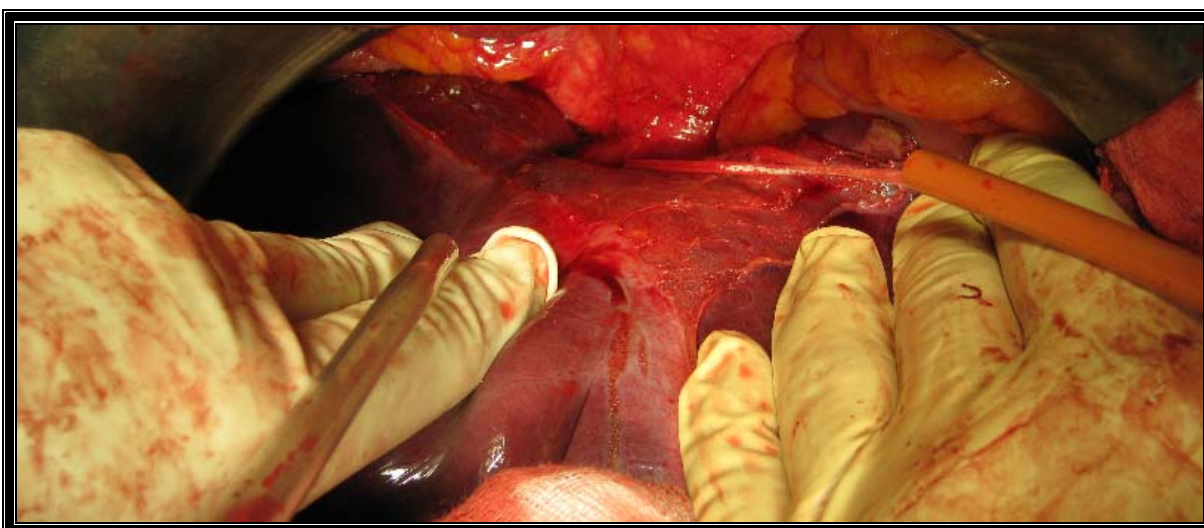


Fuente: Servicio de Radiodiagnóstico. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. España.

FOTOGRAFÍAS 9-10.- Imagen superior: Control de pedículo hepático (permite maniobra de Pringle). **Imagen inferior:** control de las venas suprahepáticas (vena suprahepática media).

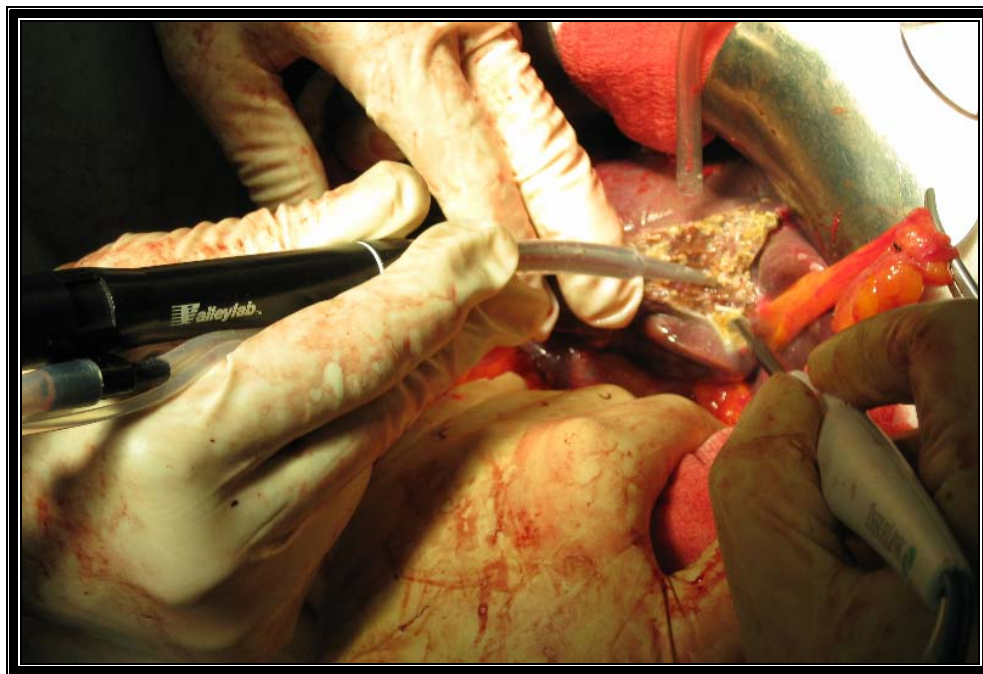


Fuente: Unidad de Cirugía Hepatobiliopancreática. Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. España.

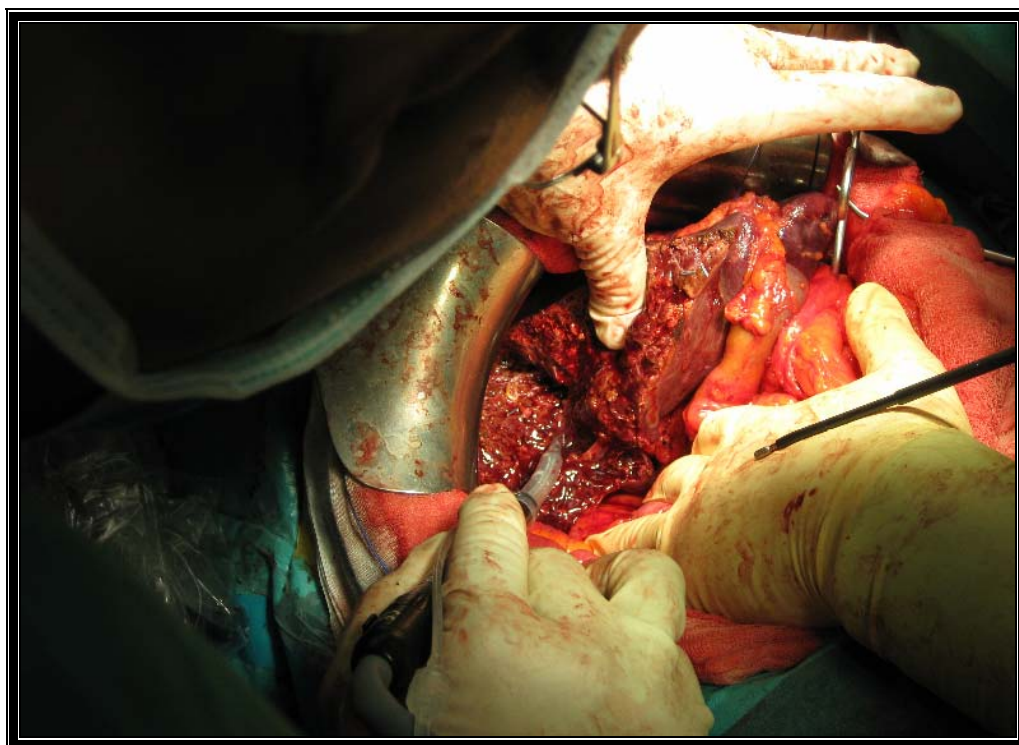


Fuente: Unidad de Cirugía Hepatobiliopancreática. Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. España.

FOTOGRAFÍAS 11-12.- Disección y Hemostasia del Parénquima: Bisturí Ultrsónico Cavitron® CUSA Excel™ 36 KHZ. Prim® S.A. Valleylab® y Sistema de Coagulación Monopolar Tissuelink Disecting® Sealer Simply Better Surgery. Tissuelink Medical® Inc.

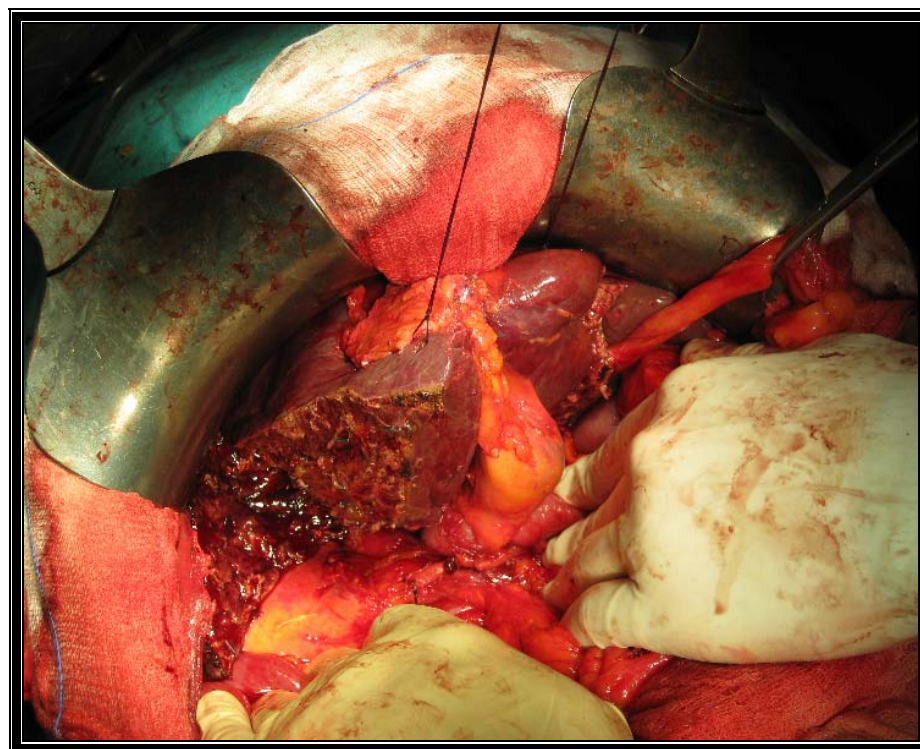


Fuente: Unidad de Cirugía Hepatobiliopancreática. Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. España.

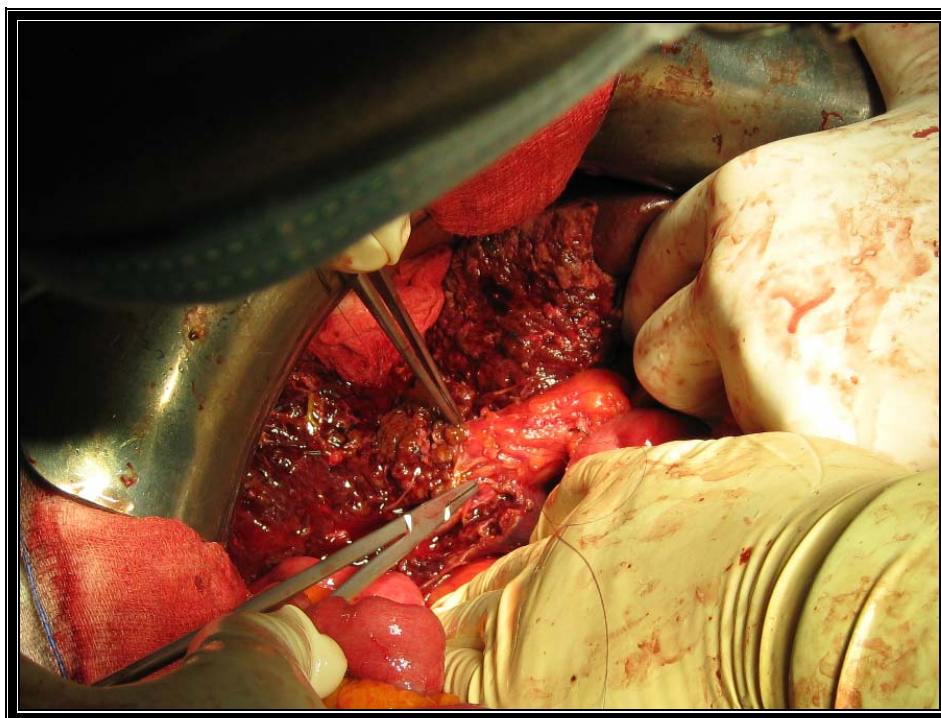


Fuente: Unidad de Cirugía Hepatobiliopancreática. Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. España.

FOTOGRAFÍA 13-14.- Imagen superior: Imagen de mesohepatectomía (segmentectomías IV, V y VIII). **Imagen inferior:** Reparación de rama posterior de vena porta derecha.

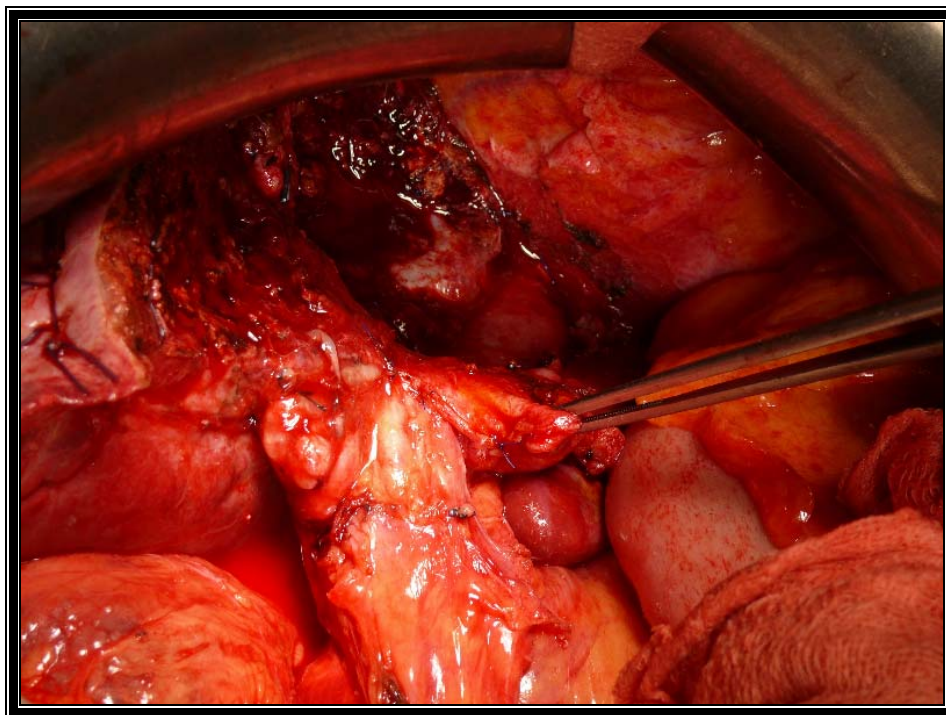


Fuente: Unidad de Cirugía Hepatobiliopancreática. Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. España.

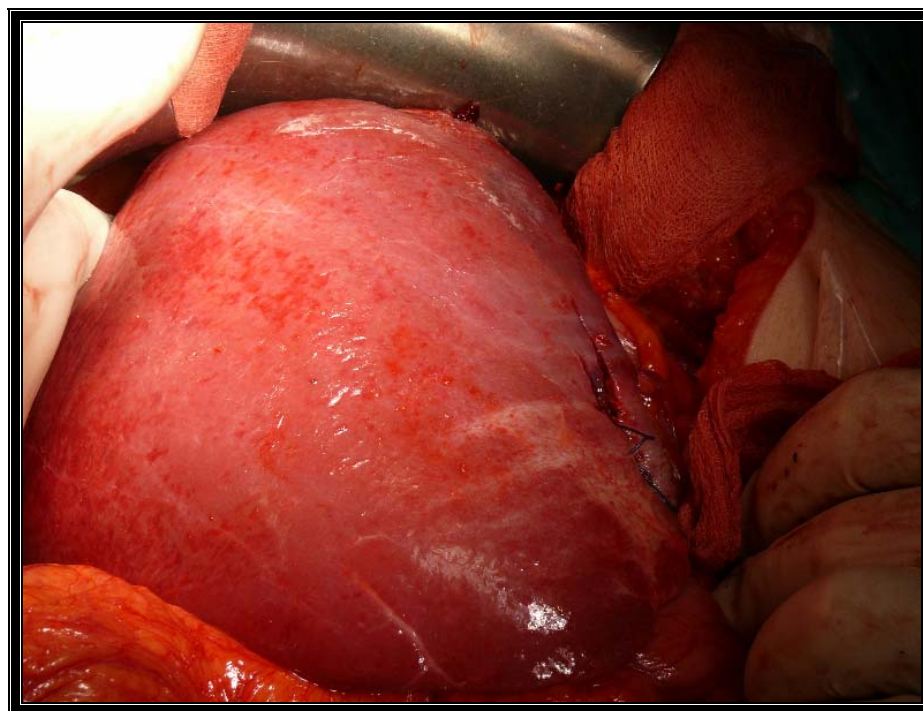


Fuente: Unidad de Cirugía Hepatobiliopancreática. Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. España.

FOTOGRAFÍAS 15-16.- Imagen superior: Hepatectomía izquierda y segmentectomías I y VIII con reanastomosis de cara anterior de suprahepática derecha. **Imagen inferior:** Visión de la perfusión del hígado remanente.

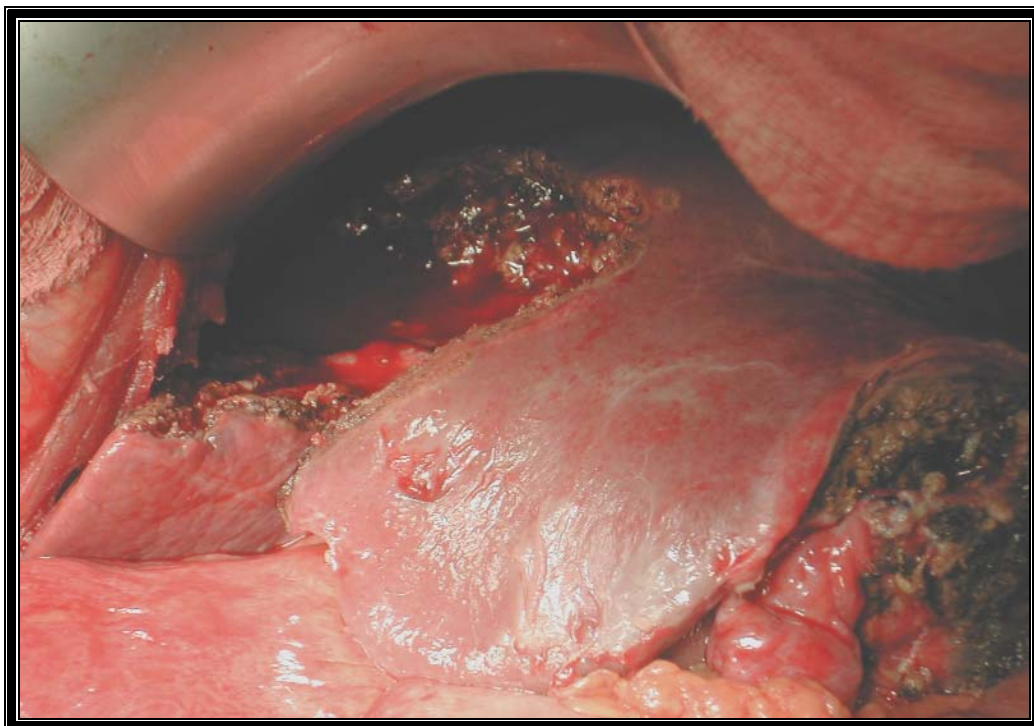


Fuente: Unidad de Cirugía Hepatobiliopancreática. Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. España.

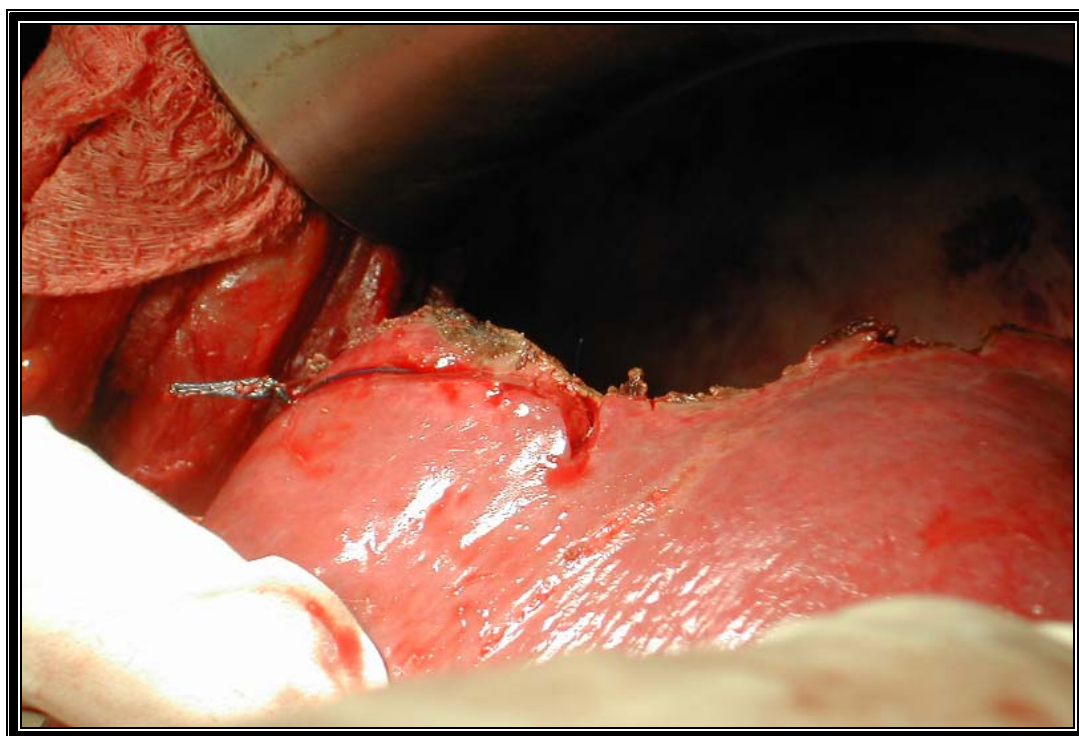


Fuente: Unidad de Cirugía Hepatobiliopancreática. Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. España.

FOTOGRAFÍAS 17-18.- Hepatectomía múltiple (Segmentectomías II, III, V y VII).

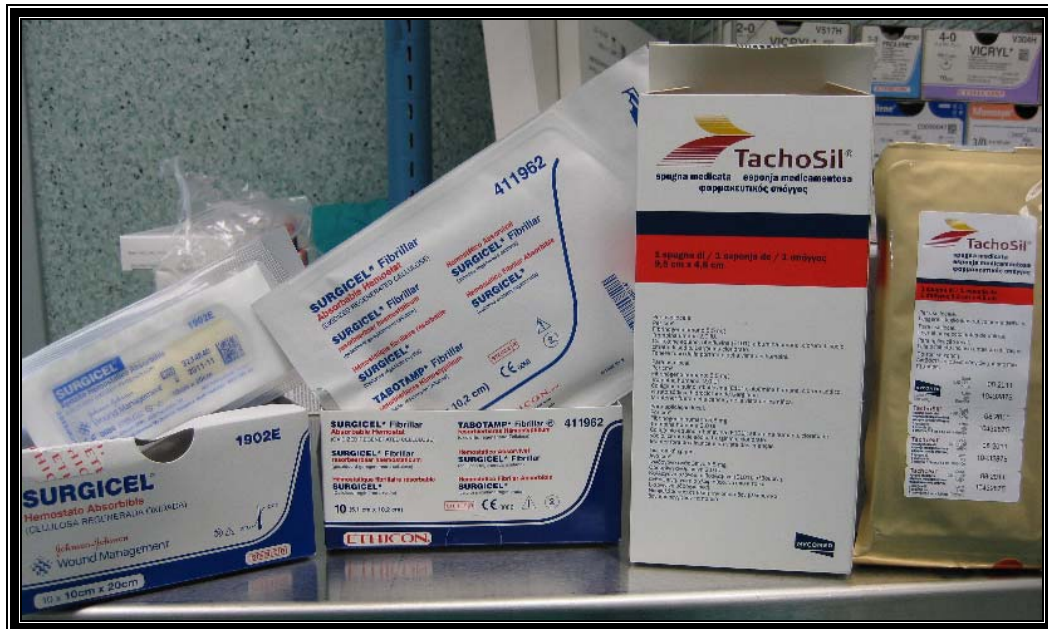


Fuente: Unidad de Cirugía Hepatobiliopancreática. Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. España.



Fuente: Unidad de Cirugía Hepatobiliopancreática. Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. España.

FOTOGRAFÍAS 19-20.- Métodos de Hemostasia: Surgicel® Hemostato Absorbible (Celulosa oxidada regenerada) Ethicon® Johnson-Johnson® Wound Management (10 cm. x 20 cm.), Surgicel® Hemostático Fibrilar Absorbible (Celulosa oxidada regenerada) Ethicon® Johnson-Johnson® Wound Management (5.1 cm. x 10.2 cm.), Esponja Medicamentosa Tachosil® (9.5 cm. x 4.8 cm.) Nycomed®.



Fuente: Unidad de Cirugía Hepatobiliopancreática. Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. España.



Fuente: Unidad de Cirugía Hepatobiliopancreática. Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. España.

FOTOGRAFÍAS 21-22.- Métodos de Hemostasia: Hemostático de fibrina Autóloga Vivostat® System Vivolution A/S. RC-Preparation Kit and Spraypen Kit. MBA® Bioser®.



Fuente: Unidad de Cirugía Hepatobiliopancreática. Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. España.



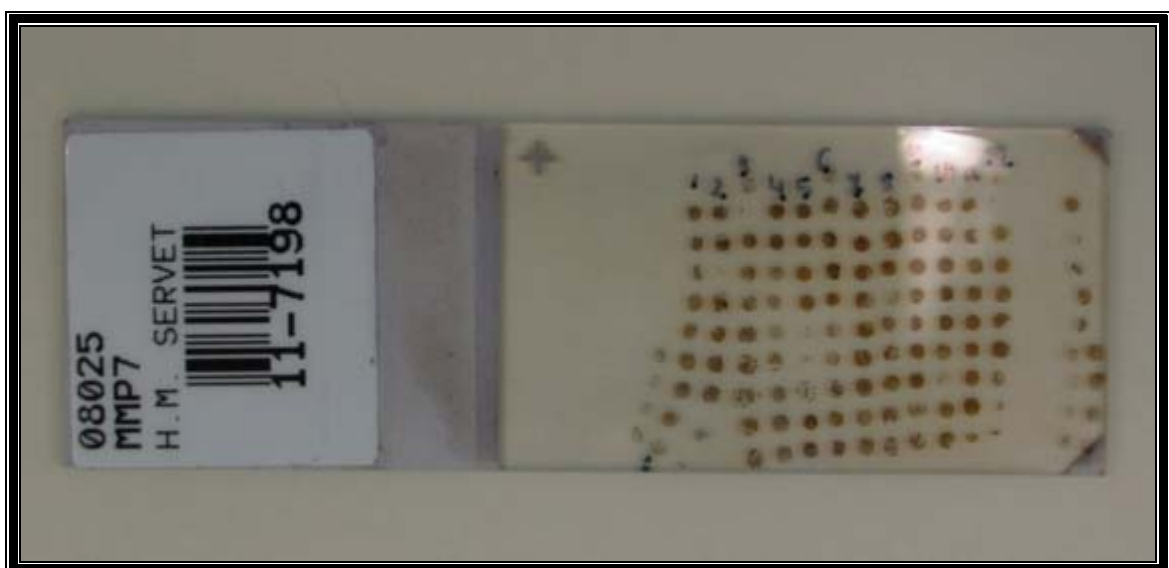
Fuente: Unidad de Cirugía Hepatobiliopancreática. Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. España.

FOTOGRAFÍA 23.- Estudio Anatomopatológico Macroscópico: Corte longitudinal de pieza macroscópica tumoral de metástasis hepática de origen colorrectal.



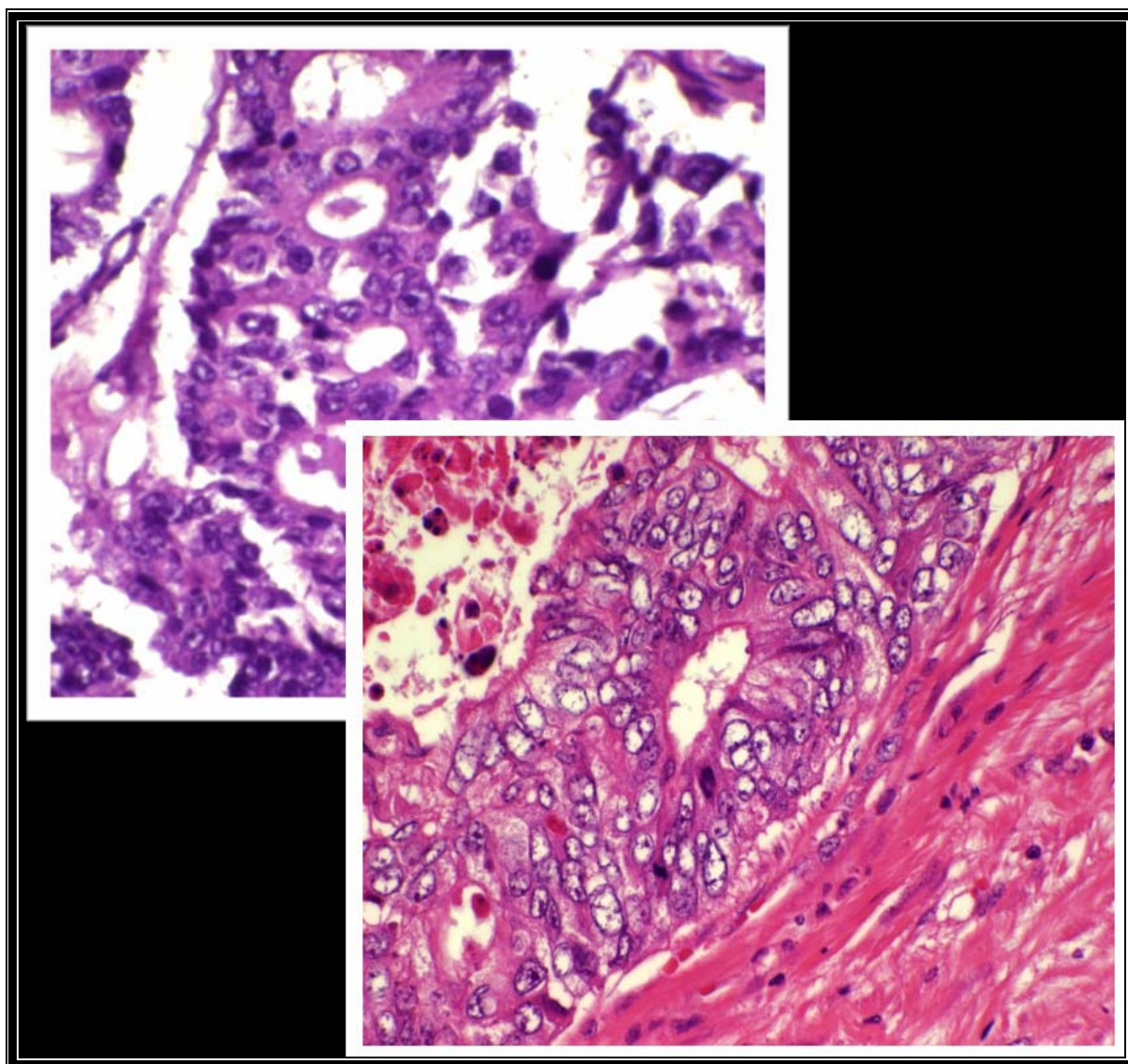
Fuente: Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. España.

FOTOGRAFÍA 24.- Estudio Anatomopatológico Inmunohistoquímico: Técnica Microarray de Tejidos (TMA). Permite estudiar simultáneamente la expresión de miles de genes en un acto único. Un microarray está formado por cientos o miles de puntos, cada uno de los cuales representa la secuencia de un determinado gen^{214,214-217, 219, 222, 225, 230}.



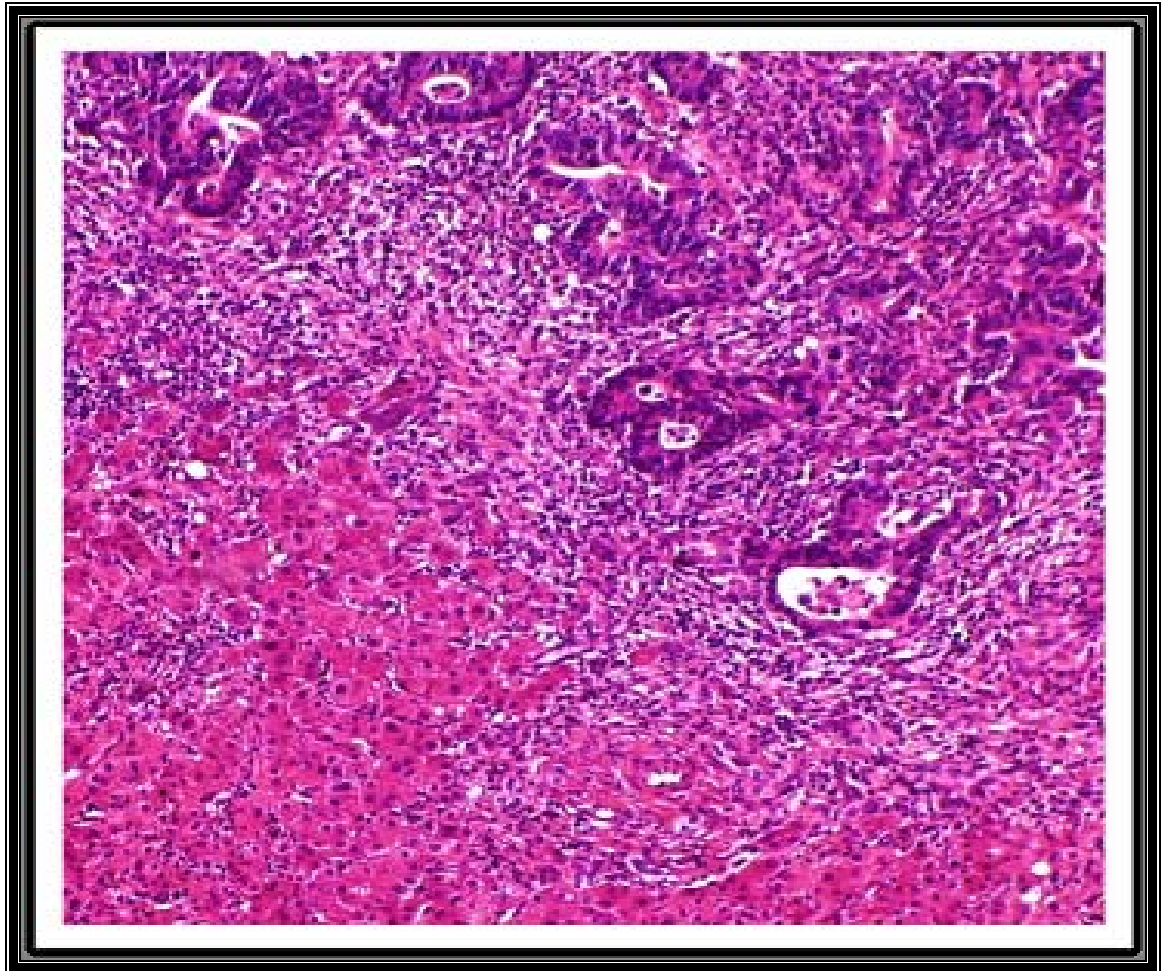
Fuente: Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. España.

FOTOGRAFÍA 25.- Estudio Anatomopatológico Microscópico Histológico: Adenocarcinoma convencional medianamente diferenciado, con detalle de una glándula con mitosis.



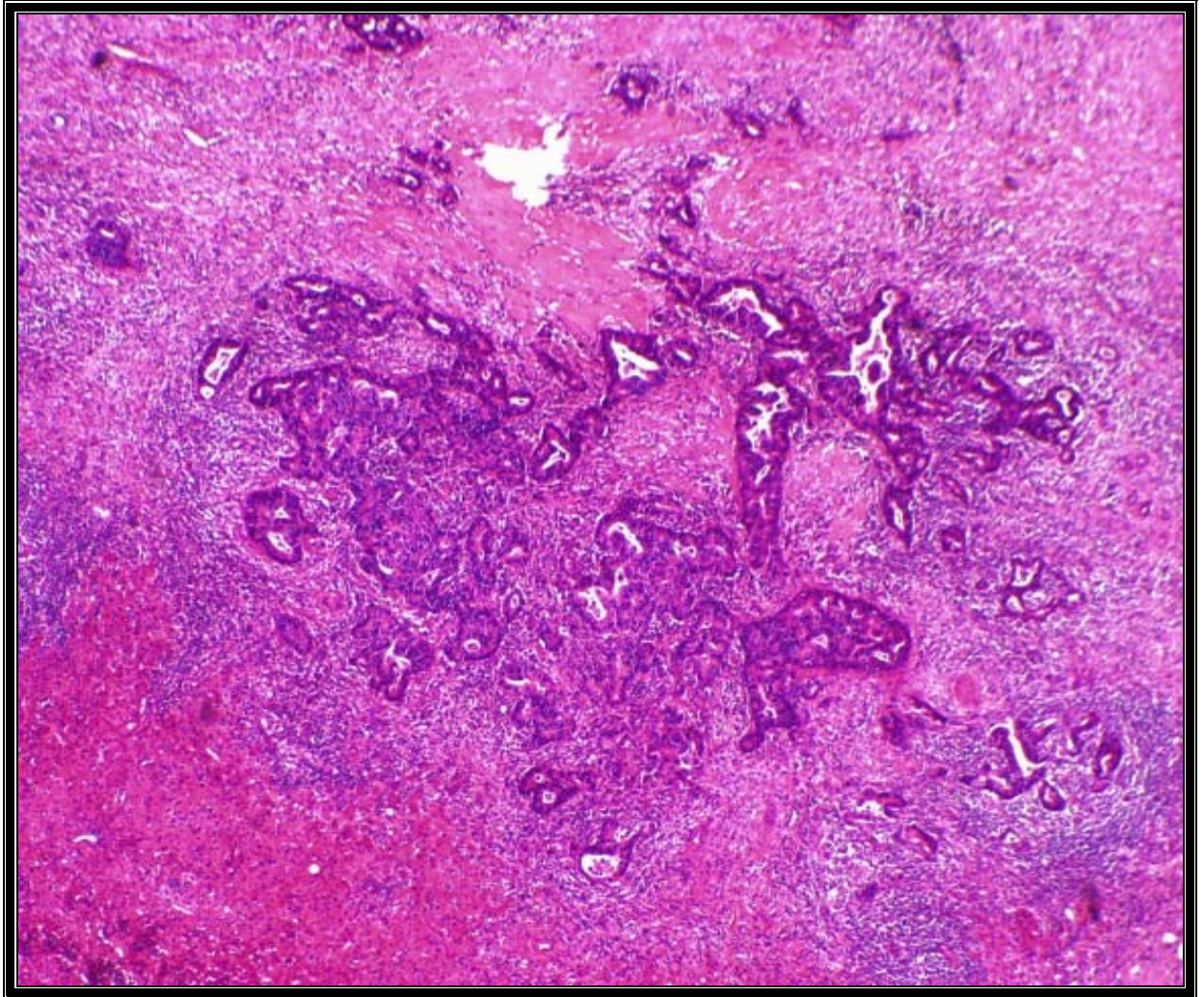
Fuente: Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. España.

FOTOGRAFÍA 26.- Estudio Anatomopatológico Microscópico Histológico: Borde de avance de un adenocarcinoma.



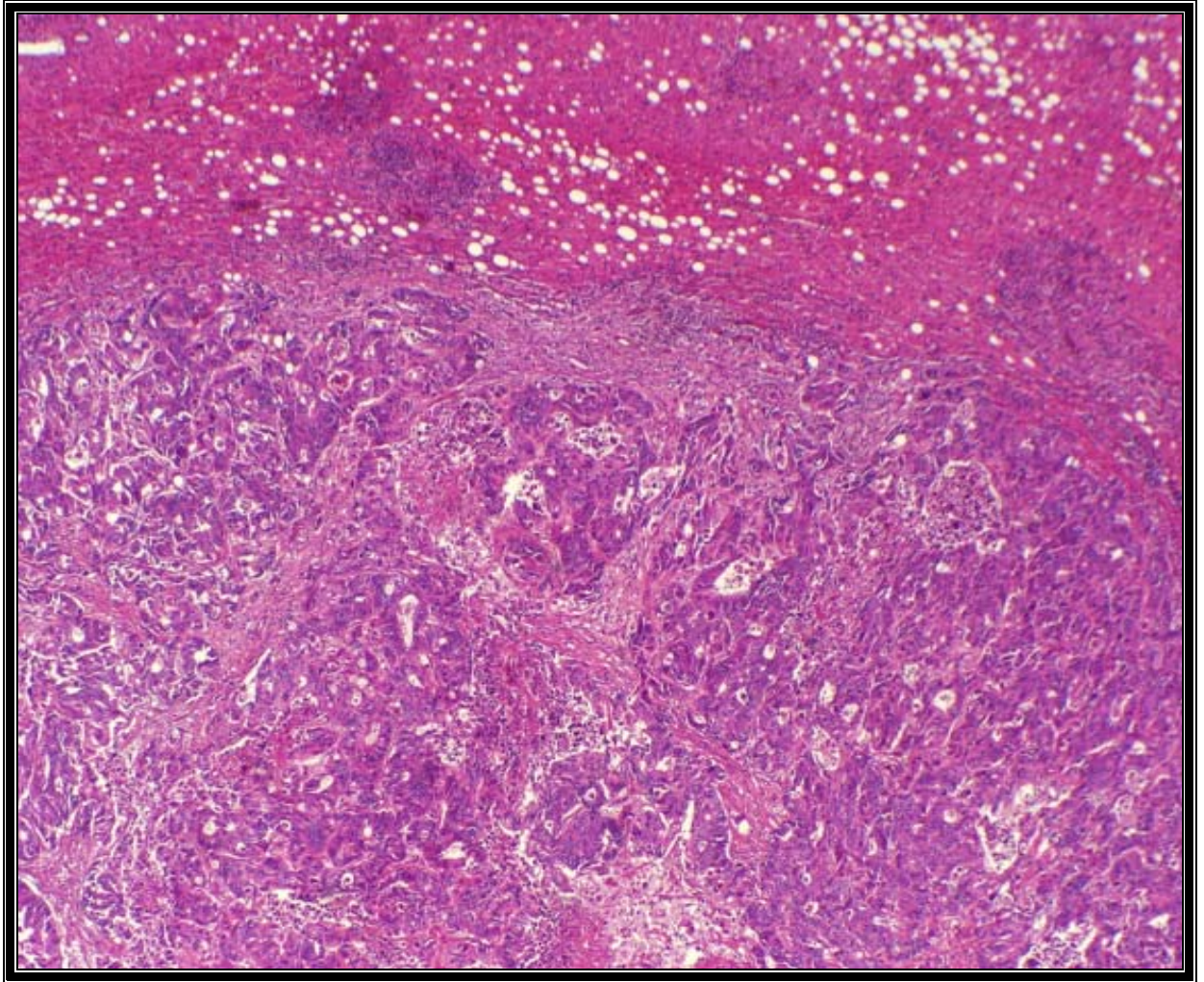
Fuente: Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. España.

FOTOGRAFÍA 27.- Estudio Anatomopatológico Microscópico Histológico: Borde de crecimiento de un adenocarcinoma con crecimiento de patrón infiltrante.



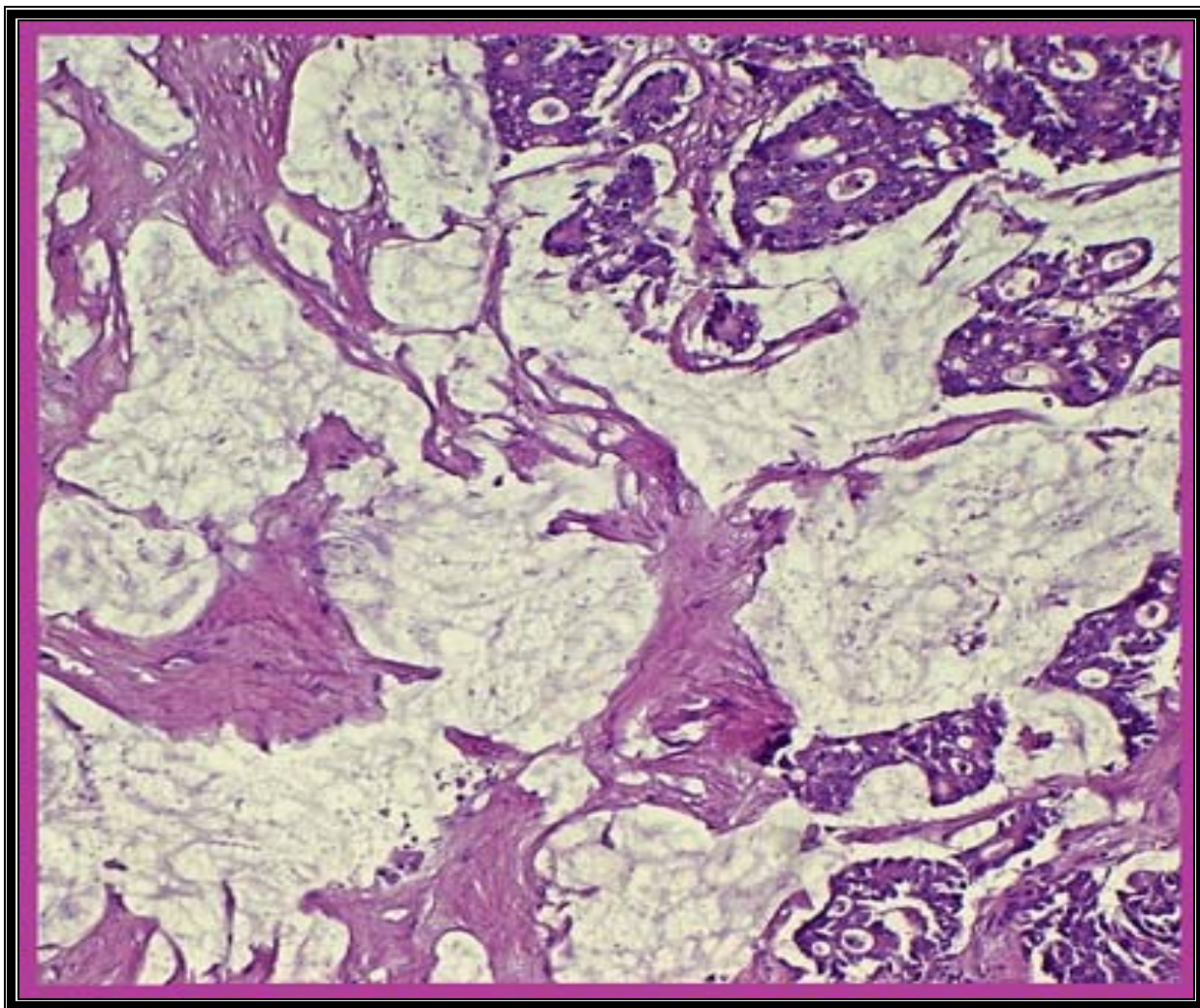
Fuente: Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. España.

FOTOGRAFÍA 28.- Estudio Anatomopatológico Microscópico Histológico: Borde de crecimiento de un adenocarcinoma de patrón expansivo.



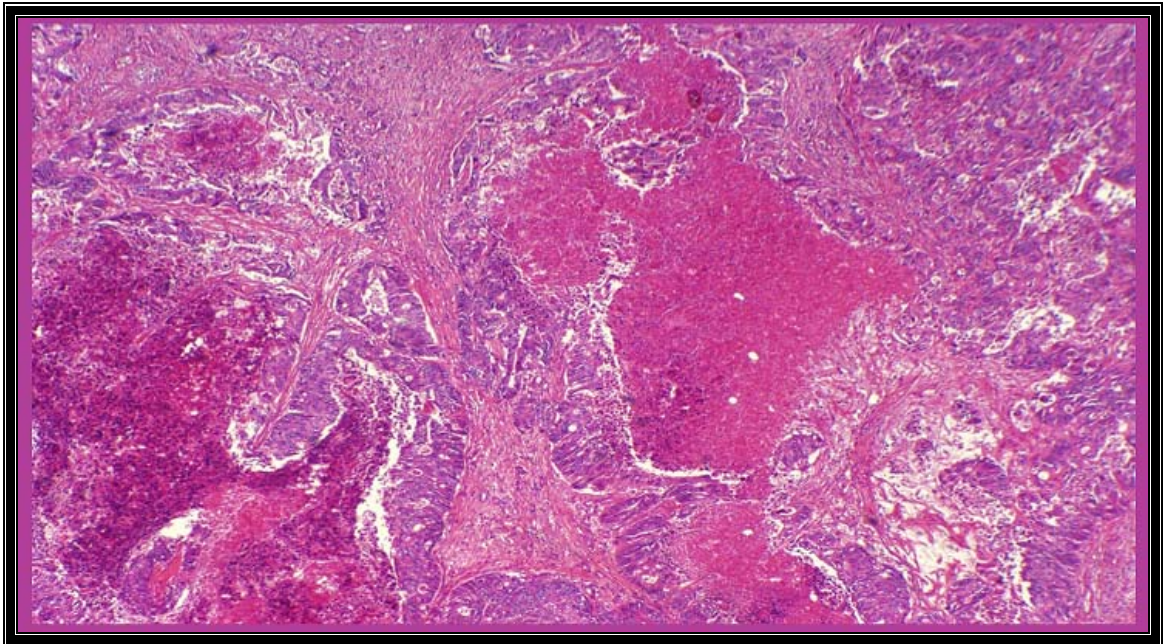
Fuente: Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. España.

FOTOGRAFÍA 29.- Estudio Anatomopatológico Microscópico Histológico: Imagen de un carcinoma de tipo histológico mucinoso.



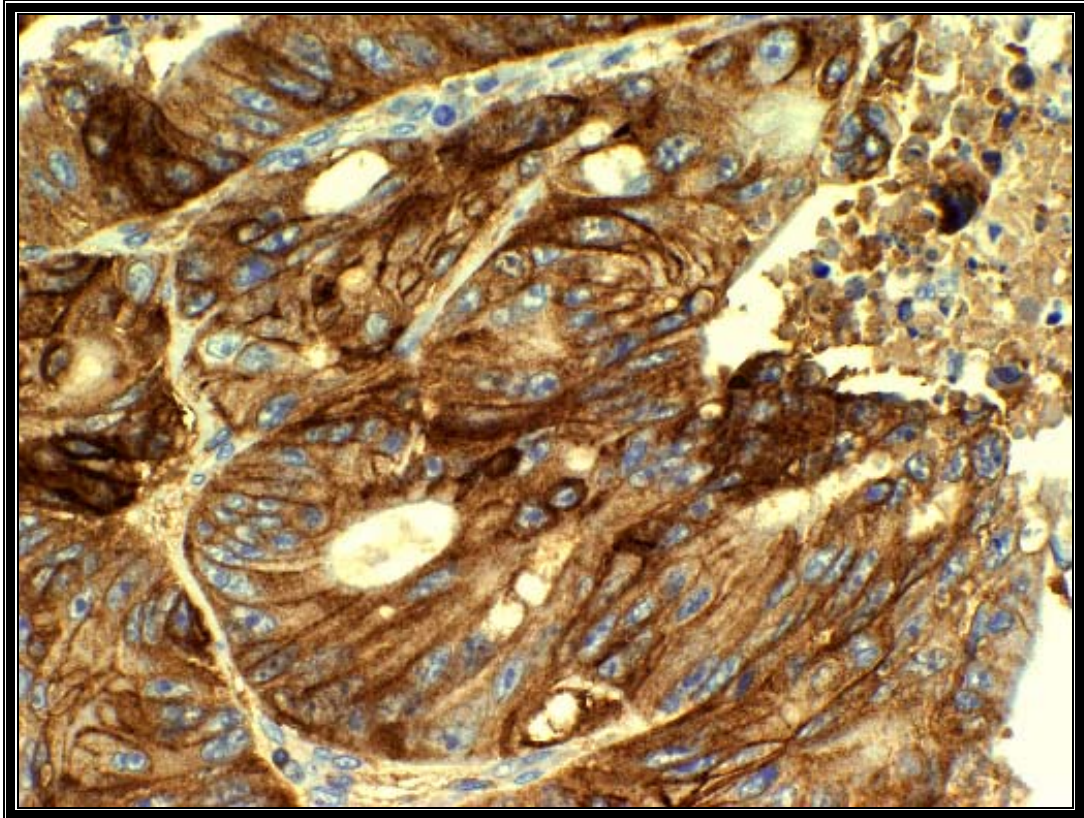
Fuente: Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. España.

FOTOGRAFÍA 30.- Estudio Anatomopatológico Microscópico Histológico: Imagen de la presencia de necrosis tumoral en el seno de un adenocarcinoma tras RT/QT. La necrosis hace referencia a la respuesta de las MH a la RT/QT neoadyuvante^{124, 177, 344}.



Fuente: Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. España.

FOTOGRAFÍA 31.- Estudio Anatomopatológico Inmunohistoquímico: Tinción de membrana positiva en la mayoría de las células del adenocarcinoma metastásico para el marcador stem cell *EpCAM-HIGH[®] CD166* (aumento *x40*).



Fuente: Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. España.