

2011

Impacto de la Ablación por Radiofrecuencia en el Tratamiento de las Metástasis Hepáticas de Cáncer Colorrectal

Trabajo de investigación
Convocatoria de Septiembre de 2011

Universitat Autònoma de Barcelona
Departament de Cirurgia
Hospital del Mar, Barcelona

Autor: Claudio Silva Vergara
Director: Dr. Luis Grande Posa
Codirector: Dr. Fernando Burdío Pinilla





Universitat
Autònoma
de Barcelona

CERTIFICAT DEL DIRECTOR DEL TREBALL DE RECERCA

Luis Grande Posa, professor titular del Departament de Cirurgia de la Universitat Autònoma de Barcelona,

FA CONSTAR:

que el treball titulat "Impacto de la ablación por radiofrecuencia en el tratamiento de las metástasis hepáticas de cáncer colorrectal" ha estat realitzat sota la meva direcció pel llicenciat Claudio Andrés Silva Vergara, trobant-se en condicions de poder ser presentat com a treball d'investigació de 12 crèdits, dins el programa de doctorat en Cirurgia (curs 2010-2011), a la convocatòria de setembre.

Barcelona, 12 de Agosto de 2011

I.- Índice

II. Introducción.	4
III. Revisión y actualización bibliográfica.	11
1. Quimioterapia.	11
2. El rol de la cirugía.	14
3. Márgenes microscópicamente positivos, R1.	19
4. ¿Existe un ancho de margen óptimo? R0.	20
5. Planificación de la resección hepática.	21
6. Radiología intervencionista.	23
7. Ablación por radiofrecuencia (RFA).	24
8. Complicaciones de la ablación por radiofrecuencia.	29
9. Sistema puntuación pronóstico de enfermedad por MHCR	31
IV. Hipótesis.	32
V. Objetivos.	32
VI. Pacientes y método.	33
➤ Análisis estadístico.	36
VII. Resultados.	37
1. Epidemiología de la población.	37
2. Variables preoperatorias.	38
3. Características de las metástasis.	38
4. Uso de quimioterapia.	38
5. Características de la cirugía.	39
6. Morbilidad y mortalidad global.	40
7. Estudio comparativo cuantitativo univariante.	41
8. Estudio comparativo cualitativo univariante.	42
9. Supervivencia libre de enfermedad.	43
10. Supervivencia libre de enfermedad hepática	44
11. Sobrevida o supervivencia global.	45
12. Estudio comparativo multivariante.	46
VIII. Discusión.	47
IX. Conclusiones.	59
X. Bibliografía.	60

Impacto de la Ablación por Radiofrecuencia en el Tratamiento de las Metástasis Hepáticas de Cáncer Colorrectal

II. Introducción.

El cáncer colorrectal (CCR) es un importante problema de salud pública, hay casi un millón de nuevos casos diagnosticados anualmente y se producen aproximadamente 500.000 muertes por año (Boyle and Ferlay 2005, Jemal et al. 2009, Parkin et al. 2005) en todo el mundo. Es el tercer cáncer más frecuente en el mundo occidental, algo mayor en varones (Wang, Seow and Lee 2004, Jemal et al. 2007) y cuando produce metástasis, el hígado es el órgano más comúnmente afectado. En los EE.UU. es la forma más frecuente de cáncer entre las personas mayores de 75 años de edad (Boyle and Leon 2002). Casi el 25% de los pacientes con CCR presentan metástasis hepáticas sincrónicas en el momento del diagnóstico inicial (Tomlinson et al. 2007) y alrededor de la mitad de los pacientes desarrollarán metástasis en algún momento de la enfermedad, ya sea sincrónicas, metástasis en el momento del diagnóstico del cáncer colorrectal o desarrollarán metástasis metacrónicas durante el curso posterior de la enfermedad. Finalmente, dos tercios de los pacientes con metástasis de cáncer colorrectal (MCCR) morirán a causa de metástasis en el hígado (Khatri, Petrelli and Belghiti 2005). Dado que la mayoría de los cánceres ocurren en personas de edad avanzada, más el envejecimiento de la población, los epidemiólogos ven la necesidad urgente de mejorar la prevención y las estrategias de tratamiento.

En la última década, ha habido un progreso muy importante en tres campos diferentes en cuanto al tratamiento de la metástasis hepática colorrectal (MHCR):

- a) Agentes quimioterapéuticos nuevos y más eficaces administrados solos o en combinación.
- b) Radiología intervencionista con embolización de la vena porta y la ablación por radiofrecuencia.

- c) Nuevas estrategias y técnicas en la manipulación de las resecciones hepáticas de forma más segura y eficiente.

La combinación de estas mejoras obliga a un enfoque multidisciplinario del paciente con MHCR como única forma de mejorar la tasa de resecabilidad de metástasis en un 20 - 30% de los casos, y de supervivencias a 5 años de 35 - 50% en seleccionados (Rees et al. 2008, Choti et al. 2002). Los pacientes con metástasis hepáticas no tratadas tienen un pronóstico muy pobre. En un estudio prospectivo, observacional, realizado en 484 pacientes entre los años 1980 a 1990, la mediana del tiempo hasta la muerte fue de 6,9 meses (Scheele, Stangl and Altendorf-Hofmann 1990). Adson et al., en la década de los 70`, fueron los primeros en demostrar que los pacientes podían curarse con la resección de metástasis hepáticas (Adson 1979). Desde entonces, la resección hepática se ha establecido como un tratamiento estándar en la MHCR. La quimioterapia combinada aumenta la supervivencia en unos 18 meses y cuando se añaden fármacos biológicos la supervivencia mediana es de 24 meses sin cirugía (Kopetz et al. 2009).

Ningún ensayo clínico aleatorizado se ha llevado a cabo para demostrar que los pacientes con cáncer colorrectal con metástasis hepáticas pueden ser curados por la cirugía hepática. Dicho esto, la mayoría de la evidencia clínica sugiere que la cura, sigue generalmente del tratamiento quirúrgico. Alrededor de un 30% de los pacientes logran una supervivencia a 5 años después de la resección hepática (Simmonds et al. 2006). Las recurrencias después de la resección del tumor primario se producen en el 60% - 70% en el hígado (Tomlinson et al. 2007). Aunque una recaída aún se puede producir entre los 5 y 10 años, sólo el 20% de la población estará todavía viva en ese momento. La recaída parece no ocurrir después de 10 años (Tomlinson et al. 2007, Rees et al. 2008).

La cirugía de las metástasis hepáticas colorrectal sigue siendo la mejor modalidad de tratamiento para la potencial cura, con una sobrevida global a 5 años entre 25% y 40% (Fong et al. 1997, Adam et al. 2001, Nordlinger et al. 1996), pero en la actualidad sólo el 20% - 35% de todos los pacientes son aptos candidatos para la cirugía (Tomlinson et al. 2007). La tasa de

supervivencia a largo plazo, incluso después de la resección quirúrgica, es inaceptablemente baja en los pacientes resecados en estadio IV de CCR, es por ello que el desarrollo de un tratamiento eficaz perioperatorio es esencial. Los ensayos prospectivos aleatorizados que investigan el papel de la quimioterapia adyuvante postoperatoria en pacientes con resección de CCR se han realizado desde la década de los 80`. La infusión arterial hepática (HAI) ha sido investigada como tratamiento adicional o adyuvante tras la resección de metástasis hepáticas en pacientes con CCR, en un esfuerzo para reducir la recurrencia hepática con resultados contradictorios con respecto al beneficio de supervivencia (Kemeny et al. 2002, Lygidakis, Ziras and Parissis 1995, Lorenz et al. 1998, Rudroff et al. 1999).

El pronóstico está estrechamente relacionado con la extensión de la enfermedad. La presentación según lo determinado por Dukes (Dukes 1932, Dukes 1949) y la clasificación del Comité Americano del Cáncer (AJCC) (Greene 2002). Mientras que el pronóstico post-tratamiento los estadios I y II en CCR es bueno, con supervivencia a 5 años de 72% - 93%, si no se trata la enfermedad metastásica del hígado, tiene una supervivencia correspondientes a tasas de sólo 0 - 3% (Wagner et al. 1984, Stangl et al. 1994, Bengtsson et al. 1981, Mancini et al. 2003, Leporrier et al. 2006). La supervivencia media para pacientes con enfermedad hepática no tratada con metástasis de cáncer colorrectal varía desde 4,5 hasta 21 meses (Wagner et al. 1984, Leporrier et al. 2006, Rougier et al. 1995, Luna-Perez et al. 1998, Palmer, Petrelli and Herrera 1989, Wanebo et al. 1978, Scheele et al. 1995, Ballantyne and Quin 1993). Hasta el 50% de las metástasis colorrectales ocurren solamente en el hígado y en aproximadamente la mitad de estos, la aparición es sincrónica con el tumor principal. Aunque a menudo se dice que el CCR con metástasis hepáticas sincrónicas tiene un pronóstico más pobre que la enfermedad metacrónica, existe una gran diversidad en el manejo de estas dos entidades, siendo un problema que aún no está resuelto y que necesita de una revisión y consenso.

Como hemos visto, la resección hepática es la terapia más eficaz para los pacientes con metástasis hepáticas colorrectales limitadas al hígado, con tasas de supervivencia actual que se acercan al 58% a los 5 años (Choti et al. 2002, Fernandez et al. 2004, Pawlik et al. 2005) y 22 - 26% a los 10 años (Adam et al.

2004a, Fong et al. 1999, Minagawa et al. 2000). Varios factores preoperatorio clínico-patológicos han sido tradicionalmente utilizados para identificar a los pacientes que puedan ser más beneficiados con la resección hepática. Estos incluyen el tamaño y el número de metástasis en el hígado, estadio ganglionar, longitud del intervalo libre de enfermedad desde la resección y nivel del antígeno carcinoembrionario prequirúrgico (CEA) (Fong et al. 1999, Nordlinger et al. 1996). A pesar de ser un valor pronóstico e indicativo de la biología del tumor, estos factores están predeterminados y están fuera del control de acción del cirujano. Por el contrario, el estado de los márgenes de resección es uno de los pocos factores modificables que han sido investigados como de importancia pronóstica. A pesar de que han sido bien documentados los efectos negativos de dejar enfermedad residual macroscópica al momento de la resección (R2), las implicaciones pronósticas de un margen quirúrgico positivo microscópicamente (R1) y del margen de resección negativo (R0) siguen siendo controvertidas. A pesar de la falta de pruebas certeras, desde principios de 1980 había un consenso general de que el margen quirúrgico óptimo durante la resección hepática debía medir al menos un cm. De hecho, algunos autores sugerían que la incapacidad para adaptarse a un margen de 1 cm, quizás debería ser contraindicación para que un paciente sea considerado para la resección hepática (Cady et al. 1998, Ekberg et al. 1986, Shirabe et al. 1997). A pesar del pequeño número de pacientes, estos artículos inicialmente condujeron a una aceptación de facto a “la regla de un cm” con respecto al margen, que se utilizó para guiar la selección de pacientes para la resección hepática. Sin embargo, más recientemente varios reportes han cuestionado si el grosor del margen del tiene algún efecto sobre el resultado, siempre y cuando sea logrado un margen negativo (Figueras et al. 2007a, Hamady et al. 2006, Bodingbauer et al. 2007, Altendorf-Hofmann and Scheele 2003, Scheele et al. 1995). De hecho, estudios anátomo-patológicos de Japón han sugerido que la regla de 1 cm debe ser abandonada por completo, dado que las micrometástasis, satelitosis y extensión a la cápsula de Glisson son excepcionalmente raras (Kokudo et al. 2002, Yamamoto et al. 1995). Tal vez lo más controvertido, ha sido lo de Haas y sus colegas que recientemente informaron tasas similares de supervivencia global después de margen negativo (R0) y con un margen positivo (R1) en hepatectomía de CCR

utilizando un enfoque agresivo en la combinación de quimioterapia y cirugías repetidas (de Haas et al. 2008). Para complicar aún más el asunto, una evaluación precisa del estado de los márgenes a veces puede ser difícil ya que las técnicas utilizadas para seccionar el parénquima pueden vaporizar, aspirar, ablacionar o fracturar el tejido en el borde del parénquima, lo que conduce a una sobreestimación de los márgenes de resección.

A pesar de la variabilidad en los criterios de selección para la resección hepática de los pacientes con metástasis hepáticas de cáncer colorrectal (MHCR), a los 5 años las tasas de supervivencia han sido reportadas de hasta un 58% (Fernandez et al. 2004, Tomlinson et al. 2007, Gomez et al. 2008), y un meta-análisis reporta supervivencia a 10 años de hasta un 17 - 33% (Memon and Beckingham 2001). Estos resultados apoyan repetidamente que se puede lograr tanto para los pacientes libres de enfermedad a largo plazo (> 5 años) (Gomez et al. 2008), como para los potencialmente curados (> 10 años) (Tomlinson et al. 2007), la cura de la enfermedad después de la resección hepática en comparación con los resultados de supervivencia de los pacientes con enfermedad no resecables (Douillard et al. 2000, Saltz et al. 2000, de Gramont et al. 2000).

En 1986, Ekberg et al. Llegó a la conclusión de que la resección de MCR estaba indicada sólo en pacientes con menos de cuatro metástasis hepáticas incluyendo la enfermedad bilobar, sin evidencia de enfermedad extrahepática y en los que se pudiera alcanzar un margen de resección de 10 mm (Ekberg et al. 1986). Una mejor comprensión de la anatomía segmentaria del hígado, refinado las técnicas de hemostasia, quimioterapia neoadyuvante (Imamura et al. 2003, Heriot and Karanjia 2002) y embolización (Jaeck et al. 2003) de la vena porta, han aumentado el número de pacientes sometidos a resección hepática que antes se consideraban irresecables. Las actuales directrices establecen que los objetivos de la resección hepática en pacientes con MHCR son la eliminación de todas las lesiones macroscópicas, lograr márgenes libres y dejar suficiente hígado funcional. Estos criterios se aplican a pacientes con enfermedad con metástasis hepáticas múltiple y bilobar, así como en pacientes con enfermedad extrahepática que se limite a los pulmones, el bazo o glándulas suprarrenales (Garden et al. 2006). La cirugía radical cito-reductora

sólo puede mejorar la sobrevida en combinación con una resección macroscópica total en combinación con la quimioterapia (Adam et al. 2001). En este contexto, el uso de la quimioterapia complementa el efecto de la resección hepática en la eliminación de todas las lesiones macroscópicas.

Además algunos estudios han reportado hasta un 40% de supervivencia a los 5 años después de resecciones hepáticas repetidas por recurrencia de MHCR, con una morbilidad y mortalidad con tasas aceptables (Muratore et al. 2001, Suzuki et al. 2001, Yamada et al. 2001, Nishio et al. 2007). Datos recientes sugieren que los pacientes con metástasis pulmonares de origen colorrectal tienen una supervivencia a 5 años después de la toracotomía, similar a la observada en los pacientes después de la resección de MHCR (Kanemitsu et al. 2004, Vogelsang et al. 2004). Estos resultados reflejan la adopción de un enfoque más agresivo hacia el tratamiento de la enfermedad metastásica colorrectal.

La ablación por radiofrecuencia (RFA) se comenzó utilizando para el tratamiento local del carcinoma hepatocelular y recientemente ha ganado popularidad para el tratamiento de MHCR, donde sus indicaciones son aún objeto de debate. La RFA es una técnica adicional que en sus inicios tenía indicaciones muy restringidas pero que cada vez se introduce más como una técnica complementaria en el tratamiento de las MHCR. Debido a que la resección hepática es el “gold standard” para el tratamiento de la MHCR, la RFA se suele dejar para las lesiones irresecables y de peor pronóstico. Esta disparidad en el tipo de pacientes en que se ha utilizado tradicionalmente la radiofrecuencia (RF), ha llevado a pobres resultados con esta técnica, produciendo un descrédito de la misma. Sin embargo, recientes estudios en que se ha corregido la disparidad en el tipo de paciente, muestra que la RFA cuando se aplica a pacientes rescatables debe restringirse a los casos con un máximo de tres lesiones y la más grande de un tamaño menor de 3 cm (Berber, Pelley and Siperstein 2005, Burdío et al. 2008, Mulier et al. 2005). Otra limitación para el uso de la RFA en las MHCR es la localización anatómica de la lesión. Cuando las metástasis están cercanas a grandes vasos, los riesgos de una ablación incompleta es mayor, porque el efecto del calor se disipa, actuando estos como un líquido refrigerante (Terraz et al. 2007). Debido a las

limitaciones antes mencionadas, aún no hay un lugar para la RFA en pacientes con MHCR resecable. Sin embargo, ya existen estudios prospectivos en curso como el del grupo de Burdio et al, en el cual realizan la RFA sincrónica con la resección del tumor primario en pacientes resecables pero rigurosamente seleccionados, en donde la radiofrecuencia tiene resultados similares a la resección. De esta forma intentar eliminar la enfermedad mediante un solo acto quirúrgico sin que esto signifique un incremento de la morbi-mortalidad. El uso de la RFA también ha mostrado ser muy útil en los casos de recidiva precoz tras la resección, casos en que se detectan pequeñas lesiones, ya que no es obligatorio suspender la quimioterapia (Mentha et al. 2007).

III. Revisión y actualización bibliográfica.

1. Quimioterapia.

Los agentes quimioterapéuticos han cambiado sustancialmente durante la última década. Dos nuevos agentes, irinotecán y oxaliplatino se utiliza en combinación con el régimen tradicional de 5-fluorouracilo (5-FU) y leucovorin (LV). El irinotecan es un inhibidor de la topoisomerasa I y su combinación con 5-FU y LV se llama FOLFIRI, mientras que el oxaliplatino es un complejo de platínono nefrotóxico que en combinación con 5-FU y LV se llama FOLFOX. Mientras que la quimioterapia tradicional fue de una eficacia limitada, con tasas de respuesta no superior a 25%, las nuevas combinaciones permiten una respuesta del tumor en aproximadamente el 40 - 50% de los pacientes (de Gramont et al. 2000, Douillard et al. 2000). Otro aspecto muy importante es que las combinaciones de quimioterapia han facilitado la resección de un 9 - 40% de las metástasis que no eran resecables inicialmente. Datos recientes sugieren que la adición de agentes dirigidos al hígado y un tercer fármaco citotóxico, podría mejorar estos resultados aún más (Nordlinger et al. 2007, Van Cutsem et al. 2006). El uso de una triple combinación de irinotecan, oxaliplatino y 5-FU o LV parece aumentar aún más la eficacia de la quimioterapia sistémica, con una tasa de respuesta de hasta un 70% y mejora en la supervivencia global en hasta 26 meses (Falcone et al. 2002, Seium et al. 2005, Sheikh et al. 2007). Todos estos estudios demostraron que los pacientes que pueden someterse a resección quirúrgica de su MHCR, tienen mejores tasas de sobrevida en comparación con los pacientes tratados únicamente con quimioterapia.

Además del oxaliplatino e irinotecán, la introducción de dos nuevos agentes abre una nueva era en el tratamiento oncológico de las metástasis hepáticas de cáncer colorrectal. Cetuximab es un anticuerpo monoclonal contra el receptor del factor de crecimiento epitelial y bevacizumab es un anticuerpo contra el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF). El uso de los agentes antes mencionados, dirigidos en combinación con FOLFOX o FOLFIRI, han aumentado la tasa de resecabilidad en pacientes cuyos tumores eran considerados irresecables y también ha mejorado la tasa de supervivencia

global en pacientes con MHCR como se mencionó anteriormente. Hurwitz et al (Hurwitz et al. 2004) publicó un ensayo aleatorio con 813 pacientes con MHCR, en que la adición de evacizumab se asoció con un aumento estadísticamente significativo de la mediana de supervivencia, la supervivencia libre de progresión y la tasa de respuesta tumoral. Hubo también otros estudios donde la adición de bevacizumab a FOLFOX se asoció con una tasa de respuesta tumoral y mediana de supervivencia global mayor (Hochster et al. 2008). Sin embargo estos estudios no fueron randomizados.

Aparte de estos efectos positivos de la quimioterapia en la resecabilidad y supervivencia, había también algunos efectos adversos graves en el hígado, ya que se sabe que ocurren lesiones histológicas en el parénquima hepático con la quimioterapia y que son específicas para el agente utilizado. El síndrome de obstrucción sinusoidal se caracteriza por congestión eritrocítica y puede ir acompañada de fibrosis perisinusoidal y oclusión venosa. Este síndrome se ha descrito en asociación con oxaliplatino, y la incidencia de estos cambios histológicos se encuentra entre 20% y 29% (Rubbia-Brandt et al. 2004, Parikh et al. 2003). La administración de quimioterapia basada en oxaliplatino también pueden estar asociados con lesiones vasculares en el hígado, como la necrosis hemorrágica centrolobulillar, y llevar a un mayor riesgo de sangrado operatorio y a la necesidad de transfusión, así como la regeneración hepática afectada y aumento de la mortalidad post-hepatectomía (Aloia et al. 2006). El segundo efecto adverso es una forma de esteatohepatitis que se ha relacionado con la administración de irinotecan. La esteatohepatitis asociada con la quimioterapia se caracteriza por la presencia simultánea de esteatosis severa, inflamación lobular y dilatación de los hepatocitos (Vauthey et al. 2006). El análisis del impacto de la esteatosis en la evolución posquirúrgica sugiere que la morbilidad es mayor y que también hay una mayor tasa de complicaciones infecciosas (Kooby et al. 2003a, Vetelainen et al. 2007). La esteatohepatitis asociada al tratamiento con irinotecan se asocia con un aumento de la mortalidad de 90 días a causa de la insuficiencia hepática después de la cirugía (Karoui et al. 2006). También existen dos estudios en la literatura que demuestran claramente que la tasa de morbilidad se relaciona con el número de ciclos de quimioterapia administrados (Aloia et al. 2006, Karoui et al. 2006). Otra de las

cuestiones relativas a la seguridad de la quimioterapia neoadyuvante es el potente efecto del anticuerpo monoclonal bevacizumab, podría aumentar el daño hepático y disminuir la regeneración después de la resección. Un estudio demostró que no hubo un efecto importante de bevacizumab en la incidencia de complicaciones postoperatorias, si se detenía por lo menos 5 semanas antes de la cirugía (Gruenberger et al. 2008). Otro estudio describe que el uso de este agente puede incluso reducir la incidencia de la insuficiencia hepática después de la resección (Mahfud et al.). Se puede concluir que la quimioterapia neoadyuvante puede producir lesión hepática, pero con poco impacto clínico si los pacientes no son tratados en exceso y si se mantiene un intervalo de tiempo apropiado entre la quimioterapia y la cirugía (Nordlinger et al. 2009).

2. El rol de la cirugía.

El cirujano hepático se enfrentan a algunos problemas clínicos durante la resección de las metástasis, tales como la presencia de lesiones bilobares en el hígado, la enfermedad extrahepática, el impacto de la quimioterapia neoadyuvante en el caso de metástasis resecables, el problema de la desaparición de metástasis después de la quimioterapia, y el dilema de la combinación de resecciones hepáticas y de colon en el escenario clínico de MHCR sincrónica. Por razones, históricamente las metástasis hepáticas fueron clasificadas irresecables si eran de gran tamaño, bilobar o había más de 4 (Adam et al. 2001, Bismuth et al. 1996). Hoy ha habido un progreso sustancial en la cirugía hepática debido a la mejora en el diagnóstico preoperatorio, intraoperatorio y postoperatorio. Las nuevas estrategias se están desarrollando con el fin de lograr resecciones más grandes y más seguras. Muchos tumores que antes se consideraban inoperables son ahora susceptibles de resección completa. En 2007, Figueras et al (Figueras et al. 2007b) publicaron un estudio en donde no existían criterios predefinidos de resecabilidad respecto al número, tamaño, localización del tumor o presencia de enfermedad extrahepática. El único requisito es que la resección fuera posible y que el potencial remanente hepático fuera capaz de mantener las funciones metabólicas, sintéticas y de desintoxicación (Clavien et al. 2007). Es generalmente aceptado que donde sea posible, es mejor eliminar las metástasis que dejarlas y que incluso resecciones R1 podrían convertirse en una estrategia clínica aceptable en condiciones que aporten un beneficio significativo a los pacientes (Nordlinger et al. 2009).

La presencia de MHCR bilobar es un reto difícil para el cirujano hepático, ya que este problema requiere de una resección extendida. Como se mencionó anteriormente, la EVP preoperatoria es una herramienta importante para aumentar el volumen del hígado remanente antes de la resección. Sin embargo, la preocupación de que las metástasis en el hemihígado no embolizado puedan crecer más rápidamente después de una EVP derecha (Kokudo et al. 2001), ha llevado a la propuesta de un procedimiento en dos etapas. En la primera etapa todas las metástasis visibles en el hemihígado izquierdo se eliminan en asociación con la ligadura de la vena porta derecha.

En una segunda etapa, que tendrá lugar entre la 2 y 4 semanas después de la primera etapa, se lleva a cabo una hemihepatectomía derecha extendida (Clavien et al. 2007) (Figura 1).

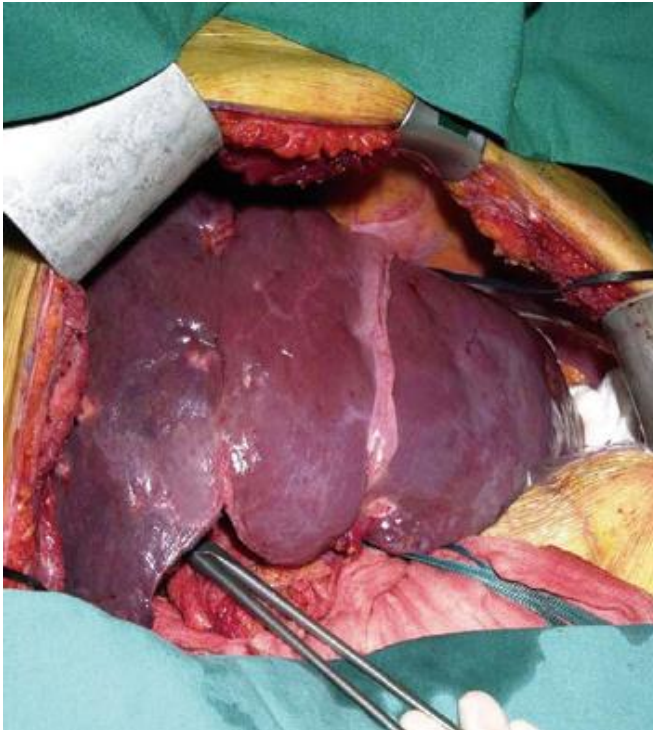


Figura nº 1: Atrofia del lóbulo derecho e hipertrofia del lóbulo izquierdo después de la ligadura de la vena portal derecha.

A pesar del gran esfuerzo que ha hecho tanto en la manipulación preoperatoria del volumen del hígado y en la atención intra y postoperatorias, son todavía muchos los pacientes que se presentan en al cirujano de hígado con metástasis inicialmente no resecables. Las pautas actuales de tratamiento para estos pacientes son la combinación de la quimioterapia clásica con el cetuximab y bevacizumab, agentes específicos, lo que facilita la resección en el 9 - 40% de las lesiones inicialmente considerados irresecables (Nordlinger et al. 2007). Como consecuencia de ello, tasas de supervivencia de 50% a cinco años del después del tratamiento combinado se están convirtiendo cada vez más común (Figueras et al. 2007b). El siguiente paso es definir el régimen de quimioterapia más eficaz para esta estrategia. En este contexto, la necesidad de un retraso entre el final de la quimioterapia y la planificación de la cirugía, así como la presencia de la mutación K-ras en el tumor primario son dos consideraciones muy importantes para el manejo de estos casos complejos (Amado et al. 2008, De Roock et al. 2008). Las mutaciones en este gen han

demostrado ser predictivo en la disminución de la supervivencia libre de enfermedad y global. Además, se ha demostrado que las personas con mutaciones K-ras no se benefician de la misma manera de los regímenes tradicionales de quimioterapia como aquellos con el tipo común. En este punto es importante mencionar que la presencia de enfermedad extrahepática ya no es considerado dentro de los criterios de irresecabilidad (Elias et al. 2004a).

La forma convencional de pensar en los pacientes con MHCR sincrónica resecables, es de ofrecer una cirugía radical de forma inicial, y la razón de esta actitud es el temor de que la MHCR no responda a la quimioterapia y que durante el tiempo de esta el tumor crezca más allá de la posibilidad de resección quirúrgica R0. Sin embargo, la quimioterapia antes de la cirugía, incluso en pacientes con MHCR resecables, puede lograr aumentar la tasa de resección completa, facilitar hepatectomías limitadas, mejorar la recuperación postoperatoria, tratar las micrometástasis, proporcionan una prueba para la sensibilidad quimioterapéutica, identificar una enfermedad agresiva y ahorrar una quimioterapia inefectiva. Todos los parámetros mencionados son compatibles con los resultados de la EORTC 40983 estudio en el que se incrementó la tasa de supervivencia libre de progresión a los 3 años en un 8,1% en los pacientes que recibieron quimioterapia perioperatoria en comparación con la cirugía sola. Un problema específico que ha surgido con el uso de regímenes de quimioterapia neoadyuvante eficaz es el que se conoce como "ocultación" o "desaparición" de las metástasis. Esta terminología refleja que las lesiones que se presentan en los exámenes radiológicos iniciales, ya no pueden ser identificadas por imágenes realizados después de la quimioterapia. Debido a que estas lesiones son muy difíciles de localizar y extirpar durante la cirugía, la situación es bien caracterizada por la frase "cuando el sueño de que el oncólogo se convierte en la pesadilla de la que el cirujano". Mientras que una publicación sugiere que las metástasis que desaparecen se curan en el 70% de los casos (Elias et al. 2004b), otro estudio mostró persistencia de la enfermedad residual microscópica o macroscópica, o recurrencia muy temprano del 83% de los casos en que existía una respuesta radiológica completa (Benoist et al. 2006). De modo que una respuesta radiológica completa no significa una respuesta histológica total y algunos

autores sugieren que cuando el examen detallado con el ultrasonido intraoperatorio no detecta las metástasis, la región del parénquima correspondiente deben ser resecadas en la base de los puntos de referencia.

El último asunto, pero muy importante que el cirujano hepático tiene que tratar, es si se debe proceder a la cirugía combinada (hígado y colon) o por etapas, y si opta por un procedimiento por etapas cual es el primero. La solución ideal para este complejo problema sería la cirugía combinada del colon e hígado. La ventaja de este procedimiento combinado es que tenemos una operación con menos carga psicológica para el paciente, menos los costos económicos y menor tiempo de hospitalización. Por otra parte las ventajas del procedimiento en etapas es que no hay sumatoria (sumatoria que es mayor que el producto de ambas sumadas por separado) de los riesgos de la cirugía hepática y del colon al mismo tiempo. La cuestión fundamental para la toma de decisiones es la seguridad del paciente. Teniendo en cuenta la experiencia inicial con resecciones simultáneas frente a la por etapas, un estudio multicéntrico francés mostró una mortalidad operatoria de 7% en la cirugía simultánea, frente al 2% para cirugía por etapas (Nordlinger et al. 1996), mientras que en otro centro de EE.UU. la mortalidad fue del 12% en simultáneas frente al 4% en la resección por etapas (Bolton and Fuhrman 2000). También existen varios estudios que dicen que las operaciones simultáneas se pueden realizar sin mortalidad (Weber et al. 2003, Tanaka et al. 2004, Minagawa et al. 2006). Sin embargo, estos estudios eran retrospectivos y los pacientes para la resección simultánea fueron seleccionados por experimentados cirujanos hepatobiliares. En conclusión, el hígado y las operaciones simultáneas del intestino se puede realizar en pacientes seleccionados, pero debe evitarse en casos de hepatectomías mayores, en pacientes de edad avanzada, y en la cirugía rectal difícil.

En el caso de este tipo de procedimientos por etapas, las recomendaciones de tratamiento estándar en la literatura pertinente hasta ahora fueron la resección del tumor primario, seguida de quimioterapia de 3 - 6 meses y después la cirugía del hígado. Teniendo en cuenta que las metástasis hepáticas del tumor primario determinan la supervivencia, el enfoque estándar antes mencionado tiene algunas desventajas. En primer lugar, la quimioterapia que es eficaz

contra las metástasis de hígado, no se puede dar durante el tratamiento del tumor primario, sobre todo si se presentan complicaciones de la cirugía colorrectal como fuga anastomótica que en la cirugía rectal varía de un 6% al 12% (Chiappa et al. 2006, Tran et al. 2006). Incluso si la cirugía de colon se ejecuta sin problemas, el tratamiento recomendado para el cáncer de recto localmente avanzado es una larga serie de radio-quimioterapia (5 semanas). La cirugía suele ser planificada 6-10 semanas después de terminar la terapia neoadyuvante. Durante estos tres meses no se administra tratamiento para las metástasis hepáticas y estas pueden avanzar más allá de la curación (Verhoef et al. 2009). El segundo inconveniente es que el crecimiento rápido de las metástasis se describe después de la extirpación del tumor primario en varios modelos de ratones (O'Reilly et al. 1994, O'Reilly et al. 1996). El mecanismo subyacente de estos datos experimentales parece ser la pérdida de la inhibición primaria inducida por el tumor en la angiogénesis de las metástasis. También se demostró en MHCR en humanos, que la densidad vascular aumentó después de la resección del tumor primario (Peeters et al. 2006). Sin embargo, la importancia clínica de estos resultados experimentales sigue siendo desconocida. Estas dos grandes desventajas dieron impulso a un nuevo enfoque para el tratamiento de las MHCR. Este nuevo enfoque, el "hígado primero", donde después del tratamiento inicial con quimioterapia, las metástasis hepáticas fueron operadas primero, seguido de la eliminación del tumor primario. El nuevo enfoque inverso incluye el riesgo que durante este período el tumor primario podría llegar a ser obstructivo. Esta posibilidad puede ser fácilmente resuelta mediante la realización de un procedimiento de Hartmann o colocando una prótesis endoluminal. Ya han habido estudios pertinentes publicados en la literatura que muestran que el "hígado primero" es un procedimiento seguro y trae excelentes resultados (Verhoef et al. 2009, Mentha et al. 2008). Los resultados de estos estudios sugieren que los pacientes con MHCR avanzada síncrona y no obstructiva del tumor primario, puede ser seguro y eficaz el tratamiento con quimioterapia neoadyuvante contra la metástasis, seguida de cirugía hepática y por último, la resección colorrectal.

3. Márgenes microscópicamente positivos, R1.

Múltiples estudios de la resección de MHCR han examinado específicamente el papel de un margen microscópico positivo en la supervivencia general. La inmensa mayoría han demostrado que un margen microscópico positivo R1 está fuertemente correlacionado con peor supervivencia global. Concretamente la supervivencia a los cinco años después de una resección R0 va desde 37% al 64%, mientras que a los 5 años las tasas de supervivencia después de una resección R1 son menos del 20% (Poultides, Schulick and Pawlik). Curiosamente los datos sobre si el estado del margen R1 es un predictor independiente de supervivencia global han sido contradictorios. Debido a la falta de asociación del estado de R1 con el análisis de supervivencia multivariante, algunos investigadores han sugerido que en lugar de ser un predictor independiente supervivencia, el estado de márgenes R1 puede ser un indicador indirecto de lo avanzada de una enfermedad. Por lo tanto, el impacto negativo de la condición de R1 en la supervivencia global no se puede derivar de la salida de las células tumorales microscópicas del margen quirúrgico, sino más bien, desde el fenotipo biológico más agresivo que hace que la extirpación del tumor con márgenes quirúrgicos negativos sea más difícil.

El estado del margen de resección quirúrgica R1 también ha sido fuertemente asociado con un mayor riesgo tanto de recurrencia en el margen de resección como en cualquier otro sitio del hígado. Mientras que la recidiva local en el margen quirúrgico se ha reportado que ocurren en solo 8.3% de los casos después de una resección R0, la tasa de recidiva local se ha observado ser tan altas como 9 - 55% después de una resección R1 (Pawlik et al. 2005, Cady et al. 1998, Nuzzo et al. 2008, Wakai et al. 2008). La serie más amplia para abordar el tema específico del estado de los márgenes y la recidiva local investigó 557 pacientes de tres centros mayores de cirugía hepatobiliar. Los autores informaron que el CEA > 200 ng/ml, el tamaño del tumor > 5 cm y estado de los márgenes R1 se asociaron con una mayor tasa de recurrencia en general, pero sólo el estado del margen R1 predijo la verdadera recurrencia del margen.

4. ¿Existe un ancho de margen óptimo? R0.

Aunque los cirujanos se esfuercen por lograr una resección completa con márgenes negativos durante la hepatectomía de MHCR, el ancho del margen ideal para optimizar la supervivencia a largo plazo y minimizar la recurrencia local ha sido objeto de considerable debate. En la década de 1980, Ekberg et al. informó con una serie de 72 pacientes resecados de MHCR resultados pobres asociados con resecciones subcentimétricas, y por lo tanto, concluyó que la resección hepática de MHCR no debía realizarse si no se podría alcanzar un margen de resección de al menos 1cm (Ekberg et al. 1986). Estudios posteriores mostraban resultados similares, aunque presentaban varias limitaciones con la muestra de paciente. Más recientemente, nuevos datos contemporáneos de varias instituciones han empezado a poner la regla de 1cm en tela de juicio. Por ejemplo, Are et al (Are et al. 2007) y Elias et al. (Elias et al. 1998a) demostraron que, a pesar de que se debe siempre intentar lograr un margen de 1 cm, no se debería impedir la cirugía a los pacientes con resecciones subcentimétricas porque también se asociaron con resultados favorables. En dos estudios separados, Kokudo (Kokudo et al. 2002) y Nuzzo (Nuzzo et al. 2008) proponen que un ancho de margen de 2 mm y 5 mm, respectivamente, eran aceptables y que condujeron a resultados similares en comparación con la resección del margen de 1cm. Más recientemente, un número considerable de artículos (Figueras et al. 2007a, Hamady et al. 2006, Bodingbauer et al. 2007, Altendorf-Hofmann and Scheele 2003) sugieren que la resección hepática tras la supervivencia de MHCR es similar entre los pacientes que han sido sometidos a una resección R0, independientemente del ancho del margen negativo. Estos investigadores señalan que la resección completa R0 y no los milímetros de ancho de los márgenes, son los que determinan los resultados (Pawlik and Vauthey 2008).

5. Planificación de la resección hepática.

En un intento por aumentar la probabilidad de una resección R0, algunos investigadores han abogado por el uso de la quimioterapia neoadyuvante. (Parikh et al. 2003). La Universidad de Texas, el MD Anderson Cancer Center, informaron sobre una serie de 108 pacientes que fueron sometidos a hepatectomía, 61 de los cuales habían recibido quimioterapia preoperatoria. Los autores informaron que los pacientes que recibieron quimioterapia preoperatoria tenían una incidencia significativamente mayor de tumores múltiples. A pesar de esto, los pacientes que recibieron quimioterapia preoperatoria tuvieron una tasa mayor de resección R0 en comparación con los que no, aunque la diferencia no alcanzó la significancia estadística. En otro estudio del Memorial Sloan–Kettering Cancer Center, el uso de la quimioterapia preoperatoria no se asoció con una mayor tasa de resección R0 ni márgenes >1cm (Are et al. 2007). Por tanto, aunque la administración de quimioterapia sistémica neoadyuvante para las MHCR a veces puede permitir un procedimiento más conservadora del parénquima, no hay evidencias definitivas de que necesariamente conduce a un aumento en la probabilidad de que los márgenes quirúrgicos sean R0. De hecho, los últimos datos sobre el patrón patológico de la respuesta de MHCR a la quimioterapia han sugerido que además de la lógica de la contracción centrípeta del tumor, las diferencias regionales en la quimio-sensibilidad dentro de una metástasis única, puede conducir a la muerte de células tumorales al azar en todo el tumor y la persistencia de islas de células tumorales viables fuera del borde del tumor que se ha contraído (Ng et al. 2008). Estos datos pueden ofrecer una posible explicación para tasas comparable de margen R1 después de la resección de MHCR, independientemente del uso de la quimioterapia preoperatoria.

Los factores técnicos intraoperatorios también podrían estar asociados con una mayor probabilidad de márgenes R1. Aunque algunos estudios han sugerido que las resecciones no anatómica (Wray et al. 2005, DeMatteo et al. 2000) pueden estar asociados con un mayor riesgo de la resección R1, otros investigadores han encontrado que este no es el caso (Zorzi et al. 2006). Basado en una serie retrospectiva de 267 pacientes que fueron sometidos a resección hepática por MHCR, DeMatteo et al. reportó que las resecciones

anatómicas segmentarias presentaron una menor tasa de márgenes positivos en comparación con la hepatectomía en cuña (2% vs 16%, respectivamente) (DeMatteo et al. 2000). Sin embargo, en otro estudio, Zorzi et al. publica que la resección anatómica no fue superior a la resección no anatómica en términos de margen libre de enfermedad, recidiva del margen ni sobrevida (Zorzi et al. 2006). En este estudio los autores concluyeron que la resección con un margen quirúrgico negativo, con independencia de si una resección anatómica o no se lleva a cabo, conduce a resultado igualmente aceptables.

Además, la técnica de la transección del parénquima no parece influir en la probabilidad de una resección R1. En un ensayo prospectivo y randomizado con 132 pacientes sometidos a hepatectomía parcial para el cáncer de hígado primario y metastásico, Takayama comparó la transección del parénquima utilizando la técnica “clamp-crush” con la transección mediante ultrasonido (Takayama et al. 2001). Los autores no observaron diferencias significativas en la incidencia de recurrencia del margen entre las dos técnicas. Otros autores también han observado que la adición de solución salina ligada al electrocauterio durante la disección ultrasónica, no disminuir la probabilidad de una resección R1 (Aloia et al. 2005).

6. Radiología intervencionista.

Los avances en radiología intervencionista han contribuido al tratamiento de pacientes con MHCR, en particular el uso de la embolización de la vena porta (EVP) y la ablación térmica por radiofrecuencia (ARF). Desde 1982, cuando Makuuchi et al (Makuuchi et al. 1990) utilizó por primera vez la EVP con el fin de provocar una hipertrofia compensadora del futuro hígado remanente en los pacientes previstos para las resecciones hepáticas mayores, mucha experiencia se ha adquirido y esta técnica ya está disponible en todos los centros hepatobiliares especializados (de Baere et al. 1996, Imamura et al. 1999). En los pacientes previstos para una hepatectomía mayor y con un hígado de normal, la EVP preoperatoria se recomienda cuando la relación entre el hígado remanente se estima en menos del 30% del volumen hepático total, mientras que en pacientes con quimioterapia neoadyuvante, esta razón se considera que es 40% (Abdalla et al. 2002, Vauthey et al. 2000). La EVP es un procedimiento seguro, pero el desvío de material embólico a la vena porta principal o a ramas que irrigan el futuro hígado remanente, sigue siendo un riesgo.

7. Ablación por radiofrecuencia (RFA).

La radiofrecuencia se aplica mediante el uso de electrodos. Consiste en calentar el tumor exponiéndolo a un campo eléctrico de radiofrecuencia de 400 MHz (Siperstein et al. 2000a, Siperstein et al. 2000b). El campo eléctrico causa oscilación de cargas libres y iones a través del tejido blanco, produciendo conducción de corriente a través de este, que libera energía (calor) al encontrar resistencia por parte del tejido (Guy 1993). La radiofrecuencia utiliza electrodos tipo aguja que se introducen directamente en los tumores hepáticos a través de una laparotomía, laparoscopia o guiados radiológicamente vía percutánea (figuras 2 y 3).

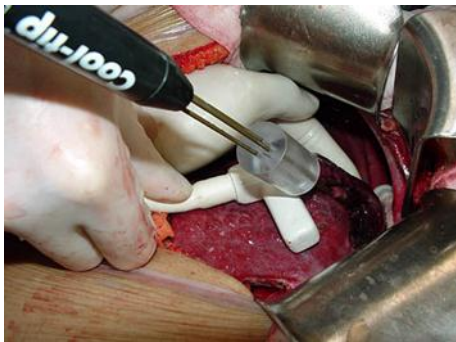


Figura nº 2: Ablación vía quirúrgica

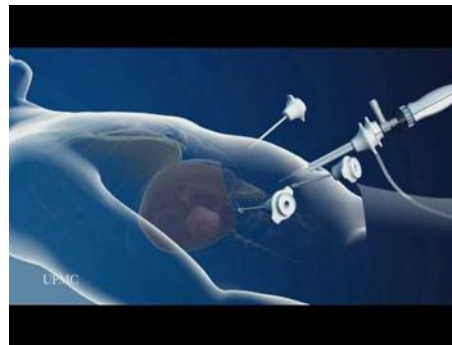


Figura nº 3: Ablación vía laparoscópica

La RF se aplica mediante un electrodo unipolar o bipolar que transmite una corriente alterna de radiofrecuencia directamente al interior del tejido tumoral para generar calor alrededor del electrodo. La temperatura local del tumor generalmente asciende entre 50 a 100°C (Izzo 1998). A estas temperaturas se obtiene más una termoablación si se compara con la clásica hipertermia que sólo busca producir una apoptosis con temperaturas en torno a 45°C. La termoablación emplea temperaturas superiores para destruir directamente las células cancerígenas produciendo desnaturalización de las proteínas estructurales que producen una destrucción irreversible a través de necrosis, coagulación y carbonización del tejido (Jordan et al. 1997).

Inicialmente la técnica estaba limitada por la baja energía que se lograba propagar a medida que la corriente se alejaba de la punta del electrodo (fig. 4).

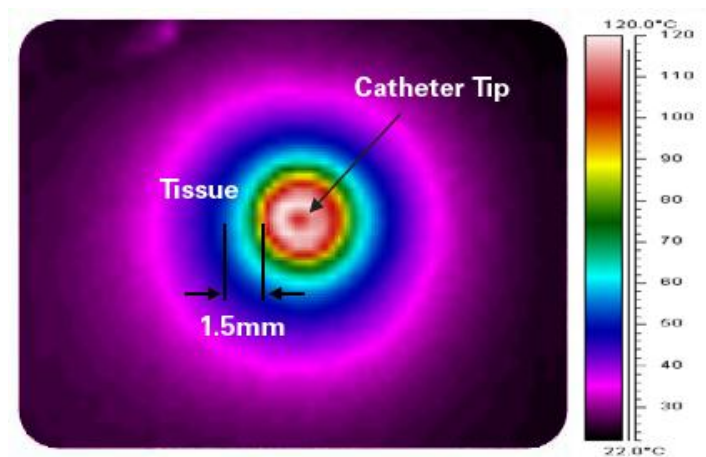


Figura nº 4: Catéter venoso experimental para valorar el descenso gradual de la temperatura a medida que se propaga la energía por el tejido (VNUS Medical Tech.)

Además el tejido alrededor de la punta de electrodo tendía a carbonizarse, resultando en un aumento de la impedancia con la consiguiente disminución de la transmisión eléctrica y limitando el área que podía ser tratada. Una forma de solucionar este problema se ha conseguido logrando enfriar el electrodo. Esto se realiza haciendo circular una solución salina a través de la aguja de radiofrecuencia, logrando de esta manera incrementar considerablemente el área efectivamente coagulada (figura 5).

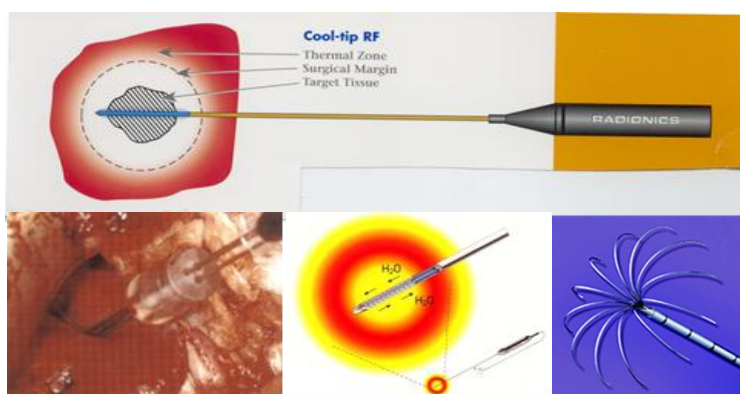


Figura nº 5: Los primeros electrodos sólo tenían una hebra, posteriormente se les agregó refrigeración y los más modernos se despliegan tipo paraguas.

Otro adelanto ha sido el uso de electrodos expandibles, que se introducen colapsados a través de una aguja hueca (14-15 G) y que una vez posicionado dentro del tumor se despliegan adquiriendo una configuración tipo paraguas.

Así se obtiene un área de necrosis de 4-6 cm de diámetro. Igualmente la guía se puede reposicionar las veces que sea necesario para tratar tumores más grandes (figura 6). Un detalle muy importante a tener en cuenta en esta técnica, es la proximidad del área a tratar respecto a los grandes vasos, ya que estos hacen las veces de refrigerantes sin que se lleguen a conseguir las temperaturas deseadas.



Figura nº 6: Localización, Despliegue , Overlapping del electrodo.

En el mercado actualmente existen diversos dispositivos de electrodos y equipos de radiofrecuencia que funcionan de modo monopolar (la corriente siempre fluye en la misma dirección a tierra) o bipolar (fluye entre 2 electrodos) (figura 8). Es por esto que uno de los mayores problemas a la hora de comparar estudios es la falta de uniformidad y detalles del mecanismo de radiofrecuencia utilizado. En este sentido la "International Working Party on Image-Guided Tumor Ablation" ha intentado estandarizar la terminología y la forma en que se publica (Goldberg et al. 2005).



Figura nº 7: Sistema de ablación por RFA "Cool-tip".

La resección hepática se considera de primera línea para el tratamiento de enfermedad potencialmente curable, pero hay muchos pacientes en que la cirugía no es una opción ya sea por comorbilidad, localización del tumor o insuficiente reserva hepática (la más común en pacientes que han sufrido una resección hepática previa). Estos pacientes se beneficiarían considerablemente con el uso de radioterapia aislada o en combinación con quimioterapia. La mayoría de los centros acepta tratar pacientes hasta con un máximo de 5 tumores y con un diámetro de hasta 3 - 5 cm. Los resultados son similares en diversas series. En una cohorte con 117 pacientes con hasta 4 metástasis de diámetro medio de 2,8 cm, presentan una supervivencia media de 36 meses y una supervivencia a los 3 años de 46%.

Análisis de pacientes con pequeñas lesiones únicas en que no se ha podido realizar la resección quirúrgica por otros factores asociados han revelado aún mejores resultados. En una cohorte de 34 pacientes con tumores pequeños y solitarios, con un diámetro medio de 2,5 cm, la media de supervivencia desde la ablación fue de 67 meses y 66% a los 3 años (Gillams 2005). Otros dos estudios retrospectivos comparativos entre radiofrecuencia y cirugía muestran resultados similares (Elias et al. 2002, Oshowo et al. 2003), sin embargo no existen estudios prospectivos al respecto. Otra manera de hacerlo es como lo ha hecho Livraghi et al, aplicando radiofrecuencia en pacientes quirúrgicamente resecables que son seguidos en el tiempo y en caso de recidiva se valora nuevamente la mejor opción de tratamiento. En su cohorte con 88 pacientes, 60% lograron una ablación completa sin necesidad de resección (Livraghi et al. 2003a).

En el 2004 Abadía et al. de M.D. Anderson, publica el primer estudio clínico comparando el uso de la radiofrecuencia asociada a resección hepática en pacientes con metástasis hepáticas de cáncer colorrectal irresecable. Presenta 418 pacientes, en 190 (45%) se realizó sólo resección, resección más radiofrecuencia 101 (24%), radiofrecuencia sola en 57 (14%) y en 70 pacientes sólo se aplicó quimioterapia. La RFA fue usada en pacientes que no eran candidatos para una resección curativa. En total la recurrencia fue más común después de RFA (84% vs 64% de RFA más resección vs 52% de resección solamente, $p<0,001$). La recurrencia local fue más común después de la RFA (9% vs 5% de pacientes con RFA + resección vs 2% en los pacientes con sólo

resección, $p = 0,02$). La tasa de supervivencia global fue mayor después de la resección (65% a los 4 años) vs 36% en la resección más RFA y 22% en la RFA sola. La supervivencia para los pacientes con metástasis irresecables tratados con RFA más resección o RFA sola fue mayor a los con quimioterapia sola ($p = 0,0017$) (Abdalla et al. 2004). Sin embargo, como se puede apreciar en este trabajo como en la gran mayoría de su tipo, existe una diferencia importante en las características de los grupos de los pacientes, dejando los pacientes con peor pronóstico con metástasis irresecables para el uso de la RFA. Se requieren en un futuro trabajos randomizados para mejorar la calidad de la evidencia (Garrean et al. 2008). Otro estudio de Figueras et.al en el BJS publicó una serie con 235 pacientes, en la cual consigue con la quimioterapia post resección un aumento de la supervivencia de 53% a los 5 años (Figueras et al. 2001).

8. Complicaciones de la ablación por radiofrecuencia.

Las complicaciones con radiofrecuencia son bajas y se pueden dividir en tempranas y tardías (más de 30 días). Curley et al. presentó una serie con 608 pacientes en que presenta 8,6% de complicaciones tempranas en radioterapia por vía quirúrgica versus 4,4% por vía percutánea. Las complicaciones tardías están en torno al 2,4% sin diferencia entre las diferentes vías de abordaje (Curley et al. 2004). Livraghi et al. aporta con un estudio multicéntrico de 2.320 pacientes con 3.554 lesiones de hepatocarcinoma y metástasis tratadas de forma percutánea (Livraghi et al. 2003b). Hubo una mortalidad de 0,3% (6 paciente) y 2,2% de los pacientes presentaron complicaciones mayores como hemorragia, perforación intestinal, formación de abscesos y siembra neoplásica. Las complicaciones se asociaron al número de sesiones realizadas y no al tamaño tumoral ni al tipo de equipo utilizado. Mulier et al. presenta una extensa revisión con 3.670 pacientes tratados de diversos tumores hepáticos mediante radiofrecuencia por vía percutánea, laparoscópica o laparotomía (Mulier et al. 2002). Las complicaciones fueron de 7,2%, 9,5% y 9,9% respectivamente. La mortalidad de 0,5% en el caso de la vía percutánea y cero por las vías quirúrgicas. Las complicaciones más frecuentes fueron a hemorragia intra-abdominal (1,6%), infección abdominal (1,1%) y lesión del árbol biliar (1,0%). Uno de los mayores temores de la RF sincrónica con la resección del tumor primario es la posibilidad de aumentar la incidencia de abscesos hepáticos. En dos estudios diferentes en que se analizaba este aspecto, uno de Machi et al. con 9 pacientes y otro de Berber et al. con 16 pacientes, no presentaron ninguna incidencia de abscesos al realizar la RFA concomitante con procedimientos limpios-contaminados (Machi 2000, Berber et al. 2004). Aún más interesante resulta que al analizar la morbi-mortalidad de la radiofrecuencia combinada con resección hepática, es comparable a la presentada por la resección aislada, 31,8% y 4,5% respectivamente.

Los conductos biliares principales son susceptibles a lesiones térmicas y la radiofrecuencia está contraindicada si el tumor se encuentra a menos de 1 cm de estos. La hemorragia es una complicación poco frecuente en pacientes con adecuada coagulación y parénquima hepático sano. Una complicación tardía es la infección de la zona tratada, que es más frecuente en pacientes con

anastomosis bilio-entérica o stent biliares, probablemente secundaria a un reflujo de microorganismos intestinales al árbol biliar. Estos pacientes deben recibir de forma alternante antibióticos durante 3 meses. El riesgo de siembra es muy bajo (0,2 - 2,8%) y se limita sólo al abordaje percutáneo. Se puede controlar realizando una adecuada cauterización del tracto que deja el electrodo.



Figura nº 8: Absceso hepático 7 días post-ablación por RFA.

9. Sistemas de puntuación pronósticos de la enfermedad por MHCR

Hasta la fecha numerosos estudios han relacionado una serie de factores demográficos, clínicos, quirúrgicos y patológicos con la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global de los pacientes tratados con resección hepática por MHCR mediante análisis estadístico univariable incluyendo múltiples variables analizadas (Wong et al. 2007, Are et al. 2007, Choti et al. 2002, Elias et al. 2003). En comparación, hay muy pocas publicaciones con sistemas de puntaje para poder evaluar el pronóstico de la enfermedad (Nordlinger et al. 1996, Fong et al. 1999, Iwatsuki et al. 1999, Malik et al. 2007, Rees et al. 2008, Konopke et al. 2009). Nordlinger et al. fueron los primeros en proponer un sistema de marcador pronóstico y es el que utilizamos actualmente nosotros en nuestra práctica clínica. Basaron su análisis en 1568 paciente a partir de 85 instituciones a lo largo período de estudio de 22 años (1968-1990). La mediana de seguimiento en este estudio fue de 19 meses (9 - 30 meses) y la mayoría de las resecciones hepáticas se realizaron después de 1987 (n = 918). El análisis multivariante reveló siete factores pronósticos independientes que incluyeron; edad ≥ 60 años, invasión de la serosa del tumor primario; ganglios linfáticos positivos en el tumor primario; metástasis hepáticas dentro de los 2 primeros años desde el tumor primario; metástasis hepáticas de tamaño de $5 \geq$ cm, más de 4 metástasis hepáticas, y un margen de resección ≤ 1 cm. Con su sistema de puntuación pronóstico se dividieron a los pacientes en tres grupos y demostró que las tasas de supervivencia a 2 años fueron de 79% en el grupo de bajo riesgo y 43% en el grupo de alto riesgo. En la actualidad no existe un sistema de puntuación pronóstico ideal para el manejo clínico de la resección hepática en pacientes con MHCR. Sin embargo, debido a la potencial curación y a la supervivencia libre de enfermedad a largo plazo, la resección hepática se debe ofrecer a todos los pacientes con MHCR en los cuales la enfermedad pueda ser resecada completamente de forma macroscópica.

IV. Hipótesis.

La asociación de la ablación por radiofrecuencia de las metástasis hepáticas a la cirugía exéretica con intención curativa en pacientes con cáncer colorrectal, no disminuye la probabilidad de supervivencia global, la de recidiva hepática y la supervivencia libre de enfermedad.

V. Objetivos.

1. Valorar el uso de la ablación mediante radiofrecuencia de las metástasis hepáticas de pacientes con cáncer colorrectal y su no inferioridad respecto a la resección cuando se utiliza en casos seleccionados en combinación con la resección hepática.
2. Conocer la recurrencia hepática, tiempo libre de enfermedad global y supervivencia con la introducción de la ablación por radiofrecuencia en pacientes con metástasis hepáticas de cáncer colorrectal en una base de datos recogida de forma prospectiva.
3. Detectar la morbilidad y mortalidad de nuestra serie de pacientes con metástasis hepáticas resecadas de origen colorrectal y su asociación al uso de ablación por radiofrecuencia.

VI. Pacientes y método.

Se identificó desde nuestra base de datos confeccionada de forma prospectiva por la unidad hepato-bilio-pancreática una serie consecutiva de 71 pacientes con metástasis hepática de cáncer colorrectal. Todos los pacientes fueron operados de la metástasis hepática entre el año 2006 y 2011 en el Hospital del Mar, Barcelona. El tumor primario en algunas ocasiones fue operado previamente en otro centro. Se identificaron 2 grupos principales; un grupo incluyendo 43 paciente tratados mediante resección hepática y 28 paciente tratados mediante resección hepática más radiofrecuencia (RFA), todos con intención curativa.

Los 71 pacientes presentaban metástasis hepáticas resecables de adenocarcinoma de colon. Todos los pacientes tenían estudio preoperatorio con radiografía de tórax, tomografía computada (TC) tóraco-abdominal y en algunos se completó el estudio con resonancia nuclear magnética (RM) del hígado. El perfil bioquímico incluía recuento de células sanguíneas, niveles en sangre de transaminasas, coagulación y el marcador tumoral antígeno carcinoembrionario (CEA).

- **Criterios de inclusión:**
 - Pretensión curativa de la(s) metástasis hepáticas de cáncer colorrectal con o sin asociación de la ablación por radiofrecuencia.
- **Criterios de exclusión:**
 - Insuficiente remanente hepático ante una eventual resección.
 - Pacientes sometidos previamente a resección hepática o ablación por radiofrecuencia en otro centro.
- **Indicaciones para utilizar la ablación por radiofrecuencia asociada a la resección (no obligatorios):**
 - Bilateralidad de las lesiones hepáticas.
 - Escaso remanente hepático.
 - Díficil acceso.

No existían criterios predefinidos en cuanto al número de metástasis, tamaño de estas o invasión loco-regional. Los pacientes fueron considerados para RFA incluso cuando el tumor estaba próximo a una rama mayor de la vena hepática o la vena cava inferior. La RFA no se utilizó junto a vías biliares mayores, particularmente en la confluencia del ducto hepático común. La ecografía intraoperatoria se utilizó en todos los pacientes. Todos los pacientes autorizaron la cirugía mediante el consentimiento informado por escrito para la resección quirúrgica como para la RFA si correspondía.

Todos los pacientes se sometieron a resección con o sin RFA durante la cirugía mediante laparotomía abierta o laparoscópica por un cirujano hepático. Ningún paciente fue tratado por vía percutánea. Durante la cirugía en todos los pacientes se realizó una exploración abdominal antes de cualquier procedimiento. Los pacientes con tumor primario más metástasis hepáticas sincrónicas fueron en algunos casos considerados para colectomía parcial y resección hepática sincrónica. La extensión de la enfermedad intraoperatoria fue evaluada mediante exploración regional de la zona del tumor primario y palpación bimanual del hígado en los casos de cirugía abierta. Finalmente la ecográfica se utilizó para determinar el número, tamaño, densidad y localización de las metástasis, así como también definir su relación con estructuras vasculares intrahepáticas y buscar metástasis no conocidas. La ecografía intraoperatoria también se utilizó para guiar la aguja de RFA a la metástasis a tratar. En todos los pacientes en que se utilizó la RF, se usó el dispositivo generador de radiofrecuencia Cool-Tip de Valley-Labs (Covidien, Massachusetts, USA). Siguiendo el desarrollo de los electrodos de agujas de múltiples rayos, se aplicó una potencia inicial de 50 W (RF 2000 con rayos de 3,5 cm) o 80 W (RF 3000 con rayos de 4,0 cm) y luego incrementando la potencia en 10 W a intervalos de un minuto. La energía y la impedancia del tejido eran monitorizadas continuamente con el generador de RF hasta que se detenía por la energía como consecuencia de la necrosis por coagulación del área tratada. Después de 20 segundos de pausa se reiniciaba el ciclo al 75% de la última energía alcanzada hasta que se detenía nuevamente la transferencia de energía. En los tumores mayores de 2,5 cm de diámetro, la aguja se reposicionaba las veces que fuese necesarias para conseguir la

destrucción completa del tumor y de al menos un cm de parénquima hepático alrededor de este cuando fue posible.

Se utilizó la terminología de la anatomía hepática de Brisbane 2000 para resección. Brevemente, hepatectomía derecha (resección de los segmentos de Couinaud V+VI+VII+VIII±I), hepatectomía derecha ampliada (resección de los segmentos de Couinaud IV+V+VI+VII+VIII±I), hepatectomía izquierda (resección de los segmentos de Couinaud II+III+IV±I), hepatectomía izquierda ampliada (resección de los segmentos de Couinaud II+III+IV+V+VIII±I, bisegmentectomía (resección de 2 segmentos de Couinaud contiguos), o segmentectomía (resección de un solo segmento de Couinaud).

Después de la primera resección hepática todos los pacientes fueron seguidos cada 6 meses mediante pruebas de función hepáticas, TC y niveles de CEA. Se realizó una colonoscopia de forma anual. Se realizó una nueva hepatectomía o RF en caso de recurrencias en que era técnicamente posible y no se apreciaba enfermedad extrahepática en el TC tóraco-abdominal. Cualquier recurrencia que se considerara tratable fue resecada, o tratada con RFA incluyendo recurrencia loco-regional y de la anastomosis.

Se utilizó la escala de Nordlinger para valorar el pronóstico de supervivencia en los pacientes tratados de MHCR. Consiste en 7 puntos que confieren mal pronóstico de forma independiente (Nordlinger et al. 1996).

1. Edad \geq 60 años,
2. invasión de la serosa del tumor primario,
3. Ganglios linfáticos positivos en el tumor primario,
4. Metástasis hepáticas (MH) de tamaño \geq 5 cm,
5. MH dentro de los primeros 2 años desde el tumor primario,
6. Más de 4 metástasis hepáticas,
7. Margen de resección \leq 1 cm.

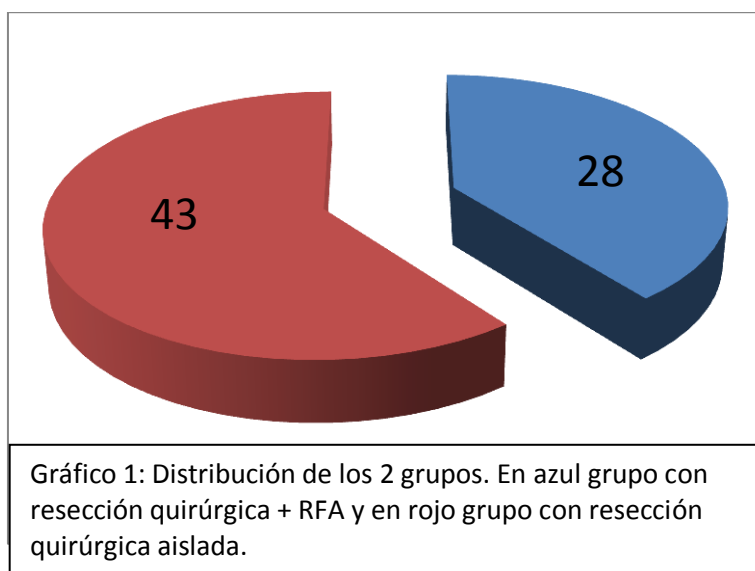
➤ **Análisis estadístico.**

Se analizaron los datos demográficos de los pacientes, fecha de la cirugía inicial, estadio del tumor primario y hepático, factores operativos, hallazgos patológicos, patrones de recurrencia y supervivencia. Las variables cuantitativas fueron evaluadas mediante *t* de Student para grupos independientes. Las variables cualitativas fueron evaluadas entre ambos grupos empleando prueba exacta de Fisher y la prueba de 2 caras de χ^2 . La supervivencia, supervivencia libre de enfermedad y supervivencia libre de enfermedad hepática fue estimada usando el análisis de Kaplan-Meier. Las diferencias entre grupos de las supervivencias fueron analizadas usando la prueba de log-rank. Se utilizó el modelo de riesgo proporcional de Cox para analizar la influencia de diferentes variables de riesgo en la supervivencia, supervivencia libre de enfermedad y supervivencia libre de enfermedad hepática. Las diferencias se consideraban estadísticamente significativas si el valor de *p* era $< 0,05$.

VII. Resultados.

1. Epidemiología de la población.

Los datos de 71 pacientes han sido recogidos de forma prospectiva y consecutiva en nuestra base de datos de pacientes intervenidos de metástasis hepática de cáncer colorrectal entre el año 2006 y 2011. La serie se componía de 48 hombres y 23 mujeres, con una edad media de 68 años (40-89 años). El seguimiento se realizó desde la resección de la metastásis hasta la última visita y/o exitus, con una mediana de seguimiento de 20 meses (1 - 50 meses). La mediana del ingreso hospitalario fue de 8 días y hubo 19 reingresos (26,7%) durante los primeros 30 días postquirúrgicos. En estos últimos la estancia hospitalaria media fue de 9,2 días. Se realizaron 28 (39,4%) cirugías combinadas (resección quirúrgica + RFA) y 43 (60,6%) resecciones quirúrgicas sin RF (gráfico 1). El 25% presentaron el tumor primario en el recto y los demás pacientes en el resto del colon.



2. Variables preoperatorias.

Del total de pacientes, 32 (45,1%) presentaban metástasis hepáticas sincrónicas al momento del diagnóstico (estadío IV). La mediana del valor del CEA al momento del diagnóstico de las metástasis hepáticas fue de 3,6 ng/ml (1–2700 ng/dl). Un 18,3% (13 pacientes) presentaban metástasis extrahepática al momento de la cirugía del hígado. Sólo 6 pacientes (8,4%) presentaban hepatopatía crónica de base (no se considera para este dato la esteatosis hepática).

3. Características de las metástasis.

El número promedio de metástasis hepáticas al momento de la cirugía fue de 2,21 (1-14 nódulos metastásicos), con un tamaño promedio de la metástasis mayor de 35,1 mm (10-220 mm). Existía afectación bilobar en el 62% de los casos (44 pacientes). La mediana del margen de resección tumoral menor (de cualquiera de las metástasis) fue de 9 mm (0-42 mm). Hubo 10 pacientes (14%) con resección R1, en los cuales se detectó invasión de márgenes en la anatomía patológica.

4. Uso de quimioterapia.

Con respecto a la quimioterapia, se realizó quimioterapia neoadyuvante para el tumor primario en el 19,8% (14 pacientes) y posteriormente quimioterapia adyuvante en 45% (32 pacientes). Para la metástasis hepática se realizó quimioterapia neoadyuvante (incluye pacientes con QMT adyuvante cuando la MH es sincrónica con el tumor primario) en el 31,0% (22 pacientes). Esta fue indicada cuando existían factores de mal pronóstico como enfermedad con multinodularidad, mala localización o tamaño que dificultaba la cirugía. Este grupo está compuesto por 7 pacientes (9,9%) en los cuales se había detectado inicialmente enfermedad metastásica irresecable, que tras quimioterapia neoadyuvante presentaron buena respuesta y pudieron ser rescatados. En total un 55,9% (39 pacientes) recibieron quimioterapia adyuvante pos-hepatectomía.

5. Características de la cirugía

La cirugía tuvo una duración media de 257 minutos y sólo se realizó oclusión del flujo sanguíneo en 10 pacientes (14%), con un promedio de 43,5 minutos. El abordaje fue laparoscópico en el 12,7% (9 pacientes). En 12 pacientes (16,9%) se realizó la cirugía hepática sincrónica con la del tumor primario. El promedio del score de Nordlinger fue de 2,32 (con extremos de 0-7 puntos).

En los 71 pacientes se practicaron 17 hepatectomías derechas, 10 hepatectomías izquierdas, 11 bisegmentectomías, 27 resecciones limitadas, 6 trisegmentectomías. Sólo en uno de los casos con RF el abordaje combinado fue enteramente por vía laparoscópica.

Sólo 15 pacientes (21,1%) recibieron transfusiones sanguíneas peroperatorias. El promedio administrado fue de 2,3 concentrados de hematíes. Se reintervinieron en total a 11 pacientes (15,5%) durante el postoperatorio, 5 de ellos por falla de la anastomosis intestinal, 2 por hemoperitoneo, una isquemia mesentérica y los 3 restantes por absceso o bilioma no drenable de forma percutánea.

Siete pacientes (9,9%) requirieron de una segunda resección hepática. En 2 de ellos durante el preoperatorio ya se había planeado realizar una cirugía en 2 tiempos por necesidad técnica ("two stage resection"). En un solo paciente se realizó una tercera resección hepática (5 y 4 años después de la primera y segunda resección hepática respectivamente). Este último paciente fue exitus en el postoperatorio inmediato desarrollando una isquemia intestinal por bajo gasto tras necesidad de aporte intenso de aminas vasoactivas.

6. Morbilidad y mortalidad global.

En nuestra base de datos se registraban todas las complicaciones que presentaba un paciente tras la cirugía hepática. Estas van desde complicaciones graves que pueden desencadenar en la muerte de un paciente hasta complicaciones menores que requieren de una mínima atención médica para solucionarlo. Estas últimas se agruparon dentro de un mismo subgrupo llamado “otras complicaciones”, como la infección del tracto urinario bajo, íleo paralítico que se resuelve espontáneamente y la flebitis de vías periféricas.

Tabla nº 1: Morbilidad y mortalidad global de nuestra serie. Además se expresa el número de re-intervenciones que no se incluye dentro de la morbilidad global. El porcentaje es respecto al número total de pacientes (71).

Variable	Número de pacientes	Porcentaje del total
Morbilidad global	30	42,2
Fístula biliar	4	5,6
Absceso intra-abdom.	9	12,7
Infección de herida	6	8,5
Neumonía	1	1,4
Hemoperitoneo	2	2,8
Insuf. hepática	6	8,5
Otras complicaciones	16	22,5
Re-intervenciones	11	15,5
Mortalidad global	3	4,2

7. Estudio comparativo cuantitativo univariante.

Se realizó un estudio para comparar los resultados de variables cuantitativas de los dos grupos de forma independiente y valorar posibles diferencias atribuibles al uso de la radiofrecuencia. Estas expresan los valores medios de cada variable. Como se observa en la tabla nº 2, se aprecia una diferencia estadísticamente significativa para la variable del tamaño de la metástasis más grande de cada grupo, que es superior en el grupo de pacientes sin radiofrecuencia.

Tabla nº 2: Estudio comparativo del valor medio entre el grupo con resección hepática más RFA y el grupo de resección hepática sin RFA. t de Student para muestras independientes.

Variable (valor medio)	Con RFA n =28	Sin RFA n = 43	p
Edad (años)	68	66	NS
CEA pre-hepatectomía	10,13	89,95	NS
Tamaño > metástasis (mm)	25,2	40,7	0,035
Duración IQ (min)	253	260	NS
Nº Metástasis AP	2,45	2,02	NS
Score Nordlinger	2,36	2,30	NS
Margen resección (mm)	6,93	9,69	NS
2ª Resección Hepática %	10,7	9,30	NS
3ª Resección Hepática %	0	2,3	NS
Nº Metástasis operatorias	3,74	2,02	NS
Estancia hospitalaria (días)	8,86	11,14	NS

8. Estudio comparativo cualitativo univariante.

En este apartado se ilustran los resultados de las variables cualitativas de los dos grupos respecto al uso de la radiofrecuencia. Como se observa en la tabla nº 3, se aprecia una diferencia estadísticamente significativa para la distribución de los pacientes con metástasis en ambos lóbulos hepáticos ($p = 0,001$).

Tabla nº 3: Estudio comparativo entre el grupo con resección más RFA y el grupo de resección hepática sin RFA. Tabla de contingencia, χ^2 .

Variable % (nº pacientes)	Con RFA n = 28	Sin RFA n = 42	<i>p</i>
Sexo masculino	42% (20)	58% (28)	NS
Metástasis Sincrónica	50% (16)	50% (16)	NS
Bilobularidad	69% (18)	31% (8)	0,001
Invasión de margen	40% (4)	60% (6)	NS
Enf. Extra-hepática	38% (5)	62% (8)	NS
Transfusión	40% (6)	60% (9)	NS
Morbilidad operatoria	30% (9)	70% (21)	NS
Fístula biliar	0% (0)	100% (4)	NS
Absceso intraabdominal	44% (4)	56% (5)	NS
Infección de herida	17% (1)	83% (5)	NS
Neumonía	100% (1)	0% (0)	NS
Hemoperitoneo	50% (1)	50% (1)	NS
Insuficiencia hepática	33% (2)	67% (4)	NS
Complicaciones menores	22% (4)	78% (14)	NS
Re-intervención	25% (3)	75% (9)	NS
Re-ingreso	28% (5)	72% (13)	NS
Mortalidad	33% (1)	67% (2)	NS
QMT Adyuvante de MH	38% (8)	62% (24)	NS
Recidiva hepática	48% (11)	53% (12)	NS
Cirugía sincrónica	45% (5)	55% (6)	NS
Laparoscopia	33% (3)	67% (6)	NS

9. Supervivencia libre de enfermedad.

La recidiva global que incluye ambos grupos fue de un 43,7% (31 pacientes). La recidiva hepática fue de 23 pacientes (32,4% del total de la serie), hubo recidiva pulmonar en el 21,1% (15 pacientes), recidiva loco-regional del tumor primario en 4% (3 pacientes), 14,1% (10 pacientes) presentaron otro tipo de recidiva y un 21,1% presentó más de una recidiva.

La supervivencia libre de enfermedad media es de 24,72 meses para el grupo con radiofrecuencia y 27,19 meses para el grupo sin RF, no siendo esta diferencia estadísticamente significativa (Gráfico 2). La supervivencia global libre de enfermedad fue de 26,21 meses.

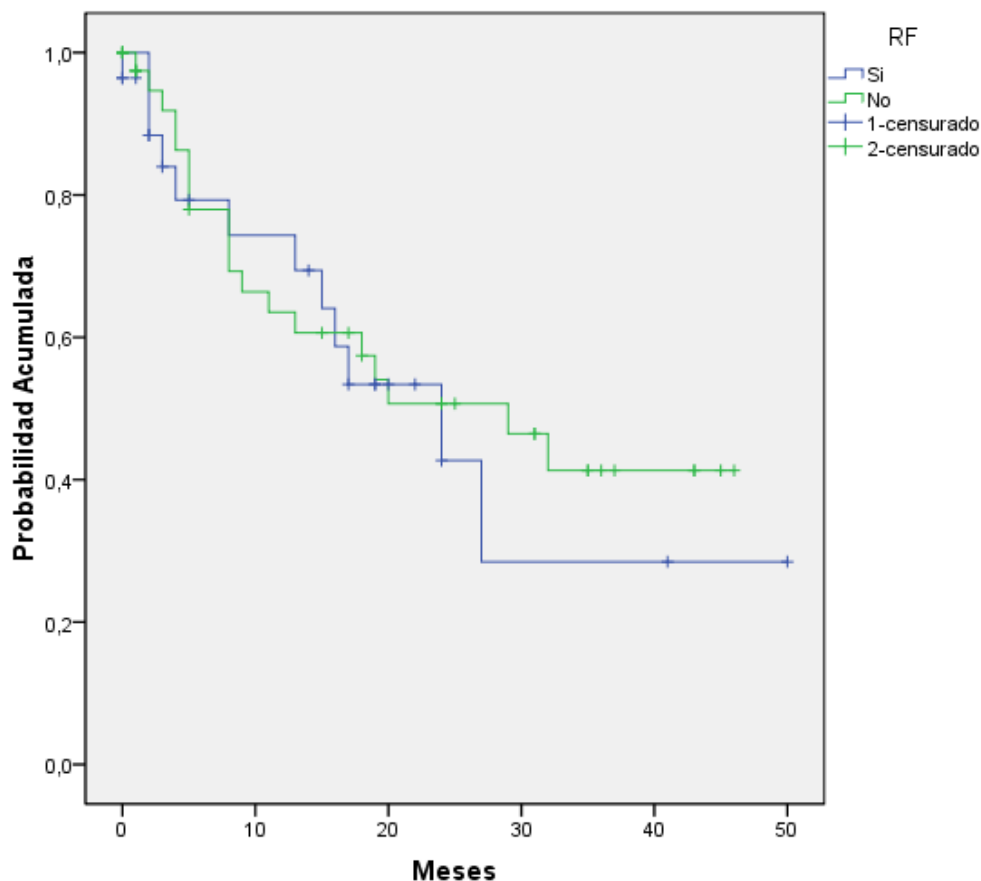


Gráfico nº 2: Estudio comparativo univariante de la supervivencia libre de enfermedad para ambos grupos. La línea azul grafica al grupo con RFA y la verde al grupo sin RFA. Curva de Kaplan – Meier.

10. Supervivencia libre de enfermedad hepática.

En nuestra existen 23 pacientes (32,4%) en total con recidiva metastásica hepática. La supervivencia libre de enfermedad hepática global es de 31,4 meses. Para el grupo con RFA asociada a la cirugía, la supervivencia libre de enfermedad hepática media es de 27,8 meses y para el grupo sin RF es de 32,5 meses (gráfico 2). No se detectaron diferencias ($p = 0.190$).

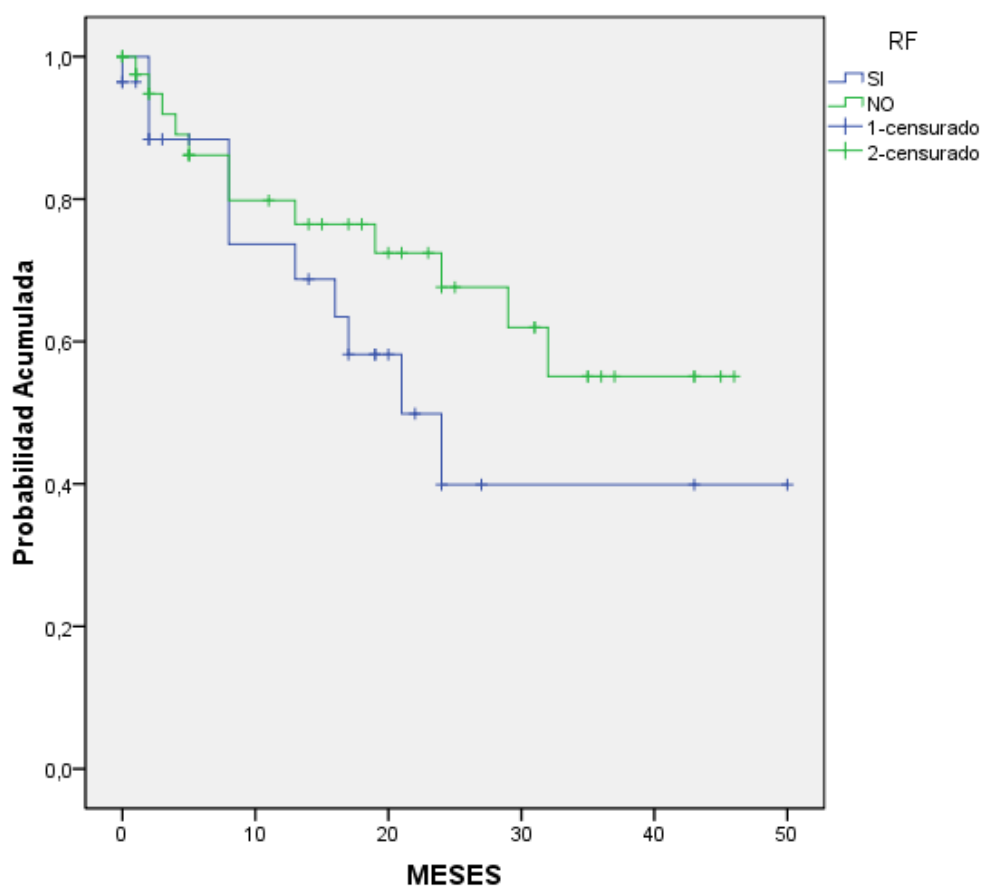


Gráfico nº 3: Estudio comparativo univariante de supervivencia libre de enfermedad hepática en los 2 grupos de pacientes. La línea azul grafica al grupo con RFA y la verde al grupo sin RFA. Curva de Kaplan – Meier.

11. Sobrevida o supervivencia global

La sobrevida o supervivencia global de los pacientes fue de media de 39,6 meses limitada a una media de seguimiento para nuestra serie de 50 meses. La supervivencia media para el grupo con RF fue de 40,8 meses y para el grupo sin RF fue de 38,4 meses (Gráfico 4). Esta diferencia no fue estadísticamente significativa.

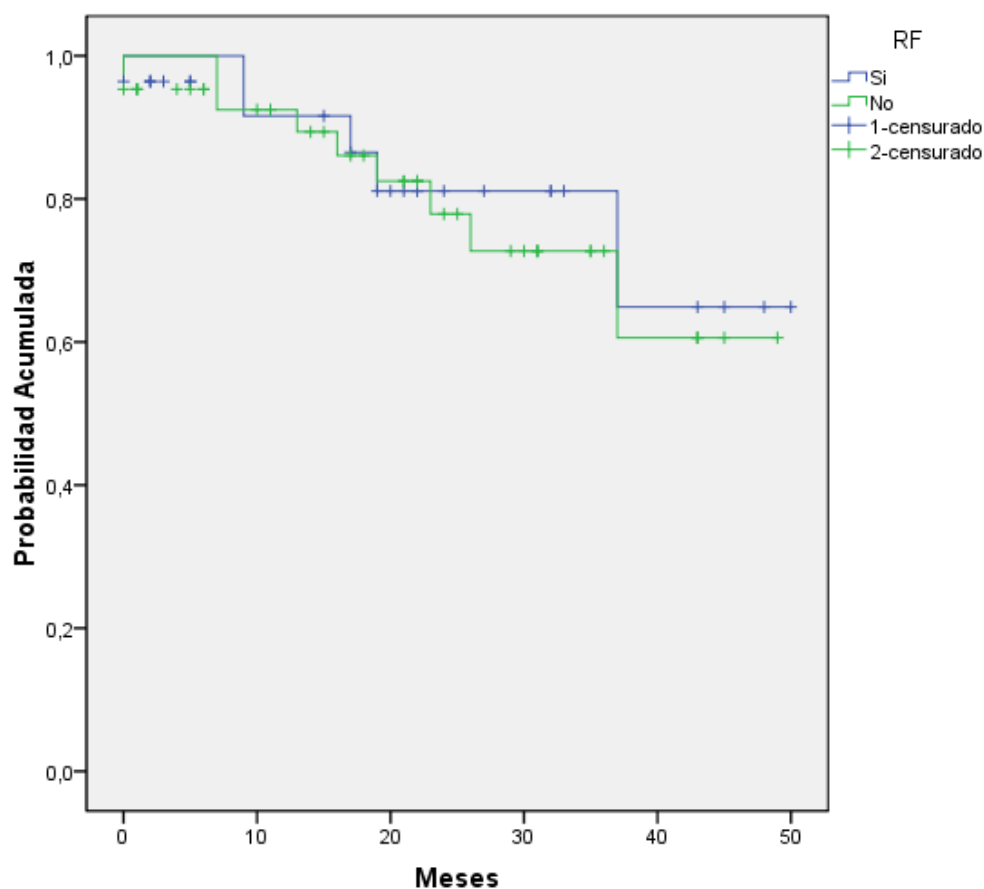


Gráfico nº 4: Supervivencia global para ambos grupos. La línea azul grafica al grupo con RFA y la verde al sin RFA. Curva de Kaplan – Meier.

12. Estudio comparativo multivariante. Supervivencia libre de enfermedad hepática.

Se realizó un estudio multivariante incluyendo las variable cuantitativas; tamaño y número de metástasis, y las variables cualitativas; radiofrecuencia, quimioterapia adyuvante de metástasis, invasión de márgenes, bilobularidad, tipo de metástasis (sincrónica o metacrónica) y enfermedad extrahepática. Se realizó mediante una regresión de Cox por pasos hacia adelante para la variable dependiente supervivencia libre de enfermedad hepática. La significación global del modelo elegido es 0,011 y X^2 de 9,040. El modelo incluyó sólo 2 variables significativas; la enfermedad extrahepática con un Hazard Ratio (HR) de 3,140 y para la metástasis de mayor tamaño un HR de 1,118. La radiofrecuencia no se expresa por falta de significación (HR 0,291). Ni el número de metástasis, quimioterapia adyuvante de las metástasis, invasión de márgenes, bilobularidad, ni tipo de metástasis (sincrónica o metacrónica), tuvo un valor estadísticamente significativo ($p > 0.05$) sobre la variante dependiente.

Variable	HR	IC 95% mín.	IC 95% máx.	<i>p</i>
Enf. Exta-Hep.	3,140	1,236	7,975	0,0016
Tamaño	1,118	1,005	1,244	0,0040

Tabla nº 4: Variables con HR significativo en el estudio comparativo multivariante para ambos grupos sobre la supervivencia libre de enfermedad hepática.

VIII. Discusión.

Los límites que tradicionalmente se consideraban para la resección hepática se han superado con los avances en la cirugía hepática y el manejo del paciente postoperatorio. En situaciones donde la afectación metastásica del hígado no permita ofrecer un tratamiento radical de la enfermedad (cirugía R0) y/o ser incompatible con un volumen hepático residual suficiente, se desestima el tratamiento quirúrgico, ofreciendo al paciente sólo un tratamiento paliativo con supervivencias medias de 12 meses (Pawlik, Schulick and Choti 2008). Actualmente se permiten resecciones seguras de hasta un 80% del parénquima hepático funcional, con una mortalidad del 5% o menos en los principales centros de cirugía hepática (Matsumata et al. 1995, Doci et al. 1995b, Scheele et al. 1995). Los principales obstáculos para completar la resección en la mayoría de los pacientes que presentan metástasis hepáticas colorrectales es la necesidad de tratar la enfermedad bilobar o voluminosa y la necesidad de dejar suficiente parénquima hepático residual funcional después de la resección para apoyar la función hepática poshepatectomía.

En el último tiempo, están emergiendo estrategias diseñadas para aumentar la proporción de pacientes que son candidatos al tratamiento quirúrgico completo de las metástasis hepáticas. La quimioterapia neoadyuvante (Adam et al. 2001, Bismuth et al. 1996), embolización preoperatoria vena porta (Abdalla, Hicks and Vauthey 2001), y el abordaje quirúrgico en 2 etapas (Adam et al. 2000, Kianmanesh et al. 2003), ayudan a contribuir en un aumento en el número de pacientes que pueden someterse a un tratamiento potencialmente curativo. A pesar de estas estrategias innovadoras, la gran mayoría de los pacientes con metástasis hepática única de carcinoma colorrectal no son candidatos para la resección quirúrgica completa.

Una serie de técnicas de ablación de metástasis hepáticas han sido exploradas para complementar la resección cuando la resección completa de todas las metástasis no es posible. En la actualidad la técnica más utilizada para el tratamiento de las metástasis hepáticas colorrectales, es la ablación por radiofrecuencia que ha demostrado ser segura y factible en los pacientes con metástasis hepática irresecable (Siperstein et al. 1997, Goldberg et al. 1998,

Curley et al. 2000). La RFA combinada con la resección hepática ha sido propuesta hace no mucho tiempo como una opción para los pacientes irresecables por la vía clásica (Elias et al. 2000, Pawlik et al. 2003). Por lo tanto, la RFA se ha reservado como una herramienta complementaria a la resección, cuando la resección completa no es posible, ya sea solo o en combinación con resección (de Baere et al. 2000).

Si bien el tamaño muestral de nuestra serie es pequeño comparado con otras series, situación que limita la potencia del estudio, hemos desarrollado la discusión comparando nuestros resultados con las series más grandes ya conocidas.

Si comenzamos por los datos epidemiológicos de nuestro estudio, en la edad no hubo diferencia estadísticamente significativa entre los 2 grupos. Generalmente la edad mayor de 65 años es un factor de mal pronóstico (Andujar et al. 2007), pero en nuestra serie esta se encontraba muy similar en ambos grupos. Por lo tanto esta no agregaba un peor pronóstico por si misma al grupo con RF aunque este era ligeramente mayor (68 vs 66 años). No obstante, la edad en ningún caso significa para nosotros ni como para la mayoría de los autores una contraindicación formal de cirugía (Nordlinger et al. 1996, Leporrier et al. 2006, Marin et al. 2009), más bien siempre se valora la calidad de vida del paciente y las comorbilidades asociadas, las que indirectamente influyen sobre la edad al aumentar estas con el paso de los años. Andújar (Andujar et al. 2007) lo demuestra con una serie de 201 pacientes y una comorbilidad en el 54% de ellos.

En nuestra serie de pacientes no existía diferencia estadísticamente significativa en cuanto al sexo entre ambos grupos, siendo el sexo masculino algo más frecuente como se observa en grandes estudios epidemiológicos (Boyle and Leon 2002). Esto es relevante si se toman en consideración estudios como el de Capussotti (Capussotti et al. 2007), donde el sexo masculino es un factor de mal pronóstico independiente.

Por las características obvias de nuestro estudio, todos los sujetos estaban en un estadio IV del cáncer colorrectal. Minagawa (Minagawa et al. 2007), comenta que la clasificación TNM junto con los niveles de CEA preoperatorios

del CCR, son altamente predictivos de la supervivencia de los pacientes y permite categorizar en grupos de tratamiento si se combinan con las adecuadas pruebas de imagen. Actualmente la evaluación preoperatoria para las recidiva hepática (RH) debe incluir; exploración clínica, analítica hepática, determinación periódica del antígeno carcinoembrionario, radiografía de tórax AP-L, colonoscopia (descartar recidiva del primario), y un método de estadificación hepática generalmente mediante TC (Casanova 2004). A efectos prácticos en las MH, el nivel sérico de CEA al diagnóstico, ha mostrado ser un factor pronóstico significativo de supervivencia a largo plazo en las metástasis sometidas a resección (Choti et al. 2002). Esta variable se distribuía equitativamente en nuestros 2 grupos y no hubo diferencia estadísticamente significativa para los niveles de CEA preoperatorios. Existen descritos en el último tiempo numerosos estudios con el fin de intentar realizar un pronóstico de supervivencia de la enfermedad metastásica colorrectal. Los dos grupos de nuestro estudio fueron bastante similares en cuanto a la escala de Nordlinger, con un puntaje medio sin diferencias estadísticamente significativas (tabla nº2). Tampoco hubo diferencia entre ambos grupos en cuanto a la enfermedad metastásica extra-hepática al momento de la cirugía de las MH entre ambos grupos (tabla 3). Aunque al incluir esta variable en el análisis multivariante se puede observar que es claramente un factor de mal pronóstico con una HR 3,14 (tabla nº 4).

Después de la invasión ganglionar, el órgano metastásico más frecuente en el CCR es el hígado (Tomlinson et al. 2007), centrándonos en las MHCR, un 15-20% se presentan al momento del diagnóstico del tumor primario (sincrónicas) o como hallazgos incidental intraoperatorio (Zubiri 1994). En nuestra serie las metástasis sincrónicas representaron el 45,1% del global de la serie, no existiendo diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos en estudio. Al realizar el análisis multivariante, las metástasis sincrónicas no representaron un valor estadísticamente significativo. En nuestra área de referencia, sólo en los últimos 2 años se viene realizando screening de sangre oculta en deposiciones, con lo que esperamos que los diagnósticos de metástasis sincrónica vayan en descenso en los próximos años, situación que deberá ser objeto de un futuro estudio. Las metástasis hepáticas sincrónicas se

estudiaron con un análisis multivariante mediante regresión de Cox sin poder demostrar influencia sobre la supervivencia, tal y como ocurre en numerosas series (Fong et al. 1999, Minagawa et al. 2000, Nordlinger et al. 1996, Figueras et al. 2001, Kokudo et al. 2002, Choti et al. 2002, Marin et al. 2009, Chafai et al. 2005, Adam et al. 2004a, Rees et al. 2008, Are et al. 2007). Aunque existen series como la de Figueras (Figueras et al. 2007b, Adam et al. 2004a) para los que las metástasis hepáticas sincrónicas fueron un factor pronóstico negativo en cuanto a la supervivencia libre de enfermedad. El grupo de Adam (Adam et al. 2004a) va más allá e identifica un CA 19,9 > 100 UI/L, con un peor pronóstico. Nosotros no analizamos sistemáticamente el valor de CA 19,9 en todos los pacientes, y por ello no hemos podido aportar datos al respecto.

Al igual que en los estudios anteriormente mencionados, la QMT neoadyuvante se aplica en nuestro centro para el tratamiento de aquellas lesiones que son inicialmente irresecable, con lo que se puede lograr la subestadificación de la enfermedad hepática y hacer resecable lesiones que inicialmente no lo eran en un 10-30% (Adam et al. 2001, Giacchetti et al. 1999, Adam et al. 2000, Bismuth et al. 1996, Azoulay et al. 2000, Adam et al. 2004a, Adam et al. 2003, Hughes et al. 1988, Adam et al. 2004b, Mentha et al. 2006). En nuestra base de datos no contamos con el dato del número total de pacientes en los que se realizó QMT neoadyuvante, ya que sólo se ingresan en la base de datos los pacientes que en definitiva son operados de las metástasis hepáticas. Lo que sí sabemos es que en nuestra serie existen 22 pacientes en los cuales se realizó QMT neoadyuvante (sin diferencia estadística significativa entre ambos grupos), de los cuales 7 presentaban inicialmente enfermedad irresecable. Ante la falta de estudios prospectivos y aleatorizados, siempre que las MH sean resecables e independientemente del número de lesiones, nuestro criterio es la exéresis de toda la enfermedad macroscópica y posterior QMT adyuvante (30-50% no responden a esta QMT en estas series).

La elección de la técnica de resección tiene como objetivo conseguir un margen libre de tumor (Okano et al. 2002), conservando la mayor cantidad de parénquima hepático y con las menores pérdidas hemáticas. Para poder cumplir con estos objetivos, el cirujano realizó la resección sola o asociada a RFA (43 vs 28 paciente respectivamente) según aportase más beneficios en

cada caso en particular. El tiempo de la cirugía no se vio influenciado por el uso asociado de la RFA como se observa en la tabla nº 2. La RFA se utilizó en caso de bilobularidad, difícil acceso o cuando el remanente hepático futuro fuese menor a límite de seguridad aceptable. En concordancia con la idea de que las metástasis se pueden resear independientemente de la situación, tamaño y número de metástasis siempre que la resección global sea curativa y la función del hígado remanente sea $\geq 30\%$, mortalidad $< 5\%$ y morbilidad $< 25\%$ (Figueras et al. 2007b).

Se realizó cirugía sincrónica en 5 pacientes en que se incluyó la RFA y en 6 pacientes sin RFA, no existiendo diferencia estadística para ambos grupos. En 3 pacientes del grupo con RF se realizó resecciones laparoscópicas y en 6 pacientes en el grupo sin RF, no siendo esta diferencia estadísticamente significativa. La resección hepática se realizó mediante el uso de CUSA (cavitron ultrasonic surgical aspiration), Tissuelink, Argón, dispositivo de transección hepática mediante radiofrecuencia, grapadoras mecánicas, LigaSure, Harmonic y la técnica que el cirujano considerara más adecuada, i.e. maniobra de Pringle (Pringle 1908) para limitar al máximo las pérdidas hemáticas que están directamente relacionadas con la morbi-mortalidad. Se re-intervinieron en total 11 pacientes, sin diferencias entre ambos grupos. El 21,1% de los pacientes requirió transfusión sanguínea peroperatoria, sin ser esta diferente estadísticamente entre los 2 grupos. Lo cual es muy bueno para explicar que la asociación de RFA no parece producir mayor riesgo intraoperatorio respecto a este punto, lo que favorece la recuperación posoperatoria de los pacientes, como lo grafica Figueras (Figueras et al. 2007b), en donde la necesidad de transfundir más de un concentrado de hemáties fue factor de mal pronóstico. En esta misma línea, Kooby (Kooby et al. 2003b) con una serie de 1261 pacientes, obtuvo resultados muy significativos al analizar la diferencia entre la mayor supervivencia de los pacientes no transfundidos respecto del grupo transfundido.

Si analizamos la variable del tamaño de la metástasis, aquí si hubo diferencia estadísticamente significativa al comparar ambos grupos, con una $p = 0,035$. El grupo con RFA asociada a la resección, presentó la metástasis de mayor tamaño una media de 25,2 mm vs 40,7 mm en los pacientes en que sólo se

aplicó resección. Esto podría ir en desmedro de la supervivencia en este último grupo, ya que el pronóstico para muchos autores, está influenciado por esta variable (Adam et al. 2001, Choti et al. 2002, Altendorf-Hofmann and Scheele 2003, Doci et al. 1995a, Konopke et al. 2009), en concordancia con nuestros resultados, en el análisis multivariante el tamaño de la MH presentó un HR 1,118 (IC 95%: 1,005 - 1,244) con una $p = 0,004$. Sin embargo, para la bilobularidad ocurre justamente lo contrario. Muchos autores han analizado la localización de las MH según su distribución unilateral y bilateral. La afectación bilobar de nuestra serie estuvo presente en el 62% de los casos y esta se considera de generalmente como mal pronóstico (Fong et al. 1999, Nordlinger et al. 1996, Figueras et al. 2001, Figueras et al. 2007b, Taylor et al. 1997, Cady and Stone 1991). Si analizamos nuestra serie en los 2 grupos, hubo una significativa diferencia a favor del número de pacientes que presentaron bilobularidad y que fueron tratados con resección más RFA (69% vs 31% respectivamente con $p = 0,001$). Esta diferencia se desprende básicamente del criterio de selección para el uso de RFA que es justamente la bilobularidad. Sin embargo, al realizar el estudio multivariante mediante regresión de Cox, no fue un factor de mal pronóstico en términos de supervivencia libre de enfermedad hepática ($p > 0,05$).

En cuanto al número de metástasis, algunos son muy conservadores como Nordlinger y Fong que con un número de MH > 1 hablan de mal pronóstico (Nordlinger et al. 1996, Fong et al. 1999), para algunos autores como Adam y Pawlik (Adam et al. 2004a, Pawlik et al. 2005), consideran mal pronóstico un número > 3 , Figeras > 4 MH (Figueras et al. 2001, Figueras et al. 2007b) y más recientemente, > 8 MH (Halazun et al. 2008). El grupo con RFA presentaron 2,45 MH y el grupo sin RFA 2,02 MH en la anatomía patológica. Sin embargo, para este estudio es más importante el número de metástasis intraoperatorias que las informadas por el patólogo dado la ausencia de biopsia para las metástasis en que se utilizó radiofrecuencia. No hubo diferencia estadísticamente significativa entre los 2 grupos en cuanto a las metástasis intraoperatorias (tabla 2). Por los criterios de inclusión de los pacientes seleccionados para tratamiento con RFA, era de esperar un mayor número de metástasis en el grupo con RFA asociada a la resección. Aun así, al analizar

esta variable dentro del estudio comparativo multivariante, tampoco se observa un HR significativo.

Cuando el CCR 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 muerte. El seguimiento tiene dos vertientes, la del tumor primario y la de las metástasis (Adachi et al. 1999, Gervaz et al. 2000, Doci et al. 1995a). La detección de la recidiva hepática y su tratamiento con una nueva resección puede conseguir una supervivencia a 5 años del 15-30% (Doci et al. 1995a). En nuestra serie presentaron recidiva hepática un total de 23 pacientes, 48% en el grupo con RFA y 53% en el grupo sin RFA (tabla 3). El índice de pacientes con recidiva hepática que pueden ser nuevamente resecados varía entre el 20 y 45%, por lo que el seguimiento es fundamental para conseguir buenos resultados a largo plazo (Denecke et al. 2007, Riedl et al. 2007), aunque se desconoce cuál es la estrategia de seguimiento más adecuada, tanto en relación con las exploraciones que se deben incluir como con la periodicidad de las mismas (Castells et al. 1998). En nuestra serie hubo 7 pacientes que requirieron una segunda cirugía de rescate y un paciente que requirió de una tercera cirugía no existiendo diferencia estadística entre ambos grupos. Sin embargo, en 2 de estos pacientes ya se había planificado previamente una cirugía en dos tiempos. En nuestro hospital se realiza un seguimiento que incluye colonoscopia anual para el tumor primario, cada 3 – 6 meses en los primeros 2 años CEA y TC abdominal, que posteriormente se aplazan cada 6 – 12 meses hasta los 5 años. Respecto a la estancia media postoperatoria de nuestra serie fue de 9,2 días, similar a la de otras series, y no hubo diferencias estadísticamente significativa entre el grupo de con RFA y sin RFA.

En cuanto a la morbilidad global postoperatoria de nuestra serie fue de 42,2%, sin haber diferencia entre ambos grupos. Ahora si desglosamos las complicaciones en sus distintas causas, no hubo diferencias en cuanto a la fístula biliar, absceso intraabdominal, neumonía, hemoperitoneo, insuficiencia hepática, infección de herida y ni otras complicaciones menores agrupadas en

un mismo subgrupo entre las cuales están la infección de orina, ileo paralítico postoperatorio y la flebitis (tabla nº 3).

Algo que es fundamental al valorar el éxito de la cirugía es la invasión del margen de resección que en nuestro caso fue similar para ambos grupos, sin diferencias estadísticamente significativas. Un 14,2% del grupo con RF presentó invasión del margen vs un 14,0% del grupo sin RF (tabla nº 3) y un ancho de margen de resección similar entre ambos grupos (tabla nº 2). Sin embargo, es importante remarcar que en el caso de la resección asociada a la RFA este valor puede estar infravalorado dado la imposibilidad de analizar microscópicamente la metástasis en que se aplicó radiofrecuencia. Situación que siempre provoca cierta incertidumbre postoperatoria en este tipo de procedimiento. Actualmente el equipo de Burdio et al. se encuentra trabajando en la aplicación de un software que permite superponer de forma tridimensional la imagen del TC prequirúrgico con la imagen del TC un mes post-RFA, obteniendo una buena correlación de los pacientes que puedan presentar una incorrecta ablación y por ende mayor riesgo de recidiva local. En nuestra serie hubo un 48% de pacientes con RFA que presentaron recidiva hepática y un 53% en el caso del grupo sin RFA, sin ser esta diferencia estadísticamente significativa. Tampoco hubo diferencia entre los 2 grupos en cuanto al número de reingresos hospitalarios durante los primeros 30 días posteriores al alta (tabla nº 3).

Una variable que suele estar incluida como factor de mal pronóstico es la necesidad de quimioterapia adyuvante tras la resección de metástasis hepáticas (Fong et al. 1999, Nordlinger et al. 1996, Figueras et al. 2001, Figueras et al. 2007b, Kokudo et al. 2002, Elias et al. 1998b, Marin et al. 2009, Adam et al. 2004a, Rees et al. 2008, Are et al. 2007). Esta variable se encontraba representada sin diferencia estadística entre ambos grupos. Del mismo modo, no hubo diferencia en el margen de resección libre de enfermedad para ambos grupos (tabla 3). Al realizar el modelo de análisis multivariante mediante regresión de Cox, donde se incluyen las variables quimioterapia adyuvante de metástasis hepática e invasión del margen, no se observó valor estadístico para estas dos variables ($p > 0,05$). Dos explicaciones podrían ser las causantes de esto; por un lado la forma más

sencilla de explicarlo es debido a un bajo tamaño muestral, aunque si profundizamos un poco más, es posible que se trate de grupos con esquemas terapéuticos no homogéneos. Al respecto cabe señalar que nos encontramos frente a un dilema intrínseco de la técnica, es que cada vez que se utiliza la RF no tenemos muestras que puedan ser analizadas en anatomía patológica por la destrucción que se produce del tejido. Para intentar resolver este problema ya existen algunos modelos. Joosten presenta un estudio con 104 lesiones tratadas con RF (68) y criocirugía (36), seguidas con TC y PET directamente después de la ablación (antes de 3 semanas) y posteriormente cada 3 meses. La TC antes de las 3 semanas post-ablación mostraba áreas tratadas hipodensas en todas las lesiones, sin evidencia de tumor remanente. Durante el seguimiento posterior, el tiempo medio para detectar recurrencia local para la TC fue de 9 meses. En cambio el PET en menos de 3 semanas era capaz de detectar aumento de actividad en el borde de la zona tratada en 8 pacientes. Siete de los 8 pacientes desarrollaron recurrencia durante el seguimiento y un paciente desarrollo un absceso en el área tratada, correspondiendo a un falso positivo. Las imágenes por PET antes de las 3 semanas desde el tratamiento presentan un valor predictivo negativo para la recurrencia local de 99% y un valor predictivo positivo de 88% (Joosten et al. 2005). Estudios previos por el mismo grupo también mostraron recurrencia local antes con el uso del PET que con la TC (fig.18) (Khandani et al. 2007). De todas formas al analizar la recidiva hepática para ambos grupos esta fue muy similar en torno al 50% y no hubo diferencia estadísticamente significativa (tabla 3).

No hubo diferencias significativas entre ambos grupos en cuanto al número de resecciones sincrónicas con el tumor primario, ni en cuanto al número de re-intervenciones (tabla nº 3). De las 12 re-intervenciones totales, hubo 7 que fueron atribuibles a la cirugía del tumor primario. En nuestro centro se realizan cirugías sincrónicas sólo en 3 casos; cirugía hepática menor más cirugía de colon no prolongada, cirugía hepática mayor más cirugía de colon no prolongada y en cirugía hepática menor más cirugía de colon prolongada (por ejemplo recto). Además cada caso se valora paciente a paciente y se evita en sujetos con comorbilidades importantes asociadas. Otras causas de re-intervención fueron secundarias a abscesos no drenable percutáneamente,

colasco y dos pacientes (2,8%) presentaron un hemoperitoneo postquirúrgico, uno de ellos a las 24 horas después de una sigmoidectomía más ablación mediante RF del segmento VIII del hígado. El origen de la hemorragia fue el tejido subcutáneo que se reparó mediante la revisión de la herida y el otro paciente presentó un hemoperitoneo masivo que se manifiesta de forma súbita al tercer día postoperatorio después de una hemihepatectomía izquierda secundario a una CID sin objetivarse un foco evidente de hemorragia durante la cirugía, siendo exitus pocas horas después. La mortalidad atribuible a la cirugía fue de un 4,2% (3 pacientes, uno con RFA y 2 sin RFA), una secundaria a una fístula intestinal, otra por una isquemia mesentérica y el tercero por la dehiscencia anastomótica de la sutura intestinal de una cirugía combinada.

En nuestra serie hemos analizado curvas de supervivencia de Kaplan-Meier para analizar la probabilidad acumulada libre de enfermedad global, libre de enfermedad hepática y supervivencia global para ambos grupos.

Aunque el grupo con radiofrecuencia presentó una curva con una tendencia inferior de supervivencia libre de enfermedad global (24,72 meses vs 27,19 del grupo sin RFA), esta no alcanzó la significación estadística (gráfico 2) y tampoco se observó ninguna tendencia diferencial en la regresión de Cox (estudio multivariante). Por tanto la tendencia inicial puede deberse a otros factores implicados como mayor carga tumoral (sesgo de inclusión). Posiblemente se pueda explicar por el sesgo de selección de pacientes en los cuales la asociación de RFA se dejaba para los casos más complejos como los con metástasis hepáticas bilaterales, la presencia de múltiples nódulos metastásicos (> 4), la localización comprometida (en cercanía con elementos vasculares que hagan suponer la exéresis de grandes volúmenes hepáticos o un margen afecto de enfermedad), y/o la presencia de enfermedad hilar o extrahepática concomitante.

Del mismo modo, en el gráfico nº 3 se puede desprender que no existió diferencia significativa en cuanto a la recurrencia hepática (sig. 0.190) entre el grupo con radiofrecuencia (27,80 meses) y el sin radiofrecuencia (32,47 meses). En el test de supervivencia de Kaplan-Meyer no resultó claramente significativo, pero hubo una tendencia peor en el grupo con radiofrecuencia

(gráfica 3). Sin embargo, en el análisis multivariante la radiofrecuencia asociada a la resección hepática no presentaba una HR significativa (0,291).

El seguimiento se realizó desde el diagnóstico de la enfermedad metastásica de origen colorrectal hasta la última visita o exitus, con una media de seguimiento de 20 meses (1 – 50 meses). La supervivencia global de la serie fue de 39,62 meses. El grupo con RFA obtuvo 40,77 meses y 38,39 el grupo sin RFA (gráfico nº 4), sin existir diferencias significativas entre ambos grupos. Apartado que también apoya la hipótesis de que la ablación mediante RF no empeora el pronóstico.

La supervivencia libre de enfermedad hepática, entendida como el tiempo en meses desde la cirugía hepática hasta la recidiva hepática de los pacientes, fue analizada mediante regresión de Cox en función del número y tamaño de metástasis hepáticas, presencia de lesiones hepáticas bilaterales, la presencia de invasión de márgenes en la anatomía patológica, la presencia de enfermedad sincrónica al momento del diagnóstico del tumor primario, uso de ablación por radiofrecuencia asociada a la resección hepática y uso de quimioterapia adyuvante de las metástasis hepáticas. No se realizó regresión de Cox para la supervivencia global ni para la supervivencia libre de enfermedad por no existir en el análisis univariante una tendencia lo suficientemente grande que pudiese explicar un peor resultado para el uso de la radiofrecuencia.

En el análisis multivariante ni el número de metástasis, ni la invasión de márgenes, ni la bilobularidad, ni el tipo de metástasis (sincrónica) ni la variable en estudio que era la asociación de ablación por radiofrecuencia tuvieron valor estadístico significativo ($p > 0,05$) sobre la recidiva hepática. Los únicos valores resultantes que presentaron un valor estadísticamente significativo para la supervivencia libre de enfermedad hepática fueron la presencia de enfermedad extra-hepática y el tamaño de la metástasis mayor (tabla 4). Estas 2 últimas están en consonancia con lo publicado por la mayoría de los autores como hemos analizado previamente. Si bien como nos indica la literatura disponible hasta el momento, existen otras variables que en nuestra serie no se puede apreciar su valor sobre el pronóstico. Esto probablemente se debe a que

nuestra serie de pacientes es aún muy pequeña y carece de la fuerza necesaria para demostrar otras variables con diferencias más sutiles. Sin embargo, es destacable según nuestros resultados, que en lo concerniente al uso de la radiofrecuencia asociada a la resección hepática parece ser una útil herramienta para casos complejos, que son de difícil abordaje mediante la resección quirúrgica y el uso de esta no parece empeorar la supervivencia global, la supervivencia libre de enfermedad ni la recidiva hepática.

IX. Conclusiones.

1. La asociación de la ablación por radiofrecuencia de las metástasis hepáticas con la resección quirúrgica con intención curativa en pacientes con cáncer colorrectal, no disminuye la probabilidad acumulada de supervivencia global, supervivencia libre de enfermedad hepática (inverso de la recidiva hepática), ni de la supervivencia libre de enfermedad.

2. En nuestra serie, la supervivencia libre de enfermedad hepática no se ve afectada por el número de metástasis, ni la invasión de márgenes, ni la bilobularidad, ni el tipo de metástasis (sincrónica) ni por el uso de radiofrecuencia asociada a la resección hepática, pero si por la presencia de enfermedad extra-hepática y por el tamaño de la metástasis.

X. Bibliografía.

- Abdalla, E. K., C. C. Barnett, D. Doherty, S. A. Curley & J. N. Vauthey (2002) Extended hepatectomy in patients with hepatobiliary malignancies with and without preoperative portal vein embolization. *Arch Surg*, 137, 675-80; discussion 680-1.
- Abdalla, E. K., M. E. Hicks & J. N. Vauthey (2001) Portal vein embolization: rationale, technique and future prospects. *Br J Surg*, 88, 165-75.
- Abdalla, E. K., J. N. Vauthey, L. M. Ellis, V. Ellis, R. Pollock, K. R. Broglio, K. Hess & S. A. Curley (2004) Recurrence and outcomes following hepatic resection, radiofrequency ablation, and combined resection/ablation for colorectal liver metastases. *Ann Surg*, 239, 818-25; discussion 825-7.
- Adachi, Y., M. Inomata, K. Kakisako, K. Sato, N. Shiraishi & S. Kitano (1999) Histopathologic characteristics of colorectal cancer with liver metastasis. *Dis Colon Rectum*, 42, 1053-6.
- Adam, R., E. Avisar, A. Ariche, S. Giachetti, D. Azoulay, D. Castaing, F. Kunstlinger, F. Levi & F. Bismuth (2001) Five-year survival following hepatic resection after neoadjuvant therapy for nonresectable colorectal. *Ann Surg Oncol*, 8, 347-53.
- Adam, R., V. Delvart, G. Pascal, A. Valeanu, D. Castaing, D. Azoulay, S. Giacchetti, B. Paule, F. Kunstlinger, O. Ghemard, F. Levi & H. Bismuth (2004a) Rescue surgery for unresectable colorectal liver metastases downstaged by chemotherapy: a model to predict long-term survival. *Ann Surg*, 240, 644-57; discussion 657-8.
- Adam, R., A. Laurent, D. Azoulay, D. Castaing & H. Bismuth (2000) Two-stage hepatectomy: A planned strategy to treat irresectable liver tumors. *Ann Surg*, 232, 777-85.
- Adam, R., G. Pascal, D. Azoulay, K. Tanaka, D. Castaing & H. Bismuth (2003) Liver resection for colorectal metastases: the third hepatectomy. *Ann Surg*, 238, 871-83; discussion 883-4.
- Adam, R., G. Pascal, D. Castaing, D. Azoulay, V. Delvart, B. Paule, F. Levi & H. Bismuth (2004b) Tumor progression while on chemotherapy: a contraindication to liver resection for multiple colorectal metastases? *Ann Surg*, 240, 1052-61; discussion 1061-4.
- Adson, M. A. (1979) Hepatic metastasis. Hepatic resection. *Dis Colon Rectum*, 22, 366-9.
- Aloia, T., M. Sebagh, M. Plasse, V. Karam, F. Levi, S. Giacchetti, D. Azoulay, H. Bismuth, D. Castaing & R. Adam (2006) Liver histology and surgical outcomes after preoperative chemotherapy with fluorouracil plus oxaliplatin in colorectal cancer liver metastases. *J Clin Oncol*, 24, 4983-90.
- Aloia, T. A., D. Zorzi, E. K. Abdalla & J. N. Vauthey (2005) Two-surgeon technique for hepatic parenchymal transection of the noncirrhotic liver using saline-linked cautery and ultrasonic dissection. *Ann Surg*, 242, 172-7.
- Altendorf-Hofmann, A. & J. Scheele (2003) A critical review of the major indicators of prognosis after resection of hepatic metastases from colorectal carcinoma. *Surg Oncol Clin N Am*, 12, 165-92, xi.
- Amado, R. G., M. Wolf, M. Peeters, E. Van Cutsem, S. Siena, D. J. Freeman, T. Juan, R. Sikorski, S. Suggs, R. Radinsky, S. D. Patterson & D. D. Chang (2008) Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*, 26, 1626-34.
- Andujar, R. L., E. M. Oron, A. M. Herraiz, C. R. Cano, F. S. Rodriguez, E. P. Ibars, J. Burgueno Mde, F. O. Castellanos & J. M. Pallardo (2007) [Reflections on 250 interventions for colorectal carcinoma metastases to the liver]. *Cir Esp*, 81, 269-75.
- Are, C., M. Gonen, K. Zazzali, R. P. Dematteo, W. R. Jarnagin, Y. Fong, L. H. Blumgart & M. D'Angelica (2007) The impact of margins on outcome after hepatic resection for colorectal metastasis. *Ann Surg*, 246, 295-300.

- Azoulay, D., D. Castaing, A. Smail, R. Adam, V. Cailliez, A. Laurent, A. Lemoine & H. Bismuth (2000) Resection of nonresectable liver metastases from colorectal cancer after percutaneous portal vein embolization. *Ann Surg*, 231, 480-6.
- Ballantyne, G. H. & J. Quin (1993) Surgical treatment of liver metastases in patients with colorectal cancer. *Cancer*, 71, 4252-66.
- Bengtsson, G., G. Carlsson, L. Hafstrom & P. E. Jonsson (1981) Natural history of patients with untreated liver metastases from colorectal cancer. *Am J Surg*, 141, 586-9.
- Benoist, S., A. Brouquet, C. Penna, C. Julie, M. El Hajjam, S. Chagnon, E. Mitry, P. Rougier & B. Nordlinger (2006) Complete response of colorectal liver metastases after chemotherapy: does it mean cure? *J Clin Oncol*, 24, 3939-45.
- Berber, E., R. Pelley & A. E. Siperstein (2005) Predictors of survival after radiofrequency thermal ablation of colorectal cancer metastases to the liver: a prospective study. *J Clin Oncol*, 23, 1358-64.
- Berber, E., A. Senagore, F. Remzi, S. Rogers, N. Herceg, K. Casto & A. Siperstein (2004) Laparoscopic radiofrequency ablation of liver tumors combined with colorectal procedures. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*, 14, 186-90.
- Bismuth, H., R. Adam, F. Levi, C. Farabos, F. Waechter, D. Castaing, P. Majno & L. Engerran (1996) Resection of nonresectable liver metastases from colorectal cancer after neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg*, 224, 509-20; discussion 520-2.
- Bodingbauer, M., D. Tamandl, K. Schmid, C. Plank, W. Schima & T. Gruenberger (2007) Size of surgical margin does not influence recurrence rates after curative liver resection for colorectal cancer liver metastases. *Br J Surg*, 94, 1133-8.
- Bolton, J. S. & G. M. Fuhrman (2000) Survival after resection of multiple bilobar hepatic metastases from colorectal carcinoma. *Ann Surg*, 231, 743-51.
- Boyle, P. & J. Ferlay (2005) Cancer incidence and mortality in Europe, 2004. *Ann Oncol*, 16, 481-8.
- Boyle, P. & M. E. Leon (2002) Epidemiology of colorectal cancer. *Br Med Bull*, 64, 1-25.
- Burdio, F., S. Mulier, A. Navarro, J. Figueras, E. Berjano, I. Poves & L. Grande (2008) Influence of approach on outcome in radiofrequency ablation of liver tumors. *Surg Oncol*, 17, 295-9.
- Cady, B., R. L. Jenkins, G. D. Steele, Jr., W. D. Lewis, M. D. Stone, W. V. McDermott, J. M. Jessup, A. Bothe, P. Lalor, E. J. Lovett, P. Lavin & D. C. Linehan (1998) Surgical margin in hepatic resection for colorectal metastasis: a critical and improvable determinant of outcome. *Ann Surg*, 227, 566-71.
- Cady, B. & M. D. Stone (1991) The role of surgical resection of liver metastases in colorectal carcinoma. *Semin Oncol*, 18, 399-406.
- Capussotti, L., L. Vigano, A. Ferrero, R. Lo Tesoriere, D. Ribero & R. Polastri (2007) Timing of resection of liver metastases synchronous to colorectal tumor: proposal of prognosis-based decisional model. *Ann Surg Oncol*, 14, 1143-50.
- Casanova, D. F., J. Pardo, F. (2004) Guía Clínica de la Asociación Española de Cirugía: Cirugía Hepática. Metástasis Hepática. 9, 164-176.
- Castells, A., X. Bessa, M. Daniels, C. Ascaso, A. M. Lacy, J. C. Garcia-Valdecasas, L. Gargallo, F. Novell, E. Astudillo, X. Filella & J. M. Pique (1998) Value of postoperative surveillance after radical surgery for colorectal cancer: results of a cohort study. *Dis Colon Rectum*, 41, 714-23; discussion 723-4.
- Clavien, P. A., H. Petrowsky, M. L. DeOliveira & R. Graf (2007) Strategies for safer liver surgery and partial liver transplantation. *N Engl J Med*, 356, 1545-59.
- Curley, S. A., F. Izzo, L. M. Ellis, J. Nicolas Vauthey & P. Vallone (2000) Radiofrequency ablation of hepatocellular cancer in 110 patients with cirrhosis. *Ann Surg*, 232, 381-91.
- Curley, S. A., P. Marra, K. Beaty, L. M. Ellis, J. N. Vauthey, E. K. Abdalla, C. Scaife, C. Raut, R. Wolff, H. Choi, E. Loyer, P. Vallone, F. Fiore, F. Scordino, V. De Rosa, R. Orlando, S.

- Pignata, B. Daniele & F. Izzo (2004) Early and late complications after radiofrequency ablation of malignant liver tumors in 608 patients. *Ann Surg*, 239, 450-8.
- Chafai, N., C. L. Chan, E. L. Bokey, O. F. Dent, G. Sinclair & P. H. Chapuis (2005) What factors influence survival in patients with unresected synchronous liver metastases after resection of colorectal cancer? *Colorectal Dis*, 7, 176-81.
- Chiappa, A., R. Biffi, E. Bertani, A. P. Zbar, U. Pace, C. Crotti, F. Biella, G. Viale, R. Orecchia, G. Pruner, D. Poldi & B. Andreoni (2006) Surgical outcomes after total mesorectal excision for rectal cancer. *J Surg Oncol*, 94, 182-93; discussion 181.
- Choti, M. A., J. V. Sitzmann, M. F. Tiburi, W. Sumetchotimetha, R. Rangsin, R. D. Schulick, K. D. Lillemoe, C. J. Yeo & J. L. Cameron (2002) Trends in long-term survival following liver resection for hepatic colorectal metastases. *Ann Surg*, 235, 759-66.
- de Baere, T., D. Elias, C. Dromain, M. G. Din, V. Kuoch, M. Ducreux, V. Boige, N. Lassau, V. Marteau, P. Lasser & A. Roche (2000) Radiofrequency ablation of 100 hepatic metastases with a mean follow-up of more than 1 year. *AJR Am J Roentgenol*, 175, 1619-25.
- de Baere, T., A. Roche, D. Elias, P. Lasser, C. Lagrange & V. Bousson (1996) Preoperative portal vein embolization for extension of hepatectomy indications. *Hepatology*, 24, 1386-91.
- de Gramont, A., A. Figer, M. Seymour, M. Homerin, A. Hmissi, J. Cassidy, C. Boni, H. Cortes-Funes, A. Cervantes, G. Freyer, D. Papamichael, N. Le Bail, C. Louvet, D. Hendler, F. de Braud, C. Wilson, F. Morvan & A. Bonetti (2000) Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol*, 18, 2938-47.
- de Haas, R. J., D. A. Wicherts, E. Flores, D. Azoulay, D. Castaing & R. Adam (2008) R1 resection by necessity for colorectal liver metastases: is it still a contraindication to surgery? *Ann Surg*, 248, 626-37.
- De Roock, W., H. Piessevaux, J. De Schutter, M. Janssens, G. De Hertogh, N. Personeni, B. Biesmans, J. L. Van Laethem, M. Peeters, Y. Humblet, E. Van Cutsem & S. Tejpar (2008) KRAS wild-type state predicts survival and is associated to early radiological response in metastatic colorectal cancer treated with cetuximab. *Ann Oncol*, 19, 508-15.
- DeMatteo, R. P., C. Palese, W. R. Jarnagin, R. L. Sun, L. H. Blumgart & Y. Fong (2000) Anatomic segmental hepatic resection is superior to wedge resection as an oncologic operation for colorectal liver metastases. *J Gastrointest Surg*, 4, 178-84.
- Denecke, T., I. Steffen, B. Hildebrandt, R. Ruhl, F. Streitparth, L. Lehmkuhl, J. Langrehr, J. Rieke, H. Amthauer & E. L. Hanninen (2007) 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*, 48, 821-30.
- Doci, R., P. Bignami, F. Montalto & L. Gennari (1995a) Prognostic factors for survival and disease-free survival in hepatic metastases from colorectal cancer treated by resection. *Tumori*, 81, 143-6.
- Doci, R., L. Gennari, P. Bignami, F. Montalto, A. Morabito, F. Bozzetti & M. G. Bonalumi (1995b) Morbidity and mortality after hepatic resection of metastases from colorectal cancer. *Br J Surg*, 82, 377-81.
- Douillard, J. Y., D. Cunningham, A. D. Roth, M. Navarro, R. D. James, P. Karasek, P. Jandik, T. Iveson, J. Carmichael, M. Alakl, G. Gruia, L. Awad & P. Rougier (2000) Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial. *Lancet*, 355, 1041-7.
- Dukes (1932) The classification of cancer of the rectum. *J Pathol*, 323-32.
- (1949) The Surgical Pathology of Rectal Cancer. *J Clin Pathol*, 95-8.
- Ekberg, H., K. G. Tranberg, R. Andersson, C. Lundstedt, I. Hagerstrand, J. Ranstam & S. Bengmark (1986) Determinants of survival in liver resection for colorectal secondaries. *Br J Surg*, 73, 727-31.

- Elias, D., A. Cavalcanti, J. C. Sabourin, N. Lassau, J. P. Pignon, M. Ducreux, C. Coyle & P. Lasser (1998a) Resection of liver metastases from colorectal cancer: the real impact of the surgical margin. *Eur J Surg Oncol*, 24, 174-9.
- Elias, D., A. Cavalcanti, J. C. Sabourin, J. P. Pignon, M. Ducreux & P. Lasser (1998b) Results of 136 curative hepatectomies with a safety margin of less than 10 mm for colorectal metastases. *J Surg Oncol*, 69, 88-93.
- Elias, D., T. De Baere, T. Smayra, J. F. Ouellet, A. Roche & P. Lasser (2002) Percutaneous radiofrequency thermoablation as an alternative to surgery for treatment of liver tumour recurrence after hepatectomy. *Br J Surg*, 89, 752-6.
- Elias, D., A. Goharin, A. El Otmany, J. Taieb, P. Duvillard, P. Lasser & T. de Baere (2000) Usefulness of intraoperative radiofrequency thermoablation of liver tumours associated or not with hepatectomy. *Eur J Surg Oncol*, 26, 763-9.
- Elias, D., J. F. Ouellet, N. Bellon, J. P. Pignon, M. Pocard & P. Lasser (2003) Extrahepatic disease does not contraindicate hepatectomy for colorectal liver metastases. *Br J Surg*, 90, 567-74.
- Elias, D., L. Sideris, M. Pocard, J. F. Ouellet, V. Boige, P. Lasser, J. P. Pignon & M. Ducreux (2004a) Results of R0 resection for colorectal liver metastases associated with extrahepatic disease. *Ann Surg Oncol*, 11, 274-80.
- Elias, D., O. Youssef, L. Sideris, C. Dromain, O. Baton, V. Boige & M. Ducreux (2004b) Evolution of missing colorectal liver metastases following inductive chemotherapy and hepatectomy. *J Surg Oncol*, 86, 4-9.
- Falcone, A., G. Masi, G. Allegrini, R. Danesi, E. Pfanner, I. M. Brunetti, A. Di Paolo, S. Cupini, M. Del Tacca & P. Conte (2002) Biweekly chemotherapy with oxaliplatin, irinotecan, infusional Fluorouracil, and leucovorin: a pilot study in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*, 20, 4006-14.
- Fernandez, F. G., J. A. Drebin, D. C. Linehan, F. Dehdashti, B. A. Siegel & S. M. Strasberg (2004) Five-year survival after resection of hepatic metastases from colorectal cancer in patients screened by positron emission tomography with F-18 fluorodeoxyglucose (FDG-PET). *Ann Surg*, 240, 438-47; discussion 447-50.
- Figueras, J., F. Burdio, E. Ramos, J. Torras, L. Llado, S. Lopez-Ben, A. Codina-Barreras & S. Mojal (2007a) Effect of subcentimeter nonpositive resection margin on hepatic recurrence in patients undergoing hepatectomy for colorectal liver metastases. Evidences from 663 liver resections. *Ann Oncol*, 18, 1190-5.
- Figueras, J., J. Torras, C. Valls, L. Llado, E. Ramos, J. Marti-Rague, T. Serrano & J. Fabregat (2007b) Surgical resection of colorectal liver metastases in patients with expanded indications: a single-center experience with 501 patients. *Dis Colon Rectum*, 50, 478-88.
- Figueras, J., C. Valls, A. Rafecas, J. Fabregat, E. Ramos & E. Jaurieta (2001) Resection rate and effect of postoperative chemotherapy on survival after surgery for colorectal liver metastases. *Br J Surg*, 88, 980-5.
- Fong, Y., A. M. Cohen, J. G. Fortner, W. E. Enker, A. D. Turnbull, D. G. Coit, A. M. Marrero, M. Prasad, L. H. Blumgart & M. F. Brennan (1997) Liver resection for colorectal metastases. *J Clin Oncol*, 15, 938-46.
- Fong, Y., J. Fortner, R. L. Sun, M. F. Brennan & L. H. Blumgart (1999) Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases. *Ann Surg*, 230, 309-18; discussion 318-21.
- Garden, O. J., M. Rees, G. J. Poston, D. Mirza, M. Saunders, J. Ledermann, J. N. Primrose & R. W. Parks (2006) Guidelines for resection of colorectal cancer liver metastases. *Gut*, 55 Suppl 3, iii1-8.
- Garrean, S., J. Hering, A. Saied, W. S. Helton & N. J. Espat (2008) Radiofrequency ablation of primary and metastatic liver tumors: a critical review of the literature. *Am J Surg*, 195, 508-20.

- Gervaz, P., A. Blanchard, S. Pampallona, J. P. Mach, C. Fontolliet & M. Gillet (2000) Prognostic value of postoperative carcinoembryonic antigen concentration and extent of invasion of resection margins after hepatic resection for colorectal metastases. *Eur J Surg*, 166, 557-61.
- Giacchetti, S., M. Itzhaki, G. Gruia, R. Adam, R. Zidani, F. Kunstlinger, S. Brienza, E. Alafaci, F. Bertheault-Cvitkovic, C. Jasmin, M. Reynes, H. Bismuth, J. L. Misset & F. Levi (1999) Long-term survival of patients with unresectable colorectal cancer liver metastases following infusional chemotherapy with 5-fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin and surgery. *Ann Oncol*, 10, 663-9.
- Gillams, A. R. (2005) The use of radiofrequency in cancer. *Br J Cancer*, 92, 1825-9.
- Goldberg, S. N., G. S. Gazelle, L. Solbiati, T. Livraghi, K. K. Tanabe, P. F. Hahn & P. R. Mueller (1998) Ablation of liver tumors using percutaneous RF therapy. *AJR Am J Roentgenol*, 170, 1023-8.
- Goldberg, S. N., C. J. Grassi, J. F. Cardella, J. W. Charboneau, G. D. Dodd, 3rd, D. E. Dupuy, D. Gervais, A. R. Gillams, R. A. Kane, F. T. Lee, Jr., T. Livraghi, J. McGahan, D. A. Phillips, H. Rhim & S. G. Silverman (2005) Image-guided tumor ablation: standardization of terminology and reporting criteria. *J Vasc Interv Radiol*, 16, 765-78.
- Gomez, D., G. Morris-Stiff, J. Wyatt, G. J. Toogood, J. P. Lodge & K. R. Prasad (2008) Surgical technique and systemic inflammation influences long-term disease-free survival following hepatic resection for colorectal metastasis. *J Surg Oncol*, 98, 371-6.
- Greene, F. L. (2002) The American Joint Committee on Cancer: updating the strategies in cancer staging. *Bull Am Coll Surg*, 87, 13-5.
- Gruenberger, B., D. Tamandl, J. Schueller, W. Scheithauer, C. Zielinski, F. Herbst & T. Gruenberger (2008) Bevacizumab, capecitabine, and oxaliplatin as neoadjuvant therapy for patients with potentially curable metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*, 26, 1830-5.
- Guy, A. (1993) Hyperthermia in Cancer Therapy. *Boston: GK Hall Publishers*, 279-304.
- Halazun, K. J., A. Aldoori, H. Z. Malik, A. Al-Mukhtar, K. R. Prasad, G. J. Toogood & J. P. Lodge (2008) Elevated preoperative neutrophil to lymphocyte ratio predicts survival following hepatic resection for colorectal liver metastases. *Eur J Surg Oncol*, 34, 55-60.
- Hamady, Z. Z., I. C. Cameron, J. Wyatt, R. K. Prasad, G. J. Toogood & J. P. Lodge (2006) Resection margin in patients undergoing hepatectomy for colorectal liver metastasis: a critical appraisal of the 1cm rule. *Eur J Surg Oncol*, 32, 557-63.
- Heriot, A. G. & N. D. Karanjia (2002) A review of techniques for liver resection. *Ann R Coll Surg Engl*, 84, 371-80.
- Hochster, H. S., L. L. Hart, R. K. Ramanathan, B. H. Childs, J. D. Hainsworth, A. L. Cohn, L. Wong, L. Fehrenbacher, Y. Abubakr, M. W. Saif, L. Schwartzberg & E. Hedrick (2008) Safety and efficacy of oxaliplatin and fluoropyrimidine regimens with or without bevacizumab as first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results of the TREE Study. *J Clin Oncol*, 26, 3523-9.
- Hughes, K. S., R. B. Rosenstein, S. Songhorabodi, M. A. Adson, D. M. Ilstrup, J. G. Fortner, B. J. Maclean, J. H. Foster, J. M. Daly, D. Fitzherbert & et al. (1988) Resection of the liver for colorectal carcinoma metastases. A multi-institutional study of long-term survivors. *Dis Colon Rectum*, 31, 1-4.
- Hurwitz, H., L. Fehrenbacher, W. Novotny, T. Cartwright, J. Hainsworth, W. Heim, J. Berlin, A. Baron, S. Griffing, E. Holmgren, N. Ferrara, G. Fyfe, B. Rogers, R. Ross & F. Kabbinavar (2004) Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*, 350, 2335-42.
- Imamura, H., Y. Seyama, N. Kokudo, A. Maema, Y. Sugawara, K. Sano, T. Takayama & M. Makuuchi (2003) One thousand fifty-six hepatectomies without mortality in 8 years. *Arch Surg*, 138, 1198-206; discussion 1206.

- Imamura, H., R. Shimada, M. Kubota, Y. Matsuyama, A. Nakayama, S. Miyagawa, M. Makuuchi & S. Kawasaki (1999) Preoperative portal vein embolization: an audit of 84 patients. *Hepatology*, 29, 1099-105.
- Iwatsuki, S., I. Dvorchik, J. R. Madariaga, J. W. Marsh, F. Dodson, A. C. Bonham, D. A. Geller, T. J. Gayowski, J. J. Fung & T. E. Starzl (1999) Hepatic resection for metastatic colorectal adenocarcinoma: a proposal of a prognostic scoring system. *J Am Coll Surg*, 189, 291-9.
- Izzo, F. (1998) Alternative treatment approaches to early stage or unresectable hepatocellular carcinoma confined to the liver. *Liver Cancer*, 79-94.
- Jaeck, D., P. Bachellier, H. Nakano, E. Oussoultzoglou, J. C. Weber, P. Wolf & M. Greget (2003) One or two-stage hepatectomy combined with portal vein embolization for initially nonresectable colorectal liver metastases. *Am J Surg*, 185, 221-9.
- Jemal, A., R. Siegel, E. Ward, Y. Hao, J. Xu & M. J. Thun (2009) Cancer statistics, 2009. *CA Cancer J Clin*, 59, 225-49.
- Jemal, A., R. Siegel, E. Ward, T. Murray, J. Xu & M. J. Thun (2007) Cancer statistics, 2007. *CA Cancer J Clin*, 57, 43-66.
- Joosten, J., G. Jager, W. Oyen, T. Wobbes & T. Ruers (2005) Cryosurgery and radiofrequency ablation for unresectable colorectal liver metastases. *Eur J Surg Oncol*, 31, 1152-9.
- Jordan, A., R. Scholz, P. Wust, H. Fahling, J. Krause, W. Wlodarczyk, B. Sander, T. Vogl & R. Felix (1997) Effects of magnetic fluid hyperthermia (MFH) on C3H mammary carcinoma in vivo. *Int J Hyperthermia*, 13, 587-605.
- Kanemitsu, Y., T. Kato, T. Hirai & K. Yasui (2004) Preoperative probability model for predicting overall survival after resection of pulmonary metastases from colorectal cancer. *Br J Surg*, 91, 112-20.
- Karoui, M., C. Penna, M. Amin-Hashem, E. Mitry, S. Benoist, B. Franc, P. Rougier & B. Nordlinger (2006) Influence of preoperative chemotherapy on the risk of major hepatectomy for colorectal liver metastases. *Ann Surg*, 243, 1-7.
- Kemeny, M. M., S. Adak, B. Gray, J. S. Macdonald, T. Smith, S. Lipsitz, E. R. Sigurdson, P. J. O'Dwyer & A. B. Benson, 3rd (2002) Combined-modality treatment for resectable metastatic colorectal carcinoma to the liver: surgical resection of hepatic metastases in combination with continuous infusion of chemotherapy--an intergroup study. *J Clin Oncol*, 20, 1499-505.
- Khandani, A. H., B. F. Calvo, B. H. O'Neil, J. Jorgenson & M. A. Mauro (2007) A pilot study of early 18F-FDG PET to evaluate the effectiveness of radiofrequency ablation of liver metastases. *AJR Am J Roentgenol*, 189, 1199-202.
- Khatri, V. P., N. J. Petrelli & J. Belghiti (2005) Extending the frontiers of surgical therapy for hepatic colorectal metastases: is there a limit? *J Clin Oncol*, 23, 8490-9.
- Kianmanesh, R., O. Farges, E. K. Abdalla, A. Sauvanet, P. Ruszniewski & J. Belghiti (2003) Right portal vein ligation: a new planned two-step all-surgical approach for complete resection of primary gastrointestinal tumors with multiple bilateral liver metastases. *J Am Coll Surg*, 197, 164-70.
- Kokudo, N., Y. Miki, S. Sugai, A. Yanagisawa, Y. Kato, Y. Sakamoto, J. Yamamoto, T. Yamaguchi, T. Muto & M. Makuuchi (2002) Genetic and histological assessment of surgical margins in resected liver metastases from colorectal carcinoma: minimum surgical margins for successful resection. *Arch Surg*, 137, 833-40.
- Kokudo, N., K. Tada, M. Seki, H. Ohta, K. Azekura, M. Ueno, K. Ohta, T. Yamaguchi, T. Matsubara, T. Takahashi, T. Nakajima, T. Muto, T. Ikari, A. Yanagisawa & Y. Kato (2001) Proliferative activity of intrahepatic colorectal metastases after preoperative hemihepatic portal vein embolization. *Hepatology*, 34, 267-72.
- Konopke, R., S. Kersting, M. Distler, J. Dietrich, J. Gastmeier, A. Heller, E. Kulisch & H. D. Saeger (2009) Prognostic factors and evaluation of a clinical score for predicting survival after resection of colorectal liver metastases. *Liver Int*, 29, 89-102.

- Kooby, D. A., Y. Fong, A. Suriawinata, M. Gonen, P. J. Allen, D. S. Klimstra, R. P. DeMatteo, M. D'Angelica, L. H. Blumgart & W. R. Jarnagin (2003a) Impact of steatosis on perioperative outcome following hepatic resection. *J Gastrointest Surg*, 7, 1034-44.
- Kooby, D. A., J. Stockman, L. Ben-Porat, M. Gonen, W. R. Jarnagin, R. P. Dematteo, S. Tuorto, D. Wuest, L. H. Blumgart & Y. Fong (2003b) Influence of transfusions on perioperative and long-term outcome in patients following hepatic resection for colorectal metastases. *Ann Surg*, 237, 860-9; discussion 869-70.
- Kopetz, S., G. J. Chang, M. J. Overman, C. Eng, D. J. Sargent, D. W. Larson, A. Grothey, J. N. Vauthey, D. M. Nagorney & R. R. McWilliams (2009) Improved survival in metastatic colorectal cancer is associated with adoption of hepatic resection and improved chemotherapy. *J Clin Oncol*, 27, 3677-83.
- Leporrier, J., J. Maurel, L. Chiche, S. Bara, P. Segol & G. Launoy (2006) A population-based study of the incidence, management and prognosis of hepatic metastases from colorectal cancer. *Br J Surg*, 93, 465-74.
- Livraghi, T., L. Solbiati, F. Meloni, T. Ierace, S. N. Goldberg & G. S. Gazelle (2003a) Percutaneous radiofrequency ablation of liver metastases in potential candidates for resection: the "test-of-time approach". *Cancer*, 97, 3027-35.
- Livraghi, T., L. Solbiati, M. F. Meloni, G. S. Gazelle, E. F. Halpern & S. N. Goldberg (2003b) Treatment of focal liver tumors with percutaneous radio-frequency ablation: complications encountered in a multicenter study. *Radiology*, 226, 441-51.
- Lorenz, M., H. H. Muller, H. Schramm, H. J. Gassel, H. G. Rau, K. Ridwelski, J. Hauss, R. Stieger, K. W. Jauch, W. O. Bechstein & A. Encke (1998) Randomized trial of surgery versus surgery followed by adjuvant hepatic arterial infusion with 5-fluorouracil and folinic acid for liver metastases of colorectal cancer. German Cooperative on Liver Metastases (Arbeitsgruppe Lebermetastasen). *Ann Surg*, 228, 756-62.
- Luna-Perez, P., D. F. Rodriguez-Coria, B. Arroyo & J. Gonzalez-Macouzet (1998) The natural history of liver metastases from colorectal cancer. *Arch Med Res*, 29, 319-24.
- Lygidakis, N. J., N. Ziras & J. Parissis (1995) Resection versus resection combined with adjuvant pre- and post-operative chemotherapy--immunotherapy for metastatic colorectal liver cancer. A new look at an old problem. *Hepatogastroenterology*, 42, 155-61.
- Machi, J. (2000) Radiofrequency thermal ablation of synchronous metastatic liver tumors can be performed safely in conjunction with colorectal cancer resection. *Cancer J Sci AM*, 6, S344-S350.
- Mahfud, M., S. Breitenstein, A. M. El-Badry, M. Puhan, A. Rickenbacher, P. Samaras, P. Pessaux, S. Lopez-Ben, D. Jaeck, J. Figueras & P. Alain-Clavien Impact of preoperative bevacizumab on complications after resection of colorectal liver metastases: case-matched control study. *World J Surg*, 34, 92-100.
- Makuuchi, M., B. L. Thai, K. Takayasu, T. Takayama, T. Kosuge, P. Gunven, S. Yamazaki, H. Hasegawa & H. Ozaki (1990) Preoperative portal embolization to increase safety of major hepatectomy for hilar bile duct carcinoma: a preliminary report. *Surgery*, 107, 521-7.
- Malik, H. Z., K. R. Prasad, K. J. Halazun, A. Aldoori, A. Al-Mukhtar, D. Gomez, J. P. Lodge & G. J. Toogood (2007) Preoperative prognostic score for predicting survival after hepatic resection for colorectal liver metastases. *Ann Surg*, 246, 806-14.
- Mancini, R., G. Ettore, G. Vennarecci, I. Sperduti, C. Garufi, A. Esposito & M. Cosimelli (2003) Personal experience on treatment of colorectal liver metastases: a multidisciplinary approach. *J Exp Clin Cancer Res*, 22, 213-7.
- Marin, H. C., R. Robles Campos, D. Perez Flores, A. Lopez Conesa & P. Parrilla Paricio (2009) [Prognostic factors after resection of colorectal cancer liver metastases]. *Cir Esp*, 85, 32-9.

- Matsumata, T., A. Taketomi, N. Kawahara, H. Higashi, K. Shirabe & K. Takenaka (1995) Morbidity and mortality after hepatic resection in the modern era. *Hepatogastroenterology*, 42, 456-60.
- Memon, M. A. & I. J. Beekingham (2001) Surgical resection of colorectal liver metastases. *Colorectal Dis*, 3, 361-73.
- Mentha, G., P. Majno, S. Terraz, L. Rubbia-Brandt, P. Gervaz, A. Andres, A. S. Allal, P. Morel & A. D. Roth (2007) Treatment strategies for the management of advanced colorectal liver metastases detected synchronously with the primary tumour. *Eur J Surg Oncol*, 33 Suppl 2, S76-83.
- Mentha, G., P. E. Majno, A. Andres, L. Rubbia-Brandt, P. Morel & A. D. Roth (2006) Neoadjuvant chemotherapy and resection of advanced synchronous liver metastases before treatment of the colorectal primary. *Br J Surg*, 93, 872-8.
- Mentha, G., A. D. Roth, S. Terraz, E. Giostra, P. Gervaz, A. Andres, P. Morel, L. Rubbia-Brandt & P. E. Majno (2008) 'Liver first' approach in the treatment of colorectal cancer with synchronous liver metastases. *Dig Surg*, 25, 430-5.
- Minagawa, M., M. Makuuchi, G. Torzilli, T. Takayama, S. Kawasaki, T. Kosuge, J. Yamamoto & H. Imamura (2000) Extension of the frontiers of surgical indications in the treatment of liver metastases from colorectal cancer: long-term results. *Ann Surg*, 231, 487-99.
- Minagawa, M., J. Yamamoto, T. Kosuge, Y. Matsuyama, S. Miyagawa & M. Makuuchi (2007) Simplified staging system for predicting the prognosis of patients with resectable liver metastasis: development and validation. *Arch Surg*, 142, 269-76; discussion 277.
- Minagawa, M., J. Yamamoto, S. Miwa, Y. Sakamoto, N. Kokudo, T. Kosuge, S. Miyagawa & M. Makuuchi (2006) Selection criteria for simultaneous resection in patients with synchronous liver metastasis. *Arch Surg*, 141, 1006-12; discussion 1013.
- Mulier, S., P. Mulier, Y. Ni, Y. Miao, B. Dupas, G. Marchal, I. De Wever & L. Michel (2002) Complications of radiofrequency coagulation of liver tumours. *Br J Surg*, 89, 1206-22.
- Mulier, S., Y. Ni, J. Jamart, T. Ruers, G. Marchal & L. Michel (2005) Local recurrence after hepatic radiofrequency coagulation: multivariate meta-analysis and review of contributing factors. *Ann Surg*, 242, 158-71.
- Muratore, A., R. Polastri, H. Bouzari, V. Vergara, A. Ferrero & L. Capussotti (2001) Repeat hepatectomy for colorectal liver metastases: A worthwhile operation? *J Surg Oncol*, 76, 127-32.
- Ng, J. K., S. J. Urbanski, N. Mangat, A. McKay, F. R. Sutherland, E. Dixon, S. Dowden, S. Ernst & O. F. Bathe (2008) Colorectal liver metastases contract centripetally with a response to chemotherapy: a histomorphologic study. *Cancer*, 112, 362-71.
- Nishio, H., Z. Z. Hamady, H. Z. Malik, S. Fenwick, K. Rajendra Prasad, G. J. Toogood & J. P. Lodge (2007) Outcome following repeat liver resection for colorectal liver metastases. *Eur J Surg Oncol*, 33, 729-34.
- Nordlinger, B., M. Guiguet, J. C. Vaillant, P. Balladur, K. Boudjema, P. Bachellier & D. Jaeck (1996) 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*, 77, 1254-62.
- Nordlinger, B., E. Van Cutsem, T. Gruenberger, B. Glimelius, G. Poston, P. Rougier, A. Sobrero & M. Ychou (2009) Combination of surgery and chemotherapy and the role of targeted agents in the treatment of patients with colorectal liver metastases: recommendations from an expert panel. *Ann Oncol*, 20, 985-92.
- Nordlinger, B., E. Van Cutsem, P. Rougier, C. H. Kohne, M. Ychou, A. Sobrero, R. Adam, D. Arvidsson, A. Carrato, V. Georgoulas, F. Giuliente, B. Glimelius, M. Golling, T. Gruenberger, J. Tabernero, H. Wasan & G. Poston (2007) Does chemotherapy prior to liver resection increase the potential for cure in patients with metastatic colorectal cancer? A report from the European Colorectal Metastases Treatment Group. *Eur J Cancer*, 43, 2037-45.

- Nuzzo, G., F. Giuliani, F. Ardito, M. Vellone, I. Giovannini, B. Federico & F. M. Vecchio (2008) Influence of surgical margin on type of recurrence after liver resection for colorectal metastases: a single-center experience. *Surgery*, 143, 384-93.
- O'Reilly, M. S., L. Holmgren, C. Chen & J. Folkman (1996) Angiostatin induces and sustains dormancy of human primary tumors in mice. *Nat Med*, 2, 689-92.
- O'Reilly, M. S., L. Holmgren, Y. Shing, C. Chen, R. A. Rosenthal, M. Moses, W. S. Lane, Y. Cao, E. H. Sage & J. Folkman (1994) Angiostatin: a novel angiogenesis inhibitor that mediates the suppression of metastases by a Lewis lung carcinoma. *Cell*, 79, 315-28.
- Okano, K., T. Maeba, K. Ishimura, Y. Karasawa, F. Goda, H. Wakabayashi, H. Usuki & H. Maeta (2002) Hepatic resection for metastatic tumors from gastric cancer. *Ann Surg*, 235, 86-91.
- Oshowo, A., A. Gillams, E. Harrison, W. R. Lees & I. Taylor (2003) Comparison of resection and radiofrequency ablation for treatment of solitary colorectal liver metastases. *Br J Surg*, 90, 1240-3.
- Palmer, M., N. J. Petrelli & L. Herrera (1989) No treatment option for liver metastases from colorectal adenocarcinoma. *Dis Colon Rectum*, 32, 698-701.
- Parikh, A. A., B. Gentner, T. T. Wu, S. A. Curley, L. M. Ellis & J. N. Vauthey (2003) Perioperative complications in patients undergoing major liver resection with or without neoadjuvant chemotherapy. *J Gastrointest Surg*, 7, 1082-8.
- Parkin, D. M., F. Bray, J. Ferlay & P. Pisani (2005) Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin*, 55, 74-108.
- Pawlik, T. M., F. Izzo, D. S. Cohen, J. S. Morris & S. A. Curley (2003) Combined resection and radiofrequency ablation for advanced hepatic malignancies: results in 172 patients. *Ann Surg Oncol*, 10, 1059-69.
- Pawlik, T. M., C. R. Scoggins, D. Zorzi, E. K. Abdalla, A. Andres, C. Eng, S. A. Curley, E. M. Loyer, A. Muratore, G. Mentha, L. Capussotti & J. N. Vauthey (2005) Effect of surgical margin status on survival and site of recurrence after hepatic resection for colorectal metastases. *Ann Surg*, 241, 715-22, discussion 722-4.
- Pawlik, T. M., R. D. Schulick & M. A. Choti (2008) Expanding criteria for resectability of colorectal liver metastases. *Oncologist*, 13, 51-64.
- Pawlik, T. M. & J. N. Vauthey (2008) Surgical margins during hepatic surgery for colorectal liver metastases: complete resection not millimeters defines outcome. *Ann Surg Oncol*, 15, 677-9.
- Peeters, C. F., R. M. de Waal, T. Wobbes, J. R. Westphal & T. J. Ruers (2006) Outgrowth of human liver metastases after resection of the primary colorectal tumor: a shift in the balance between apoptosis and proliferation. *Int J Cancer*, 119, 1249-53.
- Poultides, G. A., R. D. Schulick & T. M. Pawlik Hepatic resection for colorectal metastases: the impact of surgical margin status on outcome. *HPB (Oxford)*, 12, 43-9.
- Pringle, J. H. (1908) V. Notes on the Arrest of Hepatic Hemorrhage Due to Trauma. *Ann Surg*, 48, 541-9.
- Rees, M., P. P. Tekkis, F. K. Welsh, T. O'Rourke & T. G. John (2008) Evaluation of long-term survival after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: a multifactorial model of 929 patients. *Ann Surg*, 247, 125-35.
- Riedl, C. C., T. Akhurst, S. Larson, S. F. Stanziale, S. Tuorto, A. Bhargava, H. Hricak, D. Klimstra & Y. Fong (2007) 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*, 48, 771-5.
- Rougier, P., C. Milan, F. Lazorthes, G. Fourtanier, C. Partensky, H. Baumel & J. Faivre (1995) Prospective study of prognostic factors in patients with unresected hepatic metastases from colorectal cancer. Fondation Francaise de Cancerologie Digestive. *Br J Surg*, 82, 1397-400.

- Rubbia-Brandt, L., V. Audard, P. Sartoretti, A. D. Roth, C. Brezault, M. Le Charpentier, B. Dousset, P. Morel, O. Soubrane, S. Chaussade, G. Mentha & B. Terris (2004) Severe hepatic sinusoidal obstruction associated with oxaliplatin-based chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol*, 15, 460-6.
- Rudroff, C., A. Altendorf-Hoffmann, R. Stangl & J. Scheele (1999) Prospective randomised trial on adjuvant hepatic-artery infusion chemotherapy after R0 resection of colorectal liver metastases. *Langenbecks Arch Surg*, 384, 243-9.
- Saltz, L. B., J. V. Cox, C. Blanke, L. S. Rosen, L. Fehrenbacher, M. J. Moore, J. A. Maroun, S. P. Ackland, P. K. Locker, N. Pirotta, G. L. Elfring & L. L. Miller (2000) Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. Irinotecan Study Group. *N Engl J Med*, 343, 905-14.
- Scheele, J., R. Stang, A. Altendorf-Hofmann & M. Paul (1995) Resection of colorectal liver metastases. *World J Surg*, 19, 59-71.
- Scheele, J., R. Stangl & A. Altendorf-Hofmann (1990) Hepatic metastases from colorectal carcinoma: impact of surgical resection on the natural history. *Br J Surg*, 77, 1241-6.
- Seium, Y., R. Stupp, T. Ruhstaller, P. Gervaz, G. Mentha, M. Philippe, A. Allal, C. Trembleau, J. Bauer, R. Morant & A. D. Roth (2005) Oxaliplatin combined with irinotecan and 5-fluorouracil/leucovorin (OCFL) in metastatic colorectal cancer: a phase I-II study. *Ann Oncol*, 16, 762-6.
- Sheikh, H. Y., J. W. Valle, K. Palmer, A. Sjursen, O. Craven, G. Wilson, R. Swindell & M. P. Saunders (2007) Concurrent irinotecan, oxaliplatin and UFT in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: a phase I study. *Br J Cancer*, 96, 38-43.
- Shirabe, K., K. Takenaka, T. Gion, Y. Fujiwara, M. Shimada, K. Yanaga, T. Maeda, K. Kajiyama & K. Sugimachi (1997) Analysis of prognostic risk factors in hepatic resection for metastatic colorectal carcinoma with special reference to the surgical margin. *Br J Surg*, 84, 1077-80.
- Simmonds, P. C., J. N. Primrose, J. L. Colquitt, O. J. Garden, G. J. Poston & M. Rees (2006) Surgical resection of hepatic metastases from colorectal cancer: a systematic review of published studies. *Br J Cancer*, 94, 982-99.
- Siperstein, A., A. Garland, K. Engle, S. Rogers, E. Berber, A. Foroutani, A. String, T. Ryan & P. Ituarte (2000a) Local recurrence after laparoscopic radiofrequency thermal ablation of hepatic tumors. *Ann Surg Oncol*, 7, 106-13.
- Siperstein, A., A. Garland, K. Engle, S. Rogers, E. Berber, A. String, A. Foroutani & T. Ryan (2000b) Laparoscopic radiofrequency ablation of primary and metastatic liver tumors. Technical considerations. *Surg Endosc*, 14, 400-5.
- Siperstein, A. E., S. J. Rogers, P. D. Hansen & A. Gitomirsky (1997) Laparoscopic thermal ablation of hepatic neuroendocrine tumor metastases. *Surgery*, 122, 1147-54; discussion 1154-5.
- Stangl, R., A. Altendorf-Hofmann, R. M. Charnley & J. Scheele (1994) Factors influencing the natural history of colorectal liver metastases. *Lancet*, 343, 1405-10.
- Suzuki, S., T. Sakaguchi, Y. Yokoi, K. Kurachi, K. Okamoto, T. Okumura, Y. Tsuchiya, T. Nakamura, H. Konno, S. Baba & S. Nakamura (2001) Impact of repeat hepatectomy on recurrent colorectal liver metastases. *Surgery*, 129, 421-8.
- Takayama, T., M. Makuuchi, K. Kubota, Y. Harihara, A. M. Hui, K. Sano, M. Ijichi & K. Hasegawa (2001) Randomized comparison of ultrasonic vs clamp transection of the liver. *Arch Surg*, 136, 922-8.
- Tanaka, K., H. Shimada, K. Matsuo, Y. Nagano, I. Endo, H. Sekido & S. Togo (2004) Outcome after simultaneous colorectal and hepatic resection for colorectal cancer with synchronous metastases. *Surgery*, 136, 650-9.
- Taylor, M., J. Forster, B. Langer, B. R. Taylor, P. D. Greig & C. Mahut (1997) A study of prognostic factors for hepatic resection for colorectal metastases. *Am J Surg*, 173, 467-71.

- Terraz, S., C. Constantin, P. E. Majno, L. Spahr, G. Mentha & C. D. Becker (2007) Image-guided multipolar radiofrequency ablation of liver tumours: initial clinical results. *Eur Radiol*, 17, 2253-61.
- Tomlinson, J. S., W. R. Jarnagin, R. P. DeMatteo, Y. Fong, P. Kornprat, M. Gonen, N. Kemeny, M. F. Brennan, L. H. Blumgart & M. D'Angelica (2007) Actual 10-year survival after resection of colorectal liver metastases defines cure. *J Clin Oncol*, 25, 4575-80.
- Tran, C. L., S. Udani, A. Holt, T. Arnell, R. Kumar & M. J. Stamos (2006) Evaluation of safety of increased time interval between chemoradiation and resection for rectal cancer. *Am J Surg*, 192, 873-7.
- Van Cutsem, E., B. Nordlinger, R. Adam, C. H. Kohne, C. Pozzo, G. Poston, M. Ychou & P. Rougier (2006) Towards a pan-European consensus on the treatment of patients with colorectal liver metastases. *Eur J Cancer*, 42, 2212-21.
- Vauthey, J. N., A. Chaoui, K. A. Do, M. M. Bilimoria, M. J. Fenstermacher, C. Charnsangavej, M. Hicks, G. Alsfasser, G. Lauwers, I. F. Hawkins & J. Caridi (2000) Standardized measurement of the future liver remnant prior to extended liver resection: methodology and clinical associations. *Surgery*, 127, 512-9.
- Vauthey, J. N., T. M. Pawlik, D. Ribero, T. T. Wu, D. Zorzi, P. M. Hoff, H. Q. Xiong, C. Eng, G. Y. Lauwers, M. Mino-Kenudson, M. Risio, A. Muratore, L. Capussotti, S. A. Curley & E. K. Abdalla (2006) Chemotherapy regimen predicts steatohepatitis and an increase in 90-day mortality after surgery for hepatic colorectal metastases. *J Clin Oncol*, 24, 2065-72.
- Verhoef, C., A. E. van der Pool, J. J. Nuytens, A. S. Planting, A. M. Eggermont & J. H. de Wilt (2009) The "liver-first approach" for patients with locally advanced rectal cancer and synchronous liver metastases. *Dis Colon Rectum*, 52, 23-30.
- Vetelainen, R., A. van Vliet, D. J. Gouma & T. M. van Gulik (2007) Steatosis as a risk factor in liver surgery. *Ann Surg*, 245, 20-30.
- Vogelsang, H., S. Haas, C. Hierholzer, U. Berger, J. R. Siewert & H. Prauer (2004) Factors influencing survival after resection of pulmonary metastases from colorectal cancer. *Br J Surg*, 91, 1066-71.
- Wagner, J. S., M. A. Adson, J. A. Van Heerden, M. H. Adson & D. M. Ilstrup (1984) The natural history of hepatic metastases from colorectal cancer. A comparison with resective treatment. *Ann Surg*, 199, 502-8.
- Wakai, T., Y. Shirai, J. Sakata, V. A. Valera, P. V. Korita, K. Akazawa, Y. Ajioka & K. Hatakeyama (2008) Appraisal of 1 cm hepatectomy margins for intrahepatic micrometastases in patients with colorectal carcinoma liver metastasis. *Ann Surg Oncol*, 15, 2472-81.
- Wanebo, H. J., C. Semoglou, F. Attiyeh & M. J. Stearns, Jr. (1978) Surgical management of patients with primary operable colorectal cancer and synchronous liver metastases. *Am J Surg*, 135, 81-5.
- Wang, H., A. Seow & H. P. Lee (2004) Trends in cancer incidence among Singapore Malays: a low-risk population. *Ann Acad Med Singapore*, 33, 57-62.
- Weber, J. C., P. Bachellier, E. Oussoultzoglou & D. Jaeck (2003) Simultaneous resection of colorectal primary tumour and synchronous liver metastases. *Br J Surg*, 90, 956-62.
- Wong, V. K., H. Z. Malik, Z. Z. Hamady, A. Al-Mukhtar, D. Gomez, K. R. Prasad, G. J. Toogood & J. P. Lodge (2007) C-reactive protein as a predictor of prognosis following curative resection for colorectal liver metastases. *Br J Cancer*, 96, 222-5.
- Wray, C. J., A. M. Lowy, J. B. Mathews, S. Park, K. A. Choe, D. W. Hanto, L. E. James, D. A. Soldano & S. A. Ahmad (2005) The significance and clinical factors associated with a subcentimeter resection of colorectal liver metastases. *Ann Surg Oncol*, 12, 374-80.
- Yamada, H., H. Katoh, S. Kondo, S. Okushiba & T. Morikawa (2001) Repeat hepatectomy for recurrent hepatic metastases from colorectal cancer. *Hepatogastroenterology*, 48, 828-30.

- Yamamoto, J., K. Sugihara, T. Kosuge, T. Takayama, K. Shimada, S. Yamasaki, M. Sakamoto & S. Hirohashi (1995) Pathologic support for limited hepatectomy in the treatment of liver metastases from colorectal cancer. *Ann Surg*, 221, 74-8.
- Zorzi, D., J. T. Mullen, E. K. Abdalla, T. M. Pawlik, A. Andres, A. Muratore, S. A. Curley, G. Mentha, L. Capussotti & J. N. Vauthey (2006) Comparison between hepatic wedge resection and anatomic resection for colorectal liver metastases. *J Gastrointest Surg*, 10, 86-94.
- Zubiri, A. C., T. Abadía, J. (1994) Estadística Oncológica de la Fundación Científica Española contra el Cáncer. Zaragoza. Departamento Nacional de estadística y epidemiología de la fundación científica de la A.E.C.C.