



Original

Factores pronósticos tras resección hepática de metástasis hepáticas de cáncer colorrectal

Caridad Marín Hernández, Ricardo Robles Campos*, Domingo Pérez Flores, Asunción López Conesa y Pascual Parrilla Paricio

Unidad de Cirugía Hepática y Trasplante Hepático, Departamento de Cirugía, Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca El Palmar, Murcia, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 18 de febrero de 2008

Aceptado el 20 de julio de 2008.

Palabras clave:

Resección hepática
Factores pronósticos
Metástasis hepáticas colorrectales
Antígeno carcinoembrionario

RESUMEN

Introducción: numerosos estudios han analizado los factores de mal pronóstico preoperatorios en pacientes sometidos a resección hepática por metástasis hepáticas de cáncer colorrectal (MHCCR) con el fin de seleccionar a los pacientes para tratamiento quirúrgico. Sin embargo, los factores intraoperatorios y postoperatorios han sido poco analizados. El objetivo de este estudio es determinar los factores preoperatorios, intraoperatorios y postoperatorios en una serie de 210 pacientes intervenidos por MHCCR, con especial énfasis en los factores postoperatorios, que podrían informar acerca de la agresividad del tumor y de la eficacia curativa de la cirugía realizada.

Pacientes y método: realizamos un estudio prospectivo en 210 pacientes intervenidos de MHCCR entre septiembre de 1996 y diciembre de 2006, en el que analizamos factores de supervivencia preoperatorios, intraoperatorios y postoperatorios. El seguimiento fue de 55 ± 3 (intervalo, 12-124) meses.

Resultados: la mortalidad postoperatoria fue del 1,4% y la morbilidad, del 22%. Las supervivencias actuariales frente a intervalos libres de enfermedad a 1, 3 y 5 años fueron del 89,9 frente al 63%, el 66,9 frente al 32% y el 53,8 frente al 23%, respectivamente. Entre los factores preoperatorios analizados, la edad > 65 años y el tamaño de la metástasis > 5 cm fueron factores de mal pronóstico independientes, mientras que dos factores significativos de mal pronóstico fueron obtenidos del análisis postoperatorio: microsateletosis y cifras postoperatorias de CEA > 5 ng/ml (a 1 y 3 meses).

Conclusiones: en pacientes con MHCCR es necesario tener en cuenta los factores postoperatorios que pueden informarnos acerca de la agresividad del tumor y de la eficacia de la cirugía.

© 2008 AEC. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Prognostic factors after resection of colorectal cancer liver metastases

A B S T R A C T

Keywords:

Liver resection
Prognostic factors

Introduction: There are many studies that analyse preoperative factors with a poor prognosis in patients undergoing surgery for colorectal carcinoma liver metastases, in order to avoid unnecessary surgery. However, there are few studies that evaluate the intra- and postoperative prognostic factors. The aim of this study is to analyse pre-, intra- and

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: rirocam@um.es (R. Robles Campos).

Liver colorectal metastases.
Carcinoembryonic antigen

postoperative prognostic factors in a series of 210 patients undergoing surgery for colorectal carcinoma liver metastases, with special emphasis on the postoperative factors that can give us information on the aggressiveness of the tumour and the curative effectiveness of the surgery.

Patients and method: Between September 1996 and December 2006, 210 patients undergoing surgery for colorectal carcinoma liver metastases in whom we analysed pre-, intra- and postoperative factors of survival. Mean follow-up was 55±3 months (range: 12-124 months).

Results: The postoperative mortality rate was 1.4% and the morbidity rate was 22%. Actuarial and disease-free survival at 1-, 3- and 5-years was 89.9% vs 63%, 66.9% vs 32%, and 53.8% vs 23%, respectively. Among the preoperative factors analysed, the age >65 years and LM size >5 cm were independent predictors of poor overall survival, whereas the other two significant factors were obtained from those analysed postoperatively: presence of microsatellitosis and postoperative CEA levels (at 1 and 3 months).

Conclusions: In patients with colorectal carcinoma liver metastases we must take into account certain postoperative factors that can give us information on the aggressiveness of the tumour and the effectiveness of the surgery.

© 2008 AEC. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

El tratamiento con intención curativa en los pacientes con MHCCR es la resección hepática (RH) siempre que se pueda conseguir la resección R0 con baja morbilidad¹⁻³. Numerosos estudios⁴⁻¹¹ han analizado los clásicos factores preoperatorios pronósticos de supervivencia, con el fin de seleccionar a los pacientes en quienes se podría evitar una cirugía innecesaria: factores relacionados con el paciente, con el tumor primario y con las metástasis hepáticas (MH). Sin embargo, algunos autores no contraindican la cirugía en estos pacientes con criterios de mal pronóstico siempre que se pueda conseguir un resección R0, ya que existen factores pronósticos que sólo se obtienen tras la resección de las MH (histológicos, morbilidad, antígeno carcinoembrionario [CEA] postoperatorio y quimioterapia [QMT] adyuvante).

Mientras que el CEA preoperatorio es considerado un factor de mal pronóstico (CEA > 10¹¹, > 30⁵, > 50⁷, > 200⁴ ng/ml), pocos estudios²⁻¹⁰ han analizado el CEA a 1 y 3 meses tras la intervención como una medida de la eficacia de la cirugía, lo cual puede tener implicaciones relevantes en tratamientos posteriores.

El objetivo de este estudio es analizar, en 210 pacientes sometidos a RH por MHCCR, los factores preoperatorios e intraoperatorios y los obtenidos tras la RH, tales como los factores histológicos, la morbilidad postoperatoria, la concentración de CEA a 1 y 3 meses tras la intervención y la QMT adyuvante.

Pacientes y método

Entre septiembre de 1996 y diciembre de 2006, hemos intervenido a 210 pacientes diagnosticados de MHCCR, en los que se realizaron 273 RH. La media ± desviación estándar (intervalo) de edad fue 61 ± 12 (23-84) años, con mayoría de varones (n = 140). La media de seguimiento fue 55 ± 3 (12-124) meses.

En ese periodo se evaluó en nuestra unidad a 270 pacientes con MHCCR, de los que se consideró resecables al inicio a

176 (65,1%) pacientes. De éstos, se realizó la RH a 162 pacientes (el 92% de resecabilidad), y los 14 restantes pasaron a QMT paliativa por enfermedad hepática irresecable (n = 9) o enfermedad diseminada (n = 5). De los 94 pacientes irresecables al inicio, se consiguió el rescate en 48 (51%) casos, 25 con QMT, 8 con técnicas de oclusión portal (TOP) y 15 con TOP y QMT. En 23 pacientes fue necesario realizar TOP debido al volumen hepático residual (VHR) insuficiente (embolización portal preoperatoria [EPP] en 7 casos y resección en dos tiempos en los 16 restantes).

En el caso de RH de 4 o más segmentos, realizamos una tomografía computarizada (TC) helicoidal con cálculo del VHR, y se consideró VHR insuficiente cuando fue < 25% en hígados sanos y < 35% en hígados patológicos (diabéticos o esteatosis por QMT previa)¹².

De los 210 pacientes intervenidos, 99 (47,8%) presentaron MH sincrónicas. En 41 (19,5%), en el momento de la RH había enfermedad extrahepática que se pudo reseccionar de forma R0: 3 casos con recidiva del CCR; 8 casos de metástasis pulmonares; 8 casos con afección ganglionar hilar (N1) en los que se practicó linfadenectomía; 20 casos en los que realizamos resección de implantes peritoneales localizados (en 2 casos con resección intestinal asociada) y/o de diafragma, 1 caso con metástasis pulmonares e implantes peritoneales, y 1 caso con afección ganglionar hilar (N1) e implantes peritoneales. En todos los casos los implantes peritoneales fueron localizados, sin ascitis o carcinomatosis peritoneal.

Técnica quirúrgica

En todos los casos, tras la exploración de la cavidad abdominal procedimos a palpación y ecografía intraoperatoria del hígado. Durante la sección del parénquima, mantuvimos una presión venosa central < 4 mmHg asociando una perfusión de nitroglicerina a 1 µg/kg/min. En las RH con abordaje por laparotomía, se realizó la sección parenquimatosal con cavitron Cusa Excel y bisturí de argón. En las RH por abordaje laparoscópico, se utilizó el Ligasure Atlas, el bisturí armónico y las endoguías vasculares^{13,14}. Se realizó la maniobra de Pringle en 63 pacientes en una media de 10 ± 2 (5-22) min.

Tabla 1. Análisis univariable. Factores pronósticos preoperatorios. Factores dependientes del paciente y del tumor primario (n = 207)

	Casos, n (%)	Supervivencia 1 año, %	Supervivencia 3 años, %	Supervivencia 5 años, %	Supervivencia (meses), mediana	Log-rank	p
Factores dependientes del paciente							
Edad							
≤ 65 años	121 (58,5)	90,9	71,9	60,6	74,7 ± 5,7	3,98	0,05
> 65 años	86 (41,5)	88,1	55,1	39,6	60,7 ± 8,1		
Sexo							
Varón	137 (66,2)	89,1	64,6	53,1	70 ± 5,7	0,67	NS
Mujer	70 (33,8)	91,3	71,1	44,6	69 ± 7,5		
Morbilidad preoperatoria							
Sí	89 (42,9)	86,5	66,7	59	66,7 ± 7,2	0,99	NS
No	118 (57,1)	92,2	67	51	69 ± 5,6		
Factores dependientes del tumor primario							
Localización							
Colon	116 (56)	87,8	63,2	49,5	67,1 ± 7	1,05	NS
Recto	91 (44)	91,4	69,6	57	70,3 ± 6		
T CCR							
T1-T2	28 (13,5)	85,7	61,1	55	77 ± 11,5	0,01	NS
T3-T4	179 (86,5)	90,4	67,8	53,3	66,4 ± 4,9		
Afección ganglionar							
N0	75 (36,2)	90,7	67,2	59,1	71 ± 6,9	0,13	NS
N1-N2	132 (63,8)	89,3	66,7	50,5	64 ± 5		
Diferenciación							
Buena	22 (10,6)	81	75,9	63,2	82,9 ± 12	0,99	NS
Moderada	175 (84,5)	90,9	65,6	52,4	69,3 ± 5,3		
Pobre	10 (4,9)	90	70	42	58,4 ± 12		

CCR: cáncer colorrectal; T: clasificación TNM.

Se realizaron 273 RH: en 153 pacientes, 1 RH; en 41 pacientes con recidiva intrahepática, 88 RH (en 36, 2 RH; en 4, 3 RH y en 1, 4 RH), y las 32 RH restantes fueron resecciones en dos tiempos en 16 pacientes. En 28 pacientes se realizó la RH por laparoscopia; 126 fueron RH mayores y 147, RH menores. En 19 casos se agregó radiofrecuencia intraoperatoria para completar la resección R0.

La media de tiempo quirúrgico fue 194 ± 88 min. Se transfundió a 50 (23%) de los 210 pacientes. En el 21% de las 273 resecciones fue necesario transfundir, con una media de 832 ± 539 (300-3.600) ml. En ningún caso de resecciones mayores con control vascular hemihepático se empleó oclusión vascular del hígado residual, con el fin de minimizar el riesgo de insuficiencia hepática postoperatoria.

Seguimiento

El mismo equipo quirúrgico realizó el seguimiento de todos los pacientes al mes, a los 3 meses y a partir del primer año cada 6 meses, con un protocolo prospectivo. No se perdió a ningún paciente para el seguimiento. Se determinaron, en todos los casos, las concentraciones de CEA preoperatorias el día previo a la cirugía, así como las postoperatorias al mes y a los 3 meses de la intervención. Los pacientes fueron remitidos al mes de la cirugía a las unidades de oncología para posterior tratamiento con QMT adyuvante.

Método estadístico

Las variables pronósticas analizadas se presentan en las tablas 1-5.

Los datos fueron procesados con el programa estadístico SPSS 11.5 para Windows. Se calcularon las tasas de supervivencia mediante el método de estimación de Kaplan-Meier y las curvas de supervivencia se compararon con el *log-rank test* o con el test de Breslow. Los datos de supervivencia de cada grupo se resumen mediante sus tasas de supervivencia a 1, 3 y 5 años con sus intervalos de confianza (IC) del 95%. Los posibles factores pronósticos de supervivencia se analizaron excluyendo a los pacientes que fallecieron en el postoperatorio inmediato y se evaluaron con el modelo de regresión por riesgo proporcional de Cox. Presentamos los resultados de los factores pronósticos de supervivencia, estadísticamente significativos seleccionados con la razón de riesgo de cada categoría (*odds ratio*) y su IC del 95% (se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$).

Resultados

Tres pacientes fallecieron en el postoperatorio inmediato (1,4%): 2 de ellos debido a neumonía (*Morganella morganii* y *Pseudomonas aeruginosa* respectivamente) y 1 debido a insu-

Tabla 2. Análisis univariable. Factores pronósticos preoperatorios. Factores dependientes de las metástasis hepáticas, marcadores tumorales y enfermedad extrahepática (n = 207)

	Casos, n (%)	Supervivencia 1 año, %	Supervivencia 3 años, %	Supervivencia 5 años, %	Supervivencia (meses), mediana	Log-rank	p
Factores dependientes de las metástasis							
Presentación							
Metacrónicas	108 (52,2)	87,9	63,2	48,3	60,9 ± 5,5	0,69	NS
Sincrónicas	99 (47,8)	91,6	70	58	72 ± 6,1		
TPMMH (n = 108)							
6-12 meses	39 (18,8)	92	70,6	65,2	73 ± 9,3	0,03	NS
12-24 meses	39 (18,8)	94,7	74	63	73,8 ± 8,4		
> 24 meses	30 (14,4)	86,7	58	44	61,8 ± 10,5		
Distribución							
Unilobular	134 (64,7)	88,7	64,8	51,9	72 ± 5,5	0,66	NS
Bilobular	73 (35,3)	91,8	70,9	49,6	62 ± 6,2		
Tamaño							
< 5 cm	127 (61,4)	91,3	74,1	61	79 ± 5,9	8,4	0,004
≥ 5 cm	80 (38,6)	87,5	55,7	41,5	56 ± 6,5		
Número							
< 3	140 (67,6)	89,4	68	54	70 ± 5	0,706	NS
≥ 3	67 (32,4)	91,7	62	53,4	54 ± 6,3		
Marcadores tumorales							
CEA preoperatorio							
≤ 5 ng/ml	43 (20,8)	95,3	77,8	65,6	68,5 ± 8,9	1,73	NS
> 5 ng/ml	164 (79,2)	88,3	64	50,9	67,7 ± 5,1		
CEA preoperatorio							
< 20 ng/ml	123 (59,4)	91,1	62,6	51,4	69,2 ± 6,4	0,09	NS
≥ 20 ng/ml	84 (40,6)	88	73,6	57,9	69,8 ± 6,7		
Enfermedad extrahepática*							
Sí	41 (19,8)	88,9	59,7	54,8	57,7 ± 7,6	0,73	NS
No	166 (80,2)	92,9	68,5	53,4	72,9 ± 5,2		

TPMMH: tiempo medio de presentación de las metástasis.

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

ciencia cardíaca. La morbilidad fue del 22% (46 pacientes). La supervivencia a 1, 3 y 5 años fue del 89,9, el 66,9 y el 53,8% respectivamente. La supervivencia libre de enfermedad a 1, 3 y 5 años fue del 63, el 32 y el 23%, respectivamente (fig. 1). La media de estancia fue $9,8 \pm 7$ (3-72) días.

Factores pronósticos de supervivencia (n = 207)

Análisis univariable: fueron factores de mal pronóstico preoperatorios estadísticamente significativos la edad > 65 años ($p = 0,05$) (tabla 1) y el tamaño de la metástasis > 5 cm ($p = 0,004$) (tabla 2). No hubo factores intraoperatorios de mal pronóstico (tabla 3). Fueron factores postoperatorios de mal pronóstico los microsatélites de la lesión principal ($p = 0,003$), la invasión vascular venosa microscópica por la metástasis ($p = 0,05$) (tabla 4) y valores de CEA elevados al mes y a los 3 meses de la intervención ($p = 0,0001$ y $p = 0,0001$) (tabla 4). No fueron factores de mal pronóstico: el sexo, la localización del CCR, el grado de infiltración parietal del CCR, el grado de diferenciación celular del CCR, la afección ganglionar en el tumor primario (N1-N2), la presentación sincrónica de las metástasis, el tiempo medio de aparición de las metástasis, la localización unilobular o bilobular, la presencia de más de tres metástasis, las cifras preoperatorias de CEA elevadas, la presencia de

enfermedad extrahepática, el margen de resección invadido, el grado de diferenciación celular de las metástasis, el tipo de resección (mayor o menor), la realización de nuevas resecciones, la transfusión intraoperatoria, el tiempo quirúrgico, la presencia de morbilidad y haberse aplicado o no QMT adyuvante.

Análisis multivariable: entre los factores preoperatorios analizados, la edad > 65 años y el tamaño de la MH > 5 cm fueron factores de mal pronóstico independientes ($p = 0,043$ y $p = 0,019$, respectivamente), mientras que los otros factores estadísticamente significativos se obtuvieron de los analizados en el postoperatorio: las microsatelitos ($p = 0,038$) y las cifras de CEA elevadas a 1 y 3 meses ($p < 0,001$ y $p < 0,001$, respectivamente) (tabla 5).

Discusión

Numerosos autores¹⁵⁻³² han comunicado una serie de factores preoperatorios de mal pronóstico con el fin de seleccionar a los pacientes para cirugía. Con estos factores de mal pronóstico elaboran una serie de escalas y contraindican la cirugía en aquellos cuya suma de factores de mal pronóstico obtiene una supervivencia nula a 5 años; la más empleada es

Tabla 3. Análisis univariable. Factores intraoperatorios (n = 207)

	Casos, n (%)	Supervivencia 1 año, %	Supervivencia 3 años, %	Supervivencia 5 años, %	Supervivencia (meses), mediana	Log-rank	p
Tipo de resección							
Mayor	105 (50,7)	90,5	65	51,9	67,3 ± 6	0,50	NS
Menor	102 (49,3)	89	69	56	67,7 ± 5,9		
Nueva resección							
Sí	41 (19,8)	86	67	58	56 ± 5,3	0,01	NS
No	166 (80,2)	91	67	52,9	69 ± 5,1		
Transfusión							
Sí	50 (24,2)	88	60	57	71 ± 7,8	0,16	NS
No	157 (75,8)	90	69	50	61 ± 4,5		
Tiempo quirúrgico							
< 180 min	78 (37,6)	88,5	63,8	51,1	68,6 ± 8,7	0,045	NS
≥ 180 min	129 (62,4)	90,6	69	55,4	68,3 ± 5,6		

Tabla 4. Análisis univariable. Factores pronósticos postoperatorios. Factores histológicos, morbilidad, marcadores tumorales y quimioterapia (n = 207)

	Casos, n (%)	Supervivencia 1 año, %	Supervivencia 3 años, %	Supervivencia 5 años, %	Supervivencia (meses), mediana	Log-rank	p
Factores histológicos							
Microsatelitosis							
Sí	32 (15,5)	81,3	47	33,6	35,3 ± 4,5	9,13	0,003
No	175 (84,5)	91,4	70,7	58	73,8 ± 5		
Margen							
≥ 1 cm	98 (47,3)	88,2	68,6	61,3	71 ± 6,9	0,60	NS
2-9 mm	68 (32,9)	90,7	67,7	53,2	68 ± 6,2		
Invadido	41 (19,8)	90,2	61,3	42,9	51 ± 6,5		
Invasión vascular							
Sí	29 (14)	86,2	53,6	38,3	40 ± 5,1	3,89	0,05
No	178 (86)	90,4	69,2	56,3	73 ± 5,1		
Grado diferenciación						2,12	NS
Buena	20 (9,7)	95	68,6	63,3	77 ± 1		
Moderada	183 (88,4)	89	66,6	51,2	65 ± 5,2		
Pobre	4 (1,9)	75	75	75	58 ± 17		
Morbilidad							
Sí	46 (22,2)	75	52	32	41 ± 16	2,46	NS
No	161 (77,8)	92	61	54	94 ± 10		
Marcadores tumorales							
CEA postoperatorio a 1 mes						18,04	0,001
≤ 5 ng/ml	155 (74,9)	92,9	73	60,2	78 ± 5,5		
> 5 ng/ml	52 (25,1)	80,8	43,6	32,7	40 ± 5,9		
CEA postoperatorio a 3 meses						21,22	0,001
≤ 5 ng/ml	129 (62,3)	96,1	76,2	66,3	81,9 ± 5,9		
> 5 ng/ml	78 (37,7)	79,5	48,6	32,9	45,5 ± 5,9		
Quimioterapia							
Sí	181 (87,4)	90,1	67,7	54,4	63 ± 4	0,02	NS
No	26 (12,6)	88	61,8	50,6	77 ± 12		

CEA: antígeno carcinoembrionario.

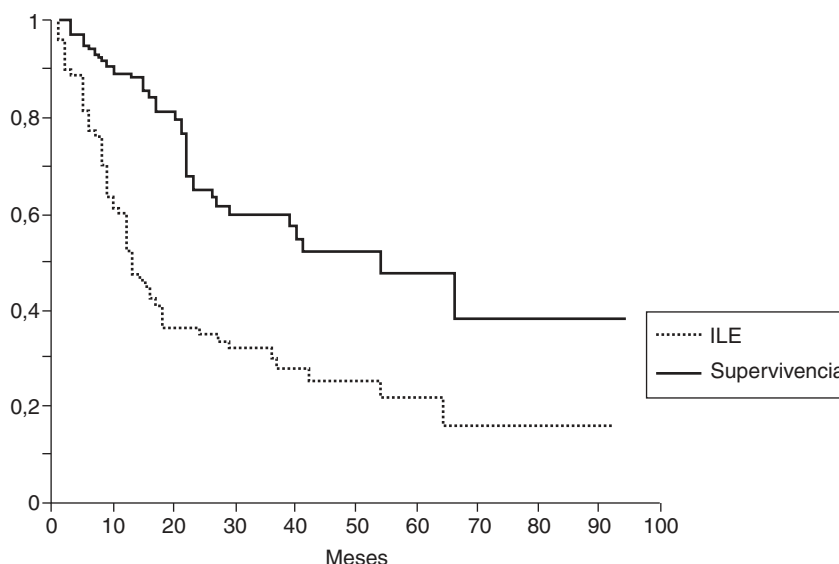
la clasificación de Fong et al⁴ (realizada sobre 1.001 pacientes intervenidos de MHCCR). Los pacientes con mal pronóstico serían tributarios de tratamiento con QMT, sobre todo si además, como consideran Adam et al³², la enfermedad está en progresión. Sin embargo, en la literatura hay muchas discrepancias respecto a los factores significativos obtenidos y es difícil contraindicar la cirugía en los casos en que se pueda conseguir una resección R0. En nuestra serie, la edad > 65

años fue un factor de mal pronóstico estadísticamente significativo, como ocurre en otras series^{4,5,16}, aunque ello no supone una contraindicación formal para nosotros ni para otros autores. El tamaño de la metástasis principal > 4 cm⁴, > 5 cm^{4,5,17}, > 8 cm⁶ o > 10 cm²⁰ ha sido considerado como factor de mal pronóstico. Los resultados obtenidos en nuestra serie son similares a los de autores que describen un peor pronóstico cuando la lesión es > 5 cm. Otros autores^{7,8} no

Tabla 5. Análisis multivariable (modelo de regresión de Cox). Factores de mal pronóstico

Factores pronósticos	Valor	OR	IC del 95%	p
Edad	≥ 65 años	1,6	1,014-2,526	0,043
Tamaño de la MH	≥ 5 cm	1,694	1,090-2,631	0,019
Microsatelitosis	Sí	1,794	1,030-3,124	0,038
CEA postoperatorio (1 mes)	> 5	2,341	1,471-3,727	0,001
CEA postoperatorio (3 meses)	> 5	3,104	1,562-4,302	0,001

CEA: antígeno carcinoembrionario; MH: metástasis hepática.

**Fig. 1 – Supervivencia e intervalo libre de enfermedad en nuestra serie.**

encontraron diferencias significativas en el tamaño tumoral menor o mayor de 5 cm.

Otros factores preoperatorios analizados no han sido estadísticamente significativos en nuestra serie. Así, la presencia de ganglios positivos en el tumor primario colorrectal, factor de mal pronóstico para algunos autores^{4,5,15}, no se repite en otras series^{7,8,16,17}. También los CCR que invaden la serosa (T3-T4) podrían tener un peor pronóstico^{6,17,18}, aunque otros autores^{19,20} no encuentran tales resultados. Un intervalo corto entre la cirugía del tumor primario y la aparición de las MH, sincrónicas^{1,2,6,7,19}, de menos de 12 meses^{2,5,7,17}, de menos de 24 meses⁶ o menos de 30 meses¹ se considera factor de mal pronóstico. El número de MH > 1 fue factor de mal pronóstico⁴; otros¹⁰ consideran de mal pronóstico un número > 3 y, recientemente, > 8 MH¹⁶. La localización bilobular es considerada de mal pronóstico por algunos autores^{1,4,5,9}, pero no es significativa en otras series^{7,15,18,21}. La enfermedad extrahepática reseccable detectada preoperatoriamente, que en la serie de Fong et al⁴ contraindicaba per se la cirugía, para nosotros y otros autores no contraindica la cirugía siempre que toda la enfermedad pueda ser R0 una vez reseccada^{22,23}. Este mismo criterio se sigue con la resección de las recidivas hepáticas²⁴, ya que los pacientes con 2 y 3 RH presentan una supervivencia similar a la primera RH.

También hay una serie de factores intraoperatorios (técnica quirúrgica realizada y la transfusión) que pueden influir en la supervivencia⁸ pero no han tenido significación estadística en nuestra serie ni para otros autores^{1,7,20}. Nosotros, de acuerdo con la mayoría de los autores²⁵⁻²⁷, consideramos que las lesiones no palpables, profundas o próximas a los grandes vasos deberían ser tratadas con mayor radicalidad mediante resección segmentaria o hepatectomía reglada y, en el caso de lesiones superficiales múltiples o cuando haya dudas de la reserva hepática, son aconsejables las resecciones limitadas primando el margen sobre la técnica elegida.

La QMT adyuvante no ha sido un factor pronóstico de supervivencia para nosotros ni en otras series^{5,6,15,17}. En cambio, Figueras et al³¹ obtuvieron que la QMT adyuvante es un factor de buen pronóstico de supervivencia (con un régimen de QMT basado en 5-fluorouracilo y ácido folínico, en un estudio no aleatorizado) Con la QMT neoadyuvante actual podemos conseguir una subestadificación de la enfermedad hepática³² y hacer reseccables a un 10-20% de pacientes que inicialmente eran irreseccables, con una supervivencia de un 22-40% a 5 años. Algunos autores proponen un tratamiento secuencial invertido en este tipo de pacientes^{33,34}. Ante la falta de estudios prospectivos y aleatorizados y siempre que las metástasis sean reseccables e independientemente del

número de lesiones, nuestro criterio es extirpar toda la enfermedad macroscópica para continuar con QMT adyuvante, dado que se desconoce cuáles son los enfermos que responderán a este tratamiento (hay un 30-50% de no respondedores a QMT actual).

Por otra parte, algunos factores obtenidos en el postoperatorio nos pueden orientar hacia el pronóstico y la eficacia de la cirugía realizada. Estos factores son el estudio histológico de la pieza de resección (invasión vascular microscópica, microsatelitosis y margen de resección) y la determinación postoperatoria precoz de la concentración postoperatoria de CEA. Así, el margen de resección < 1 cm se ha relacionado con un mayor número de recidivas locales y con menos supervivencia^{4,8,15,28}, aunque en nuestra serie no ha tenido significación estadística en la supervivencia. Este aspecto está en controversia^{29,30}, y en la actualidad algunos autores²⁹ relacionan la recidiva con la distancia al margen de resección: el 13% de recidiva cuando el borde fue < 2 mm, el 2,8% con 2-4 mm y 0 cuando fue > 5 mm³⁰. La invasión venosa microscópica fue un factor de mal pronóstico de supervivencia para Shirabe et al²⁷: las lesiones > 4 cm fueron las que con más frecuencia presentaron estas alteraciones. En nuestra serie, 29 casos presentaron invasión vascular, y fue un factor de mal pronóstico en el estudio univariable. La presencia de microsatélites se ha relacionado con las recurrencias en la línea de corte, muy frecuentes cuando el borde de resección es < 5 mm. En nuestra serie, 32 pacientes presentaron microsatélites y tuvieron una supervivencia significativamente menor que la de aquellos que no la presentaron (el 33,6 frente al 58% respectivamente), lo que fue un factor significativo en los análisis univariable y multivariable.

La concentración de CEA preoperatoria > 5, > 50, > 100 o > 200 ng/ml fue un factor de mal pronóstico en numerosas series^{1-5,7,35}. En la nuestra, no hubo diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia entre los pacientes con CEA elevado (n = 164) y CEA normal (n = 43). Algunos autores³⁶⁻³⁸ determinan el CEA en el postoperatorio inmediato para valorar la eficacia del tratamiento quirúrgico y lo relacionan con la recidiva y la supervivencia. Ueno et al³⁶, en un estudio retrospectivo sobre 68 pacientes intervenidos de MHCCR, analizaron el CEA postoperatorio a 1 y 3 meses de la cirugía y hallaron que las cifras postoperatorias de CEA elevadas se relacionaron con una mayor recidiva de la enfermedad. Hohenberger et al³⁷ analizaron el CEA preoperatorio y el postoperatorio en 166 pacientes intervenidos de MHCCR; las cifras preoperatorias no fueron estadísticamente significativas, mientras que las postoperatorias elevadas fueron el factor predictivo negativo de mayor influencia en cuanto a la supervivencia. Gervaz et al³⁸ analizan los valores postoperatorios de CEA y los márgenes de resección en una serie corta de 49 pacientes con resección de MHCCR, y determinaron que los valores elevados eran un factor de mal pronóstico y que los márgenes de resección no influyeron incluso cuando estaban invadidos. En nuestra serie, la supervivencia a 5 años en pacientes con CEA preoperatorio elevado que normalizaron sus cifras al mes postoperatorio fue significativamente mayor (60,2%) que la de los pacientes que mantuvieron cifras de CEA elevadas (32,7%) a 1 y 3 meses. En estos casos, la búsqueda de enfermedad residual (lesiones < 1 cm que podrían pasar inad-

vertidas), la posibilidad de reintervenciones o de una QMT más agresiva son factores que se debe tener presentes en el seguimiento.

En conclusión, en la literatura no hay evidencias que nos permitan rechazar a los pacientes con MHCCR para cirugía basándonos en los factores preoperatorios de mal pronóstico, siempre y cuando podamos reseccionar toda la enfermedad de forma R0, ya que en nuestra serie los factores de mal pronóstico más relevantes se obtienen tras la cirugía.

B I B L I O G R A F Í A

1. Cady B, Stone MD. The role of surgical resection of liver metastases in colorectal carcinoma. *Semin Oncol.* 1991;8: 399-06.
2. Choti M, Sitzman J, Tiburi M, Marcelo F, Rangsin R, Schulick R, et al. Trends in long-term survival following liver resection for hepatic colorectal metastases. *Ann Surg.* 2002;235:759-66.
3. Andújar RL, Orón EM, Herráiz AM, Cano CR, Rodríguez FS, Ibars EP, et al. Reflexiones sobre 250 intervenciones por metástasis hepáticas de cáncer colorrectal. *Cir Esp.* 2007;81:269-75.
4. Fong Y, Fortner J, Sun RE, Brennan MF, Blumgart EH. Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases. *Ann Surg.* 1999;230:309-18.
5. Nordlinger B, Guiguet M, Vaillant JC, Balladur P, Boudjema K, Bachellier P, et al. Surgical resection of colorectal carcinoma metastases to the liver: a prognostic scoring system to improve case selection, based on 1568 patients. *Cancer.* 1996;77:1254-62.
6. Iwatsuki S, Dvorchik I, Madariaga JR, Marsh JW, Dodson F, Bonham AC, et al. Hepatic resection for metastatic colorectal adenocarcinoma: a proposal of a prognostic scoring system. *J Am Coll Surg.* 1999;189:291-9.
7. Minagawa M, Makuuchi M, Torzilli G, Takayama T, Kawasaki S, Kosuge T, et al. Extension of the frontiers of surgical indications in the treatment of liver metastases from colorectal cancer: long-term results. *Ann Surg.* 2000;231: 487-99.
8. Gayowski TJ, Iwatsuki S, Madariaga JR, Selby R, Todo S, Irish W, et al. Experience in hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of clinical and pathologic risk factors. *Surgery.* 1994;116:703-10.
9. Taylor M, Foster J, Langer B, Taylor BR, Greig PD, Mahut C. A study of prognostic factors for hepatic resection for colorectal metastases. *Am J Surg.* 1997;173:467-71.
10. Shirabe K, Takenaka K, Gion T, Fujiwara Y, Shimada M, Yanaga K, et al. Analysis of prognostic risk factors in hepatic resection for metastatic colorectal carcinoma with special reference to the surgical margin. *Br J Surg.* 1997;84:1077-80.
11. Sasaki A, Kai S, Endo Y, Iwaki K, Uchida H, Tominaga M, et al. Prognostic value of preoperative peripheral blood monocyte count in patients with colorectal liver metastases after liver resection. *J Gastrointest Surg.* 2007;11:596-602.
12. Morales MD, Robles R, Marín C, Capel A, Vázquez V, Reus M, et al. Cálculo del volumen hepático mediante TC espiral: utilidad en la planificación de la resección hepática mayor en pacientes no cirróticos. *Cir Esp.* 2004;76:152-8.
13. Robles R, Marín C, Abellán B, López A, Pastor P, Parrilla P. A new approach to hand-assisted laparoscopic liver surgery. *Surg Endosc.* 2008; doi: 10.1007/s00464-008-9770-x.
14. Robles R, Marín C, Abellán B, López A, Ramirez P, Parrilla P. Hepatectomía izquierda y derecha realizadas mediante

- abordaje laparoscópico asistido con la mano. Descripción de una técnica original. *Cir Esp.* 2006;80:326-30.
15. Laurent C, Sa Cunha A, Rullier E, Smith D, Saric J. Impact of microscopic hepatic lymph node involvement on survival after resection of colorectal liver metastases. *J Am Coll Surg.* 2004;198:884-91.
 16. Halazun KJ, Aldoori A, Malick HZ, Al-Mukhtar A, Prasad KR, Togood GJ, et al. Elevated preoperative neutrophil to lymphocyteratio predicts survival following hepatic resection for colorectal liver metastases. *Eur J Surg Oncol.* 2007; 34:55-60.
 17. Jaeck D, Nakano H, Bachellier P, Inoue K, Weber JC, Oussoultzoglou E, et al. Significance of hepatic pedicle lymph node involvement in patients with colorectal liver metastases: a prospective study. *Ann Surg Oncol.* 2002;9:430-8.
 18. Wanebo H, Chu Q, Vezeredis M, Soderberg C. Patient selection for hepatic resection of colorectal metastases. *Arch Surg.* 1996;13:322-9.
 19. Chafai N, Chan CLH, Bokey EL, Dent OF, Sinclair G, Chapuis PH. What factors influence survival in patients with unresected synchronous liver metastases after resection of colorectal cancer? *Colorectal Dis.* 2005;7:176-81.
 20. Adam R, Delvart V, Pascal G, Valeanu A, Castaing D, Azoulay D, et al. Rescue surgery for unresectable colorectal cancer liver metastases downstaged by chemotherapy: a model to predict long-term survival. *Ann Surg.* 2004;240:644-58.
 21. Yoshiyuki N, Mitsuo N, Sahio K, Hiromichi K, Michiyoshi H, Yukio A, et al. Clinical predictors of recurrence site after hepatectomy for metastatic colorectal cancer. *Hepato-Gastroenterology.* 2001;48:1680-4.
 22. Elias D, Sideris L, Pocard M, Oullet JF, Boige V, Lasser P, et al. Results of R0 resection for colorectal liver metastases associated with extrahepatic disease. *Ann Surg.* 2004;11:274-80.
 23. Ueno H, Mochizuki H, Hashiguchi Y, Hatsuse K, Fujimoto H, Hase K. Predictors of extrahepatic recurrence after resection of colorectal liver metastases. *Br J Surg.* 2004;91:327-33.
 24. Adam R, Pascal G, Azoulay D, Tanaka K, Castaing D, Bismuth H. Liver resection for colorectal metastases: the third hepatectomy. *Ann Surg.* 2003;238:871-84.
 25. Scheele J, Stang R, Altendorf-Hofman A, Paul M. Resection of colorectal liver metastases. *World J Surg.* 1995;19:59-71.
 26. Hughes KS, Rosenstein RB, Songhorabodi S, Adson MA, Ilstrup DM, Fortner JG, et al. Resection of the liver for colorectal carcinoma metastases. A multi-institutional study of long-term survival. *Colorectal Dis.* 1988;31:1-4.
 27. Shirabe K, Takenaka K, Gion T, Fujiwara Y, Shimada M, Yanaga K, et al. Analysis of prognostic risk factors in hepatic resection for metastatic colorectal carcinoma with special reference to the surgical margin. *Br J Surg.* 1997;84:1077-80.
 28. Cady B, Jenkins R, Steele G, Lewis W, Stone M, McDermott W, et al. Surgical margin in hepatic resection for colorectal metastases: a critical and improvable determinant of outcome. *Ann Surg.* 1998;227:566-71.
 29. Kokudo N, Miki Y, Sugai S, Yanagisawa A, Kato Y, Sakamoto Y, et al. Genetic and histological assessment of surgical margins in resected liver metastases from colorectal carcinoma: minimum surgical margins for successful resection. *Arch Surg.* 2002;137:833-40.
 30. Yamamoto J, Sugihara K, Kosuge T, Takayama T, Shimada K, Yamasaki S, et al. Pathologic support for limited hepatectomy in the treatment of liver metastases from colorectal cancer. *Ann Surg.* 1995;221:74-8.
 31. Figueras J, Torras J, Martí-Rague J, Valls C, Ramos E, Navarro M, et al. Resección quirúrgica de las metástasis hepáticas de carcinoma colorrectal. Tratamiento de las recidivas. *Cir Esp.* 2004;76:292-9.
 32. Adam R, Pascal G, Castaing D, Azoulay D, Delvart V, Paule B, et al. Tumour progression while on chemotherapy: a contraindication to the liver resection for multiple colorectal metastases? *Ann Surg.* 2004;240:1052-64.
 33. Mentha G, Majno PE, Andres A, Rubbia-Brandt L, Morel P, Roth AD. Neoadjuvant chemotherapy and resection of advanced synchronous liver metastases before treatment of the colorectal primary. *Br J Surg.* 2006;93:872-8.
 34. Marín-Hargreaves G, Artigas V, González JA, Martínez C, Marcuello E, Trías-Folch M. Cirugía secuencial inversa después de quimioterapia neoadyuvante por metástasis hepáticas sincrónicas de cáncer colorrectal. *Cir Esp.* 2007;82:235-7.
 35. Wanebo HJ, Rao B, Pinsky CM, Hoffman RG, Stearns M, Schwartz MK, et al. The use of preoperative carcinoembryonic antigen level as a prognostic indicator to complement pathological staging. *N Engl J Med.* 1978;299:448-51.
 36. Ueno H, Mochizuki H, Hatsuse K, Hase K, Yamamoto T. Indicators for treatment strategies of colorectal liver metastases. *Ann Surg.* 2000;231:59-66.
 37. Hohenberger P, Schlag PM, Gerneth T, Herfarth C. Pre and postoperative carcinoembryonic antigen determinations in hepatic resection for colorectal metastases. Predictive value and implications for adjuvant treatment based on multivariate analysis. *Ann Surg.* 1994;219:135-43.
 38. Gervaz P, Blanchard A, Pampallona S, Mach JP, Fontollet C, Gillet M, et al. Prognostic value of postoperative carcinoembryonic antigen concentration and extent of invasion of resection margins after hepatic resection for colorectal metastases. *Eur J Surg.* 2000;166:557-61.