



**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE MÉXICO**



**DIVISIÓN DE ESTUDIOS SUPERIORES
FACULTAD DE MEDICINA**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE ONCOLOGÍA
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI**

**“FACTORES PRONÓSTICOS EN PACIENTES CON METÁSTASIS HEPÁTICAS
DE CÁNCER COLORRECTAL QUIRURGICAMENTE RESECABLE”**

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO EN LA ESPECIALIDAD DE

CIRUGÍA ONCOLÓGICA

PRESENTA: DR. SIDNEY ROJAS ORELLANA

ASESOR MEDICO: DR. HECTOR MARTINEZ GOMEZ

ASESOR METODOLOGICO: DR. PEDRO LUNA PEREZ

MEXICO DF JUNIO 2010



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AGRADECIMIENTOS

A Dios por la oportunidad de vivir y continuar conociendo su obra.

A mi Madre por creer en mí y por su apoyo incondicional durante todos estos años.

A mi hijo por enseñarme la sencillez de la vida.

A mi Padre por demostrarme lo dura que puede ser la vida.

A mi Tío por darme un ejemplo de vida.

A mis hermanos por su cariño constante.

A mis primas por la alegría de compartir tiempo en familia.

A mis maestros por su experiencia y disciplina.

A mis compañeros por su amistad y compañía.

DEDICATORIA

A doña Juana Servanda Rojas Viuda de Orellana

La mujer más hermosa, gracias por tu trabajo, esfuerzo, humildad y amor incansable por tu familia y todos los que te rodeaban. Gracias por cuidarme en mi niñez y enseñarme los mejores valores, que Dios te tenga en su gloria, descansa en paz abuelita.

Contenido

RESUMEN

- 1) ANTECEDENTES CIENTÍFICOS
- 2) PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA
- 2) PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA
- 3) JUSTIFICACION .

- 4) HIPÓTESIS .
- 5) OBJETIVOS DEL ESTUDIO

6) MATERIAL Y MÉTODOS

- a) TIPO DE ESTUDIO
 - b) UNIVERSO DE TRABAJO
- PROCEDIMIENTOS PARA OBTENER LA MUESTRA

DETERMINACIÓN ESTADÍSTICA DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA

CARACTERÍSTICAS DEL GRUPO EXPERIMENTAL

CARACTERÍSTICAS DEL GRUPO CONTROL

- d) CRITERIOS DE SELECCION
- f) ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LA INFORMACIÓN QUE SE OBTENDRA

- 7) ASPECTOS ETICOS

8) RECURSOS

9) CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

RESULTADOS

CONCLUSIÓN

ANEXOS

10) BIBLIOGRAFÍA

RESUMEN

INTRODUCCIÓN

El cáncer de colon ocupa el tercer lugar como neoplasia más frecuente en ambos sexos, también es el tercero en frecuencia en términos de mortalidad, 50% de los enfermos desarrollaran metástasis hepática durante su evolución. La sobrevida media en pacientes no tratados con enfermedad metastásica hepática es de 3.1 a 21 meses, antes del decenio de 1970 el manejo de la enfermedad metastásica se mantuvo controversial con reportes aislados de mejor sobrevida en sobrevivientes de resección quirúrgica de lesiones metastásicas hepáticas. Los reportes actuales en relación a sobrevida de pacientes con enfermedad metastásica hepática resecados quirúrgicamente varían entre 25 y 38% a 5 años con mortalidad perioperatoria de 0 a 5%. Los factores pronósticos en relación a sobrevida para enfermedad metastásica quirúrgicamente resecable son variables, siendo los más frecuentes, nivel de ACE preoperatorio, etapa clínica, tamaño tumoral, número de lesiones metastásicas, margen libre de tumor, posibilidad de realizar resección completa, presencia de metástasis ganglionar y presencia de metástasis extra hepática. Se han realizado varias escalas pronosticas para poder predecir sobrevida siendo las escalas pronosticas de Yuman Fong y la de Iwatsuki como los de mayor sensibilidad para predicción de sobrevida a largo plazo.

OBJETIVOS

Identificar los factores pronósticos de sobrevida a largo plazo más importantes en cáncer colorrectal metastásico a hígado en la población tratada en HO CMN SXXI.

RESULTADOS

De un total de 68 pacientes, 38 hombres y 30 mujeres con edad promedio fue de 58 años. La localización de tumor primario fueron 32 en colon y 36 en recto, tumor sincrónico en 29 casos, es decir con tumor metastásico a hígado y en sitio primario, el tiempo promedio de recurrencia a hígado fueron 22.5 meses con rangos entre 2 y 64 meses. Las etapas clínicas de presentación fueron 1.5% en etapa I, 22.1% en etapa II, 2.9% en etapa IIIA, 20.6% en etapa IIIB, 10.3% en

etapa IIIC y etapa IV 42.6%. 60.3% presentaron metástasis en ganglio de tumor primario. ACE promedio fue de 20.7 ng/ml, tamaño tumoral promedio fue de 3.8 cm. Número de metástasis hepáticas fue 1 lesión en 72.1%, 2 lesiones en 14.7%, 3 lesiones en 8.8%, 4 lesiones en 4.4%. El tamaño tumoral promedio fue de 3.8 cm con rangos de 1 a 10 cm, con márgenes positivos en 2 casos solamente. El tipo de resección realizada fueron: 36.8% metastasectomías de una sola lesión, 13.2% metastasectomías de dos o más lesiones, 33.8% segmentectomías y 16.2% hepatectomías derechas e izquierdas.

En el análisis univariado solo la edad, ACE y tipo de resección fueron estadísticamente significativos y en el análisis multivariado solo ACE menor de 10 ng/ml con una p de 0.01 (RR) de 1.08 intervalo de confianza (IC) de 1.02 – 4.25 y tipo de resección hepática con una p de 0.01 RR de 4.68 con un IC de 1.50 – 21.45 permanecieron como significativos para predecir sobrevida siendo la hepatectomía la de mejor sobrevida y la metastasectomía en presencia de 2 o más lesiones como procedimiento definitivo la que menor sobrevida presentó.

CONCLUSIÓN

La presencia de ACE elevado asociado a más de una lesión metastásica son los factores más importantes para predecir peor sobrevida, ambos traducen carga tumoral elevada, así como incremento en la capacidad metastásica y desenlace fatal a corto plazo, es posible que una resección hepática mayor pueda ofrecer un mejor control de la enfermedad sin embargo con este número de pacientes y el tipo de estudio no es posible confirmar estos resultados

2) PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Cuál es la sobrevida en pacientes con primario colorrectal metastásico a hígado que fueron candidatos a resección quirúrgica y cuáles son los factores pronósticos más importantes en el servicio de colon y recto del Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

RESULTADOS

CARACTERISTICAS DE LOS PACIENTES

Se revisaron un total de 68 pacientes de los cuales 38 fueron hombres y 30 mujeres, la edad promedio fue de 58 años con rangos entre 16 y 83 años.

La localización de tumor primario fueron 32 en colon ya sea derecho, transverso, izquierdo o sigmoides, y 36 fueron de primarios de recto, de los que se presentaron como tumor sincrónico en 29 casos, es decir con tumor metastásico a hígado y en sitio primario, el tiempo promedio de recurrencia a hígado fueron 22.5 meses con rangos entre 2 y 64 meses.

Las etapas clínicas de presentación fueron 1 (1.5%) en etapa I, 15 (22.1%) en etapa II, 2 (2.9%) en etapa IIIA, 14 (20.6%) en etapa IIIB, 7 (10.3%) en etapa IIIC y etapa IV 29 (42.6%).

Los ganglios de mesocolon o mesorrecto positivos para metástasis se presentaron en 41 pacientes 60.3%.

El valor del antígeno carcinoembrionario promedio fue de 20.7 ng/ml, tamaño tumoral promedio fue de 3.8 cm con rangos de 1 a 10 centímetros mismos que fueron medidos en el transoperatorio.

El número de metástasis hepáticas fueron 1 lesión 49 px (72.1%), 2 lesiones 10 px (14.7%), 3 lesiones 6 px (8.8%), 4 lesiones 3 px (4.4%).

La cantidad de sangrado promedio fue de 1.284,4 ml rangos de 40 ml a 18.000 ml.

El tamaño tumoral promedio fue de 3.8 cm con rangos de 1 a 10 cm, con márgenes positivos en 2 casos solamente.

El tipo de resección realizada fueron: 25 metastasectomías de una sola lesión (36.8%), 9 metastasectomías de dos o más lesiones (13.2%), 23 segmentectomías (33.8%) y 11 hepatectomías derechas e izquierdas (16.2%).

ANALISIS DE SOBREVIDA

El seguimiento promedio fue de 47.5 meses con un seguimiento mínimo de 5 meses y un máximo de 131 meses, la morbilidad en nuestra serie alcanzó el 14.7% es decir 10 personas, con una mortalidad perioperatoria de 5.8% (4 pacientes) 2 fueron causados por sepsis abdominal secundaria a necrosis de colon, 1 fallecido por insuficiencia hepática y 1 por choque hipovolémico.

En el análisis univariado, el género, presencia de tumor sincrónico, resección sincrónica de tumor primario y metastásico, la presencia de ganglio positivo, etapa clínica, tumor primario de colon o de recto, márgenes quirúrgicos, número de metástasis menor o mayor a 1 y tamaño tumoral no fueron estadísticamente significativos para supervivencia. La edad menor de 65 años fue significativo con una p de 0.01, el ACE menor de 10 ng/ml fue también significativo alcanzando una p de 0.03 como grupos de menor riesgo de fallecimiento por enfermedad metastásica, el tipo de cirugía realizada también fue significativo con una p de 0.038 siendo la hepatectomía la de mejor supervivencia y la metastasectomía en presencia de 2 o más lesiones como procedimiento definitivo la que menor supervivencia presentó.

En el análisis multivariado solo el valor de ACE y tipo de cirugía permanecieron estadísticamente significativos con una p de 0.01 con un riesgo relativo (RR) de 1.08 y un intervalo de confianza (IC) de 1.02 – 4.25 para el ACE. Una p de 0.01 con un RR de 4.68 con un IC de 1.50 – 21.45 para el tipo de resección.

La supervivencia a 1 y 5 años para ACE menor a 10 fue de 88% y 49.8%, para ACE mayor a 10 fue de 81.8% y de 13.5% respectivamente. La supervivencia calculada

para metastasectomía de 2 o más lesiones y para hepatectomías a 1 y 5 años fueron 50% y 12.5% contra 77.8% y 51.9% respectivamente.

Clasificando a los pacientes de acuerdo a cantidad de ACE preoperatorio, número de metástasis y cirugía realizada los resultados fueron: sobrevida a 1 año de ACE <10 más metastasectomía de una lesión 85.7% y a 5 años de 68.6%, ACE >10 más metastasectomía de 1 lesión sobrevida a 1 año de 88.2% y a 5 años ninguna sobrevida. ACE <10 más metastasectomía de dos o más lesiones a un año 40% y a 3 años de 20%, ACE >10 más metastasectomía de dos o más lesiones sobrevida a 1 año de 61.6% y ninguna sobrevida a más de 3 años. ACE <10 más resección anatómica de 1 lesión sobrevida a 1 año de 87.5% y a 5 años 62.5%, ACE >10 más resección anatómica de una lesión sobrevida a 1 año de 71.8% y a 5 años de 14.8%. ACE <10 y resección anatómica de dos o más lesiones sobrevida a 1 año de 80% y a 5 años de 40%, ACE >10 y resección anatómica de dos o más lesiones sobrevida a 1 año de 68.5% y a 5 años de 25%.

La sobrevida de acuerdo al número de metástasis fue: presencia de 1 lesión sobrevida a 1 año de 89.2% y a 5 años de 30.2%, contra 70.6% y 21.2% para dos o más lesiones sin embargo aunque existe tendencia a peor sobrevida en presencia de más de una lesión metastásica no alcanzó significancia estadística.

El ACE asociado a número de lesiones metastásicas alcanzó significancia estadística con una p de 0.03 siendo las sobrevidas las siguientes, ACE <10 más una lesión sobrevida a 1 año 93.3% y a 5 años de 64.6% contra ACE >10 más una lesión sobrevida a 1 año 84.1% y a 5 años de 12.5%. ACE <10 más 2 o más lesiones metastásicas sobrevida a 1 año de 70% y a 5 años de 26.7% contra ACE >10 más 2 o más lesiones sobrevida a 1 año de 68.8% y a 5 años de 14.3%.

Edad promedio (rangos)	58 a (16 – 83 a)
Genero	
Masculino	38 px (55.9%)
Femenino	30 px (44.1%)
Localización de tumor primario	
Colon	32 px (47%)
Recto	36 px (53%)
Tumor sincrónico	29 px (42.6%)
Intervalo para recurrencia hepática (rangos)	22.5 m (2 y 64 m)
Etapa Clínica	
I	1 px (1.5%)
II	15 px (22.1%)
IIIA	2 px (2.9%)
IIIB	14 px (20.6%)
IIIC	7 px (10.3%)
IV	29 px (42.6%)
pN+	41 px (60.3%)
ACE promedio (rangos)	20.97 ng/ml (0 – 180 ng/ml)
Tamaño tumoral promedio (rangos)	3.8 cm (1 – 10 cm)
Sangrado promedio (rangos)	1.284 ml (40 – 18.000 ml)
Márgenes	
Positivo	2 px (2.9%)
Negativo	66 px (97.1%)
Numero de metástasis	
1 lesion	49 px (72.1%)
2 lesiones	10 px (14.7%)
3 lesiones	6 px (8.8%)
4 lesiones	3 px (4.4%)
Cirugía realizada	
Metastasectomia de 1 lesión	25 px (36.8%)
Metastasectomia 2 o más lesiones	9 px (13.2%)

Segmentectomia	23 px (33.8%)
Hepatectomia derecha o izquierda	11 px (16.2%)
Muerte perioperatoria	4 px (5.9%)
Morbilidad	10 px (14.7%)
Sobrevida promedio post cirugía hepática	32.4 m (0 – 88 m)
Seguimiento promedio (rangos)	46.1 m (0 – 131 m)

DISCUSIÓN

En el presente trabajo solo dos variables se presentaron como estadísticamente significativas y como pronósticas de sobrevida.

El tipo de resección quirúrgica también se encontró como factor predictor de sobrevida en el trabajo de Scheele⁹, los pacientes a los que se les realizó resección marginal o resección atípica tuvieron un promedio de sobrevida de 26 meses, en contraposición a 39 meses para los que se les realizó una resección anatómica, para una sobrevida global a 5 años de 30% contra 42% respectivamente. Tanaka⁴⁰ reportó mayor riesgo de recurrencia después de resección previa con la realización de un procedimiento menor a segmentectomía con una p de 0.025 y aunque en su trabajo el margen de resección mayor a 5 mm si fue significativo como predictor de recurrencia, ambos factores fueron interdependientes para riesgo de recurrencia. Los trabajos reportados por el MSKCC por Fong donde en el análisis univariado la resección menor o mayor a una lobectomía fue significativa para riesgo de recurrencia con una p de 0.003. Sin embargo en otras revisiones el tipo de resección hepática no tuvo impacto estadístico.^{12, 16, 17, 19, 21, 22, 23,24, 28, 32} El número de lesiones metastásicas es una de las variables que más constantemente se encuentran presentes como predictores de pobre sobrevida,^{11, 12, 13, 17, 19, 26, 29, 32, 34, 41} sin embargo no existe uniformidad en cuanto a un valor numérico único ya que en algunos trabajos la presencia de uno o más como en el trabajo de Fong¹¹ alcanza predicción de pobre sobrevida sin embargo en otros el valor de corte está en igual o mayor a 8 como en el trabajo de Hughes⁴¹ lo cual probablemente solo sea la traducción de un comportamiento de mayor capacidad metastásica que se traduce en menor capacidad de control por métodos quirúrgicos. En el presente trabajo el tipo de resección quirúrgica predijo recurrencia con menor sobrevida para aquellos pacientes a los que se les realizó metastasectomía en presencia de dos o más lesiones con sobrevidas a un año de 50% contra 90% en pacientes con metástasis única y metastasectomía, así como sobrevida de 91% a un año para segmentectomía y aunque en el primer año la

sobrevida fue menor para resección anatómica mayor 77.8%, la sobrevida a 5 años fue mejor para hepatectomía, seguida por segmentectomía con 51.9% y 34.2 %, con ninguna sobrevida a 5 años para metastasectomía en presencia de múltiples lesiones. Quizás esté relacionado con la resección de enfermedad microscópica durante la resección hepática mayor aunque pudiese estar también en relación con el margen quirúrgico, sin embargo el margen quirúrgico es un punto en discusión ya que no existe consenso en cual es el margen quirúrgico adecuado ni si es posible medirlo adecuadamente, los resultados para este factor son contradictorios.^{9, 11, 12, 13, 15, 17, 19, 22, 23, 25, 29, 30, 32, 38, 40}

En nuestra revisión el ACE si tuvo traducción clínica para predicción de sobrevida a largo plazo con una p de .035 en el análisis univariado, y una p de 0.01 en el análisis multivariado para valores comprendidos de 0 a 10 ng/ml contra mayores de 10 ng/ml, a diferencia del trabajo de Fong¹¹ donde el valor de corte fue de 200 ng/ml con sobrevida a 5 años de 38% vs 24%, en el trabajo de Sasaki³⁵ con un valor de corte de más o menos 10 ng/ml presentaron sobrevidas a 5 años de 65.2% vs 30%, Martí³⁷ reportó que un ACE con valor de corte mayor o menor de 20 ng/ml tuvo significancia estadística como predictor de recurrencia con una p de 0.02. En el trabajo realizado por Christoph Reissfelder¹⁴ el cual tuvo como objetivo validar las distintas escalas pronosticas el valor del antígeno de acuerdo a lo propuesto por Fong¹¹ fue significativo como predictor de sobrevida con una p de 0.02 en el análisis univariado y una p de 0.03 en el análisis multivariado, la otra variable que resulto significativa fue la presencia de tumor en ambos lóbulos. La correspondencia con el valor de ACE se traduce finalmente en carga tumoral por lo cual es razonable comprender su valor predictor con sobrevida disminuida para valores aumentados, sin embargo es posible que debido a la heterogeneidad en la producción de la proteína por los tumores no sea un factor constantemente presente en otros trabajos.^{9, 12, 16, 22, 32, 34, 38, 39}

La mortalidad perioperatoria del presente trabajo 5.9% se encuentra dentro de los estándares mundiales con reportes de mortalidad perioperatoria de 0 a 10%, con

una morbilidad aceptable de 14.7%, la mayoría de ellos con infección de sitio quirúrgico.

OBJETIVOS DEL ESTUDIO

a) OBJETIVO GENERAL

Identificar cuáles son los factores pronósticos de sobrevida a largo plazo más importantes en cáncer colorrectal metastásico a hígado.

b) OBJETIVOS ESPECIFICOS

Evaluar si el número de metástasis son factores pronósticos que determinen la sobrevivencia de los pacientes con cáncer de colon y recto metastásico a hígado.

Determinar si la etapa clínica inicial es un factor pronóstico de importancia en la sobrevivencia de pacientes con cáncer de colon y recto metastásico a hígado.

Demostrar que la resección metastásica hepática, es un factor pronóstico importante para sobrevida a largo plazo en este hospital.

Evaluar si el ACE inicial es un factor pronóstico de sobrevida a largo plazo.

Evaluar si el tipo de resección determina la sobrevida a largo plazo.

Analizar si la cantidad de sangrado transoperatorio es un factor pronóstico para sobrevida.

HIPÓTESIS

El pronóstico de los pacientes con cáncer colorrectal metastásico a hígado está determinado por el número de metástasis, etapa clínica inicial, ACE inicial, tamaño tumoral, sangrado transoperatorio, número de metástasis y tipo de resección.

JUSTIFICACION

En pacientes con primario colorrectal que se presentan con metástasis hepáticas sincrónicas o que durante su seguimiento desarrollan recurrencia hepática como único sitio los reportes existentes indican que la cirugía hepática ya sea como modalidad de metastasectomía o resección hepática mayor incrementa la sobrevida, se realiza la presente revisión para reportar la experiencia del servicio de colon y recto en términos de sobrevida global y factores pronósticos de sobrevida a largo plazo.

6) MATERIAL Y MÉTODOS

a) TIPO DE ESTUDIO

Retrospectivo, longitudinal, de cohorte histórica y analítico.

b) UNIVERSO DE TRABAJO

Pacientes con diagnóstico de cáncer de colon ó recto metastásico a hígado quirúrgicamente tratados en el Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional “Siglo XXI”.

c) TIPO DE MUESTREO

Muestra de casos consecutivos pacientes con cáncer colorrectal metastásico a hígado quirúrgicamente resecables atendidos desde 1ro de enero de 1998 a 31 de diciembre de 2006.

PROCEDIMIENTOS PARA OBTENER LA MUESTRA

Revisión de expedientes físicos y electrónicos de los paciente tratados en el servicio de “Colon y Recto” en el Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional SXXI durante los periodos de 1998 y 2005.

DETERMINACIÓN ESTADÍSTICA DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA

No aplica, ya que es un estudio descriptivo.

CARACTERÍSTICAS DEL GRUPO EXPERIMENTAL

Pacientes que ingresaron con diagnóstico de adenocarcinoma de colon y recto los cuales se presentaron con lesiones metastásicas de inicio o que durante su seguimiento presentaron recurrencia hepática sincrónico o metacrónico mismos que fueron candidatos a resección quirúrgica ya sea durante el procedimiento quirúrgico inicial o como resección secundaria a control de primario en el periodo entre el 1° Enero del 1998 al 31 de agosto de 2005 en Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI en quienes se corroboró el diagnóstico, se les

dio seguimiento o recibieron tratamiento en la unidad

CARACTERÍSTICAS DEL GRUPO CONTROL

No aplica.

d) CRITERIOS DE SELECCION

I) Inclusión

Cualquier edad

Cualquier sexo

, tratamiento y seguimiento en HOCMNSXXI.

Pacientes con diagnóstico transoperatorio o por radiología de tumor metastásico a hígado que hayan recibido tratamiento y seguimiento en el Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional SXXI

II) No inclusión

Metástasis hepática de otro sitio primario.

Pacientes con cáncer de colon y recto metastásico a hígado pero que durante la evaluación quirúrgica no fueron candidatos a resección ya sea por irresecabilidad del tumor o por comorbilidades importantes.

III) Exclusión

Pacientes con expediente incompleto.

Falta de ACE preoperatorio.

Falta de confirmación histológica de la unidad.

e) DEFINICION OPERACIONAL DE VARIABLES

Variable independiente:

Sexo: Hombre o mujer.

Numero de metástasis: Cantidad de nódulos metastásicos determinados durante el procedimiento quirúrgico o en el estudio preoperatorio por métodos de imagen.

Tamaño tumoral: Tamaño medido durante el procedimiento quirúrgico en centímetros de la lesión más grande metastásica a hígado.

Tipo de resección: Metastasectomía resección de tumor metastásico y margen de hígado sano. Segmentectomía resección de un segmento de Couinaud de hígado. Bisegmentectomía resección de 2 segmentos de Couinaud de hígado. Lobectomía izquierda resección de segmentos II y III de Couinaud. Lobectomía izquierda ampliada resección de segmentos II, III y IV de Couinaud. Lobectomía derecha resección de segmentos V, VI, VII y VIII de Couinaud. Lobectomía derecha ampliada resección de segmentos V, VI, VII, VIII y IV de Couinaud³³.

Cantidad de sangrado: Volumen medido en mililitros de pérdida sanguínea durante el procedimiento quirúrgico resectivo metastásico.

ACE inicial: Valor de Antígeno carcinoembrionario medido en nanogramos por decilitro antes de recibir cualquier tipo de tratamiento específico contra el cáncer de colon y recto.

Estatificación del tumor primario de colon y recto: Etapa clínica al momento de realizar el primer examen físico en la Unidad. Escala de medición: ordinal, T1: el cáncer se extiende hasta la submucosa. T2: las capas de la mucosa, la muscularis mucosa y la submucosa están afectadas y el cáncer se extiende hacia la muscularis propia. T3: la muscularis propia está completamente afectada hasta la subserosa o grasa pericolonica o perirrectal. T4: el cáncer ya ha invadido los órganos o tejidos adyacentes. N 0: no hay ningún ganglio afectado. N 1: el número de ganglios invadidos oscila entre 1 y 3. N 2: hay células cancerosas en 4 o más ganglios linfáticos regionales. M 0: no hay extensión a otros órganos distantes. M 1: hay afectación a órganos distantes.

Variable dependiente:

Tiempo de supervivencia: Numero de meses transcurridos desde el tratamiento quirúrgico resectivo hasta la fecha de muerte o última consulta durante el periodo de seguimiento.

f) ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LA INFORMACIÓN QUE SE OBTENDRA

Se analizaran con medidas de tendencia central (moda, media y mediana) Análisis uni y multivariado.

El análisis de supervivencia y las curvas de sobrevida se realizaron mediante la fórmula de Kaplan Meier y test de log-rank. El método de regresión de Cox se uso para el análisis multivariado, tomando como significativo a los valores menores de 0.05.

RESULTADOS

CARACTERISTICAS DE LOS PACIENTES

Se revisaron un total de 68 pacientes de los cuales 38 fueron hombres y 30 mujeres, la edad promedio fue de 58 años con rangos entre 16 y 83 años.

La localización de tumor primario fueron 32 en colon ya sea derecho, transverso, izquierdo o sigmoides, y 36 fueron de primarios de recto, de los que se presentaron como tumor sincrónico en 29 casos, es decir con tumor metastásico a hígado y en sitio primario, el tiempo promedio de recurrencia a hígado fueron 22.5 meses con rangos entre 2 y 64 meses.

Las etapas clínicas de presentación fueron 1 (1.5%) en etapa I, 15 (22.1%) en etapa II, 2 (2.9%) en etapa IIIA, 14 (20.6%) en etapa IIIB, 7 (10.3%) en etapa IIIC y etapa IV 29 (42.6%).

Los ganglios de mesocolon o mesorrecto positivos para metástasis se presentaron en 41 pacientes 60.3%.

El valor del antígeno carcinoembrionario promedio fue de 20.7 ng/ml, tamaño tumoral promedio fue de 3.8 cm con rangos de 1 a 10 centímetros mismos que fueron medidos en el transoperatorio.

El número de metástasis hepáticas fueron 1 lesión 49 px (72.1%), 2 lesiones 10 px (14.7%), 3 lesiones 6 px (8.8%), 4 lesiones 3 px (4.4%).

La cantidad de sangrado promedio fue de 1.284,4 ml rangos de 40 ml a 18.000 ml.

El tamaño tumoral promedio fue de 3.8 cm con rangos de 1 a 10 cm, con márgenes positivos en 2 casos solamente.

El tipo de resección realizada fueron: 25 metastasectomías de una sola lesión (36.8%), 9 metastasectomías de dos o más lesiones (13.2%), 23 segmentectomías (33.8%) y 11 hepatectomías derechas e izquierdas (16.2%).

ANALISIS DE SOBREVIDA

El seguimiento promedio fue de 47.5 meses con un seguimiento mínimo de 5 meses y un máximo de 131 meses, la morbilidad en nuestra serie alcanzó el 14.7% es decir 10 personas, con una mortalidad perioperatoria de 5.8% (4 pacientes) 2 fueron causados por sepsis abdominal secundaria a necrosis de colon, 1 fallecido por insuficiencia hepática y 1 por choque hipovolémico.

En el análisis univariado, el género, presencia de tumor sincrónico, resección sincrónica de tumor primario y metastásico, la presencia de ganglio positivo, etapa clínica, tumor primario de colon o de recto, márgenes quirúrgicos, número de metástasis menor o mayor a 1 y tamaño tumoral no fueron estadísticamente significativos para supervivencia. La edad menor de 65 años fue significativo con una p de 0.01, el ACE menor de 10 ng/ml fue también significativo alcanzando una p de 0.03 como grupos de menor riesgo de fallecimiento por enfermedad metastásica, el tipo de cirugía realizada también fue significativo con una p de 0.038 siendo la hepatectomía la de mejor supervivencia y la metastasectomía en presencia de 2 o más lesiones como procedimiento definitivo la que menor supervivencia presentó.

En el análisis multivariado solo el valor de ACE y tipo de cirugía permanecieron estadísticamente significativos con una p de 0.01 con un riesgo relativo (RR) de 1.08 y un intervalo de confianza (IC) de 1.02 – 4.25 para el ACE. Una p de 0.01 con un RR de 4.68 con un IC de 1.50 – 21.45 para el tipo de resección.

La supervivencia a 1 y 5 años para ACE menor a 10 fue de 88% y 49.8%, para ACE mayor a 10 fue de 81.8% y de 13.5% respectivamente. La supervivencia calculada

para metastasectomía de 2 o más lesiones y para hepatectomías a 1 y 5 años fueron 50% y 12.5% contra 77.8% y 51.9% respectivamente.

Clasificando a los pacientes de acuerdo a cantidad de ACE preoperatorio, número de metástasis y cirugía realizada los resultados fueron: sobrevida a 1 año de ACE <10 más metastasectomía de una lesión 85.7% y a 5 años de 68.6%, ACE >10 más metastasectomía de 1 lesión sobrevida a 1 año de 88.2% y a 5 años ninguna sobrevida. ACE <10 más metastasectomía de dos o más lesiones a un año 40% y a 3 años de 20%, ACE >10 más metastasectomía de dos o más lesiones sobrevida a 1 año de 61.6% y ninguna sobrevida a más de 3 años. ACE <10 más resección anatómica de 1 lesión sobrevida a 1 año de 87.5% y a 5 años 62.5%, ACE >10 más resección anatómica de una lesión sobrevida a 1 año de 71.8% y a 5 años de 14.8%. ACE <10 y resección anatómica de dos o más lesiones sobrevida a 1 año de 80% y a 5 años de 40%, ACE >10 y resección anatómica de dos o más lesiones sobrevida a 1 año de 68.5% y a 5 años de 25%.

La sobrevida de acuerdo al número de metástasis fue: presencia de 1 lesión sobrevida a 1 año de 89.2% y a 5 años de 30.2%, contra 70.6% y 21.2% para dos o más lesiones sin embargo aunque existe tendencia a peor sobrevida en presencia de más de una lesión metastásica no alcanzó significancia estadística.

El ACE asociado a número de lesiones metastásicas alcanzó significancia estadística con una p de 0.03 siendo las sobrevidas las siguientes, ACE<10 más una lesión sobrevida a 1 año 93.3% y a 5 años de 64.6% contra ACE>10 más una lesión sobrevida a 1 año 84.1% y a 5 años de 12.5%. ACE <10 más 2 o más lesiones metastásicas sobrevida a 1 año de 70% y a 5 años de 26.7% contra ACE >10 más 2 o más lesiones sobrevida a 1 año de 68.8% y a 5 años de 14.3%.

Edad promedio (rangos)	58 a (16 – 83 a)
Genero	
Masculino	38 px (55.9%)
Femenino	30 px (44.1%)
Localización de tumor primario	
Colon	32 px (47%)
Recto	36 px (53%)
Tumor sincrónico	29 px (42.6%)
Intervalo para recurrencia hepática (rangos)	22.5 m (2 y 64 m)
Etapa Clínica	
I	1 px (1.5%)
II	15 px (22.1%)
IIIA	2 px (2.9%)
IIIB	14 px (20.6%)
IIIC	7 px (10.3%)
IV	29 px (42.6%)
pN+	41 px (60.3%)
ACE promedio (rangos)	20.97 ng/ml (0 – 180 ng/ml)
Tamaño tumoral promedio (rangos)	3.8 cm (1 – 10 cm)
Sangrado promedio (rangos)	1.284 ml (40 – 18.000 ml)
Márgenes	
Positivo	2 px (2.9%)
Negativo	66 px (97.1%)
Numero de metástasis	
1 lesion	49 px (72.1%)
2 lesiones	10 px (14.7%)
3 lesiones	6 px (8.8%)
4 lesiones	3 px (4.4%)
Cirugía realizada	
Metastasectomia de 1 lesión	25 px (36.8%)
Metastasectomia 2 o más lesiones	9 px (13.2%)

Segmentectomia	23 px (33.8%)
Hepatectomia derecha o izquierda	11 px (16.2%)
Muerte perioperatoria	4 px (5.9%)
Morbilidad	10 px (14.7%)
Sobrevida promedio post cirugía hepática	32.4 m (0 – 88 m)
Seguimiento promedio (rangos)	46.1 m (0 – 131 m)

DISCUSIÓN

En el presente trabajo solo dos variables se presentaron como estadísticamente significativas y como pronósticas de sobrevida.

El tipo de resección quirúrgica también se encontró como factor predictor de sobrevida en el trabajo de Scheele⁹, los pacientes a los que se les realizó resección marginal o resección atípica tuvieron un promedio de sobrevida de 26 meses, en contraposición a 39 meses para los que se les realizó una resección anatómica, para una sobrevida global a 5 años de 30% contra 42% respectivamente. Tanaka⁴⁰ reportó mayor riesgo de recurrencia después de resección previa con la realización de un procedimiento menor a segmentectomía con una p de 0.025 y aunque en su trabajo el margen de resección mayor a 5 mm si fue significativo como predictor de recurrencia, ambos factores fueron interdependientes para riesgo de recurrencia. Los trabajos reportados por el MSKCC por Fong donde en el análisis univariado la resección menor o mayor a una lobectomía fue significativa para riesgo de recurrencia con una p de 0.003. Sin embargo en otras revisiones el tipo de resección hepática no tuvo impacto estadístico.^{12, 16, 17, 19, 21, 22, 23,24, 28, 32} El número de lesiones metastásicas es una de las variables que más constantemente se encuentran presentes como predictores de pobre sobrevida,^{11, 12, 13, 17, 19, 26, 29, 32, 34, 41} sin embargo no existe uniformidad en cuanto a un valor numérico único ya que en algunos trabajos la presencia de uno o más como en el trabajo de Fong¹¹ alcanza predicción de pobre sobrevida sin embargo en otros el valor de corte está en igual o mayor a 8 como en el trabajo de Hughes⁴¹ lo cual probablemente solo sea la traducción de un comportamiento de mayor capacidad metastásica que se traduce en menor capacidad de control por métodos quirúrgicos. En el presente trabajo el tipo de resección quirúrgica predijo recurrencia con menor sobrevida para aquellos pacientes a los que se les realizó metastasectomía en presencia de dos o más lesiones con sobrevidas a un año de 50% contra 90% en pacientes con metástasis única y metastasectomía, así como sobrevida de 91% a un año para segmentectomía y aunque en el primer año la

sobrevida fue menor para resección anatómica mayor 77.8%, la sobrevida a 5 años fue mejor para hepatectomía, seguida por segmentectomía con 51.9% y 34.2 %, con ninguna sobrevida a 5 años para metastasectomía en presencia de múltiples lesiones. Quizás esté relacionado con la resección de enfermedad microscópica durante la resección hepática mayor aunque pudiese estar también en relación con el margen quirúrgico, sin embargo el margen quirúrgico es un punto en discusión ya que no existe consenso en cual es el margen quirúrgico adecuado ni si es posible medirlo adecuadamente, los resultados para este factor son contradictorios.^{9, 11, 12, 13, 15, 17, 19, 22, 23, 25, 29, 30, 32, 38, 40}

En nuestra revisión el ACE si tuvo traducción clínica para predicción de sobrevida a largo plazo con una p de .035 en el análisis univariado, y una p de 0.01 en el análisis multivariado para valores comprendidos de 0 a 10 ng/ml contra mayores de 10 ng/ml, a diferencia del trabajo de Fong¹¹ donde el valor de corte fue de 200 ng/ml con sobrevida a 5 años de 38% vs 24%, en el trabajo de Sasaki³⁵ con un valor de corte de más o menos 10 ng/ml presentaron sobrevidas a 5 años de 65.2% vs 30%, Martí³⁷ reportó que un ACE con valor de corte mayor o menor de 20 ng/ml tuvo significancia estadística como predictor de recurrencia con una p de 0.02. En el trabajo realizado por Christoph Reissfelder¹⁴ el cual tuvo como objetivo validar las distintas escalas pronosticas el valor del antígeno de acuerdo a lo propuesto por Fong¹¹ fue significativo como predictor de sobrevida con una p de 0.02 en el análisis univariado y una p de 0.03 en el análisis multivariado, la otra variable que resulto significativa fue la presencia de tumor en ambos lóbulos. La correspondencia con el valor de ACE se traduce finalmente en carga tumoral por lo cual es razonable comprender su valor predictor con sobrevida disminuida para valores aumentados, sin embargo es posible que debido a la heterogeneidad en la producción de la proteína por los tumores no sea un factor constantemente presente en otros trabajos.^{9, 12, 16, 22, 32, 34, 38, 39}

La mortalidad perioperatoria del presente trabajo 5.9% se encuentra dentro de los estándares mundiales con reportes de mortalidad perioperatoria de 0 a 10%, con

una morbilidad aceptable de 14.7%, la mayoría de ellos con infección de sitio quirúrgico.

CONCLUSIÓN

La presencia de ACE elevado mayor a 10 ng/ml, así como un procedimiento resectivo menor en presencia de enfermedad múltiple son factores adversos de sobrevida a largo plazo, ambos factores traducen finalmente carga tumoral elevada en hígado por lo que en presencia de ACE elevado y metástasis múltiple se debe de considerar la posibilidad de realización de cirugía hepática mayor en términos de intentar un mejor control de la enfermedad siempre que sea técnicamente factible y que el estado general del paciente lo permita.

ANEXOS

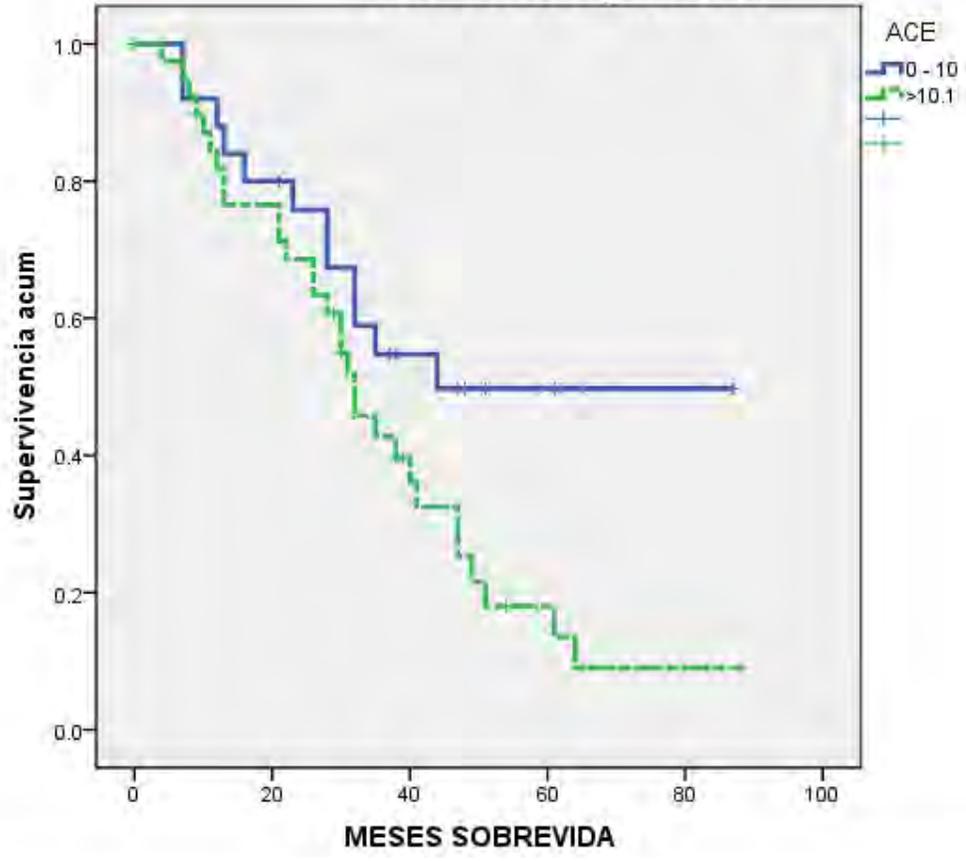
ANALISIS UNIVARIADO

Variable	Valor de P
Edad	0.01
Genero	0.68
Localización de tumor primario	0.38
Tumor sincrónico	0.76
Tratamiento sincrónico	0.86
Intervalo para recurrencia hepática	0.71
Etapa Clínica	0.69
Estado Ganglionar	0.74
Gennari	0.33
ACE	0.03
Tamaño tumoral	0.61
Cantidad de sangrado	0.56
Márgenes	0.18
Presencia de 2 o mas lesiones hepáticas	0.40
Tipo de resección hepática realizada	0.03

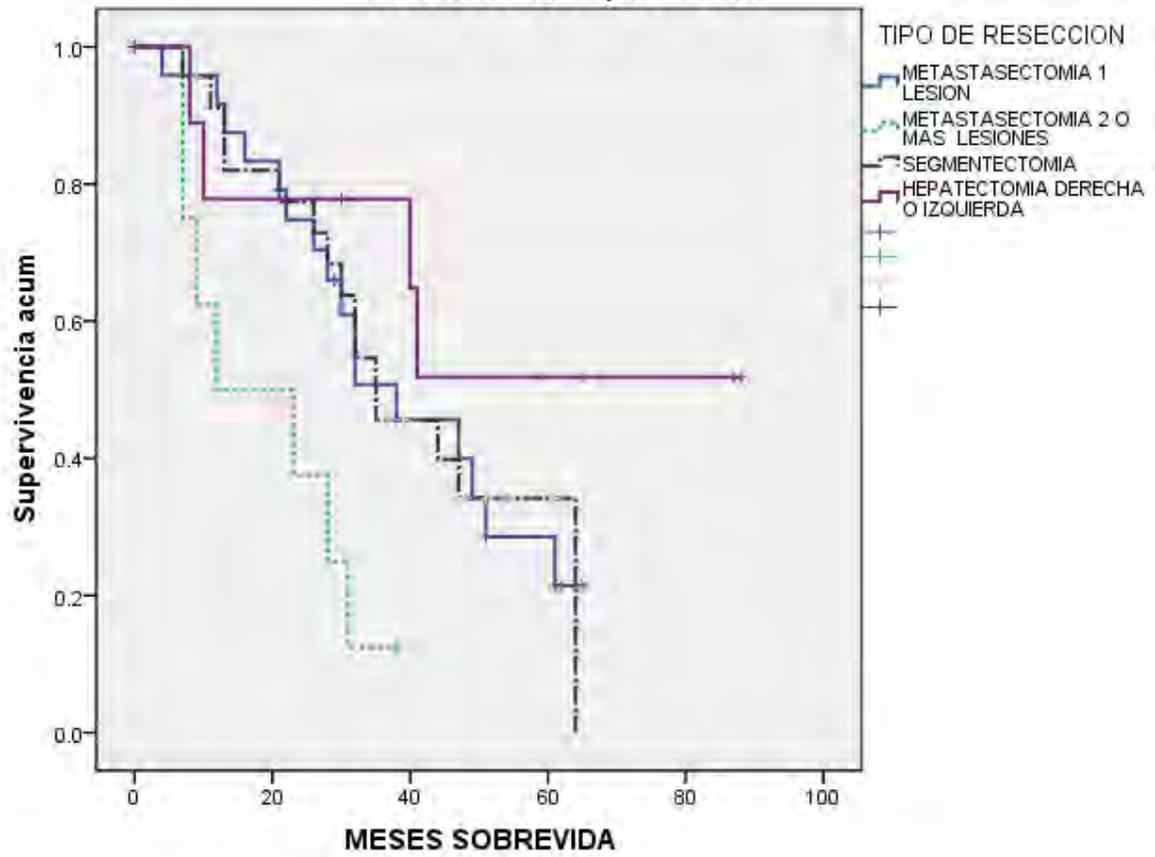
ANALISIS MULTIVARIADO

VARIABLE	RR	VALOR DE P
EDAD	0.65 (0.82 – 3.34)	0.15
ACE	1.08 (1.02 – 4.25)	0.01
TIPO DE RESECCION HEPATICA	4.68 (1.4 – 21.45)	0.01

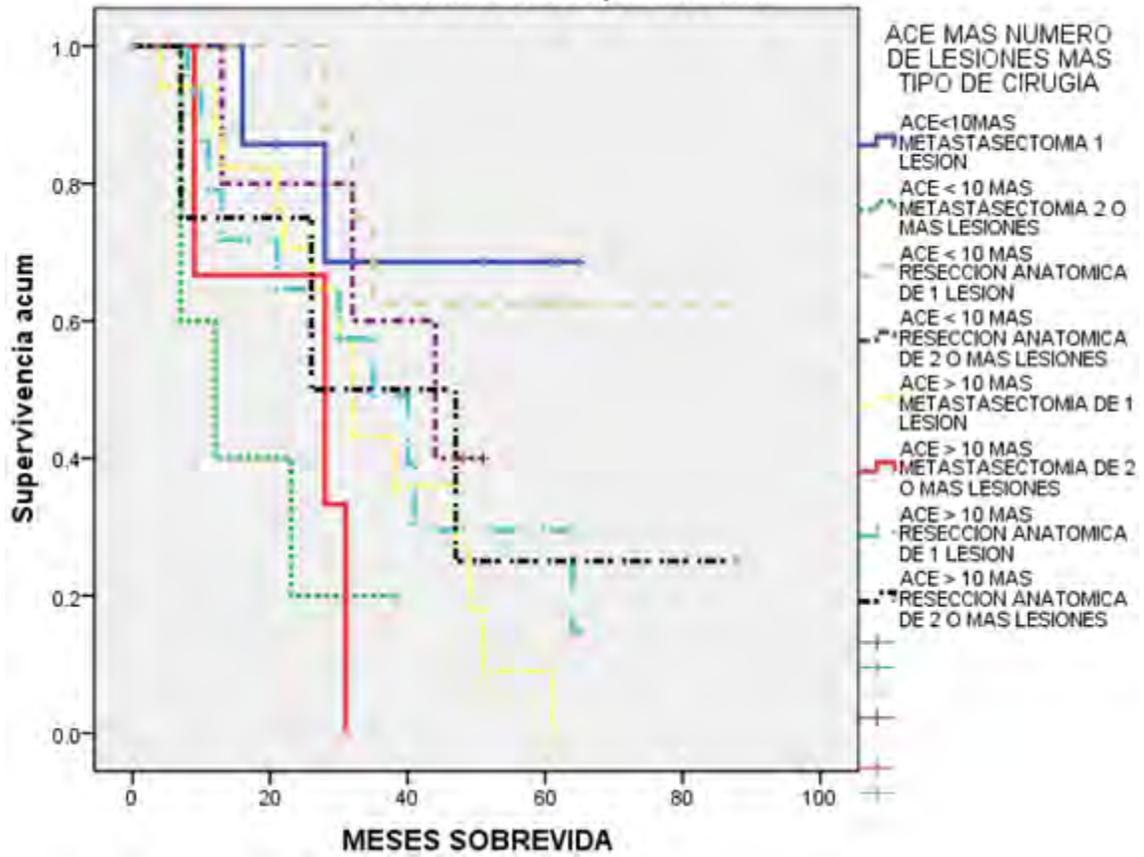
Funciones de supervivencia



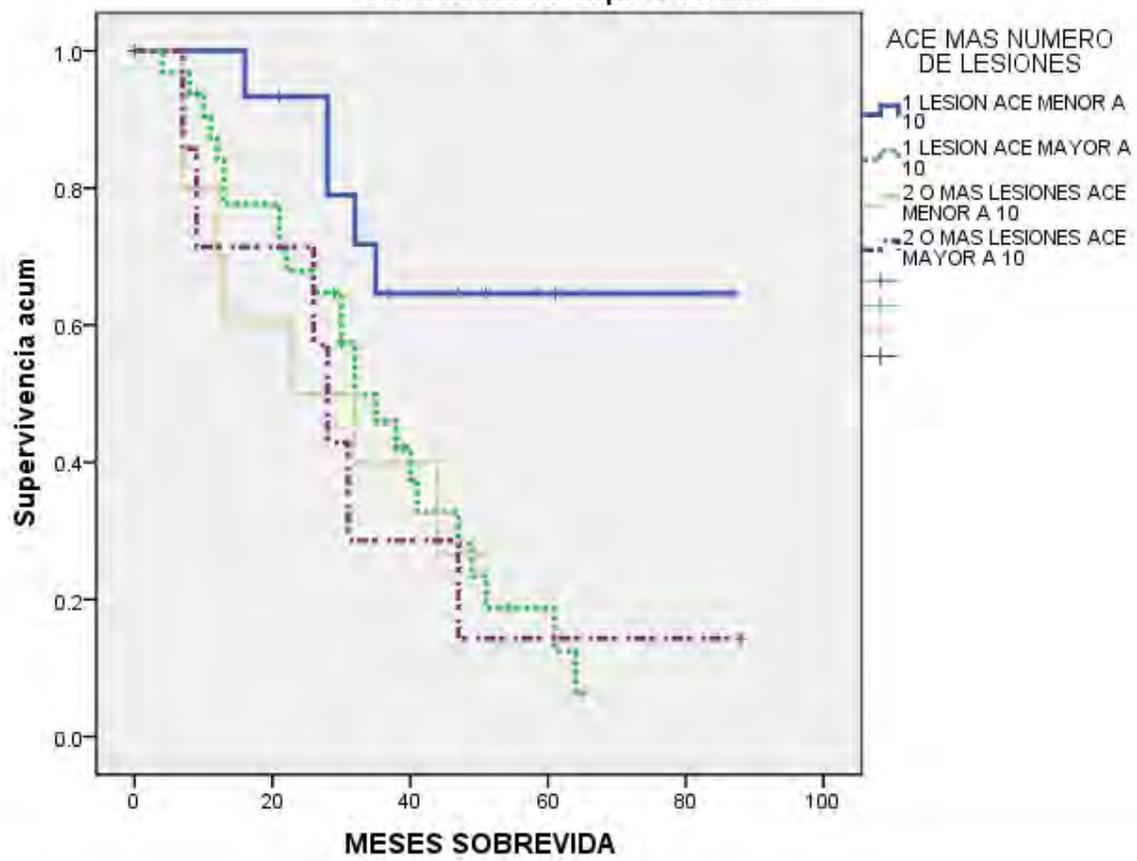
Funciones de supervivencia



Funciones de supervivencia



Funciones de supervivencia



PROTOCOLO FACTORES PRONOSTICOS EN CANCER COLORRECTAL METASTASICO A HIGADO

NOMBRE: _____

AFILIACION: _____

EDAD: _____ SEXO _____

SITIO DE TUMOR PRIMARIO _____

FECHA TX PRIMARIO: _____

TIPO DE CIRUGIA EN TUMOR PRIMARIO _____

FECHA DE METASTASECTOMIA: _____

PERIODO LIBRE DE ENFERMEDAD: _____

TNM: _____

N+: 1 SI, 2 NO _____

TX SINCRONICO (COLON + QX HEPATICA): 1 SI, 2 NO _____

TX METACRONICO (SIN QT PREVIA): 1 SI, 2 NO _____

GENNARI: 1 I, 2 II, 3 III _____

TUMOR EXTRAHEPatico: 1 SI, 2 NO _____

SITIOS: 1 PULMON, 2 HILIO HEPATICO, 3 EPIPLON, 4 CARCINOMATOSIS, 5 RETROPERITONEO

ACE INICIAL: _____

TAMAÑO TUMOR HEPATICO: _____

QX REALIZADA: 1 METASTASECTOMIA, 2 SEGMENTECTOMIA, 3 HEPATECTOMIA DERECHA, 4 HEPATECTOMIA IZQUIERDA _____

SANGRADO: _____

MARGENES: 1 NEGATIVOS, 2 POSITIVOS, 3 IRRESECABLE _____

FECHA DE ULTIMA NOTA DE SEGUIMIENTO: _____

VIVO SIN ENFERMEDAD: 1 SI, 2 NO _____

VIVO CON ENFERMEDAD: 1 SI, 2 NO _____

MUERTO SIN ENFERMEDAD: 1 SI, 2 NO _____

MUERTO CON ENFERMEDAD: 1 SI, 2 NO _____

MUERTE OPERATORIA: 1 SI, 2 NO _____

CAUSA MUERTE OPERATORIA: 1 SANGRADO, 2 SEPSIS, 3 INSUFICIENCIA HEPATICA _____

MORBILIDAD: 1 FISTULA BILIAR, 2 ABSCESO, 3 SANGRADO POSTOPERATORIO, 4 SEPSIS
ABDOMINAL, 5 NEUMONIA _____

10) BIBLIOGRAFÍA

1. Ahmedin Jemal, Rebecca Siegel, Elizabeth Ward et al. *CA Cancer J Clin* 2009;59:225-249.
2. Bengmark S, Hafstrom L. The natural history of primary and secondary malignant tumors of the liver. I. The prognosis for patients with hepatic metastases from colonic and rectal carcinoma by laparotomy. *Cancer*. 1969;23:198–202.
3. Bengtsson G, Carlsson G, Hafstrom L, Jonsson PE. Natural history of patients with untreated liver metastases from colorectal cancer. *Am J Surg*. 1981; 141: 586–589.
4. Staib L, Link KH, Blatz A, Beger HG. Surgery of colorectal cancer: surgical morbidity and five- and ten-year results in 2400 patients—monoinstitutional experience. *World J Surg*. 2002;26:59–66.
5. Stangl R, Altendorf-Hofmann A, Charnley RM, et al. Factors influencing the natural history of colorectal liver metastases. *Lancet* 1994;343:1405–10.
6. Foster JH. Survival after liver resection for cancer. *Cancer* 1970; 26:493-502.
7. Wilson SM, Adson MA. Surgical treatment of hepatic metastases from colorectal cancer. *Arch Surg* 1976;111:330–3.
8. Wanebo HJ, Semoglou C, Attiyeh F, et al. Surgical management of patients with primary operable colorectal cancer and synchronous liver metastases. *Am J Surg* 1978;135:81–5.
9. J. Scheele et al, Hepatic metastases from colorectal carcinoma: impact of surgical resection on the natural history *Br. J. Surg*. 1990, Vol. 77, November, 1:241-246.
10. Nordlinger B et al, Surgical Resection of Colorectal Carcinoma Metastases to the Liver. *Cancer* April 1, 1996;7:1254-1262.
11. Fong Y, Fortner J, Sun RL, et al. Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases. *Ann Surg*. 1999; 230:309–318.
12. M. Minagawa, M. Makuuchi, G. Torzilli et al, Extension of the frontiers of surgical indications in the treatment of liver metastases from colorectal cancer. *Ann Surg*. 2000; 231, No. 4, 487–499.

13. Iwatsuki S, Dvorchik I, Madariaga JR, et al. Hepatic resection for metastatic colorectal adenocarcinoma: a proposal of a prognostic scoring system. *J Am Coll Surg*. 1999;189:291–9.
14. Christoph Reissfelder, Nuh N. Rahbari, Moritz Koch. *Ann Surg Oncol* (2009) 16:3279–3288
15. Butler J, Attiyeh FF, Daly JM. Hepatic resection for metastasis of the colon and rectum. *Surg Gynecol Obstet* 1986; 162:109 –113.
16. Doci R, Gennari L, Bignami P, et al. One hundred patients with hepatic metastases from colorectal cancer treated by resection: analysis of prognostic determinants. *Br J Surg* 1991; 78:797– 80.
17. Gayowski TJ, Iwatsuki S, Madariaga JR, et al. Experience in hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of clinical and pathologic risk factors. *Surgery* 1994; 116:703–710.
18. Pedersen IK, Burcharth F, Roikjær O, Baden H. Resection of liver metastases from colorectal cancer. Indications and results. *Dis Colon Rectum* 1994; 37:1078 – 1082.
19. Nordlinger B, Guiguet M, Vaillant JC, et al. Surgical resection of colorectal carcinoma metastases of the liver. A prognostic scoring system to improve case selection, based on 1568 patients. *Cancer* 1996; 77:1254 –1262.
20. Wanebo HJ, Chu QD, Vezeridis MP, Soderberg C. Patient selection for hepatic resection of colorectal metastases. *Arch Surg* 1996; 131:322–329.
21. Beckurts KT, Hoßlscher AH, Thorban S, et al. Significance of lymph node involvement at the hepatic hilum in the resection of colorectal liver metastases. *Br J Surg* 1997; 84:1081–1084.
22. Jaeck D, Bachellier P, Guiguet M, et al. Long-term survival following resection of colorectal hepatic metastases. *Association Française de Chirurgie*. *Br J Surg* 1997; 84:977–980.
23. Jamison RL, Donohue JH, Nagorney DM, et al. Hepatic resections for metastatic colorectal cancer. Results in cure for some patients. *Arch Surg* 1997; 132:505–511.
24. Jenkins LT, Millikan KW, Bines SD, et al. Hepatic resection for metastatic

- colorectal cancer. *Am Surg* 1997; 63:605– 610.
25. Myrddin Rees, Paris P. Tekkis, Fenella K. S. Welsh et al. Evaluation of Long-term Survival After Hepatic Resection for Metastatic Colorectal Cancer A Multifactorial Model of 929 Patients. *Ann Surg* 2008;247: 125–135)
 26. Taylor M, Forster J, Langer B, et al. A study of prognostic factors for hepatic resection for colorectal metastases. *Am J Surg* 1997; 173:467–471.
 27. Yasui K, Hirai T, Kato T, et al. A new macroscopic classification predicts prognosis for patient with liver metastasis from colorectal cancer. *Ann Surg* 1997; 226:582–586.
 28. Bakalakos EA, Kim JA, Young DC, Martin EW Jr. Determinants of survival following hepatic resection for metastatic colorectal cancer. *World J Surg* 1998; 22:399–404.
 29. Cady B, Jenkins RL, Steele GD Jr, et al. Surgical margin in hepatic resection for colorectal metastasis: a critical and improvable determinant of outcome. *Ann Surg* 1998; 227:566 –571.
 30. Elias D, Cavalcanti A, Sabourin JC, et al. Results of 136 curative hepatectomies with a safety margin of less than 10 mm for colorectal metastases. *J Surg Oncol* 1998; 69(2):88 –93.
 31. Ohlsson B, Stenram U, Tranberg KG. Resection of colorectal metastases: 25-year experience. *World J Surg* 1998; 22:268 –276.
 32. Zakaria S, Donohue JH, Que FG, et al. Hepatic resection for colorectal metastases: value for risk scoring systems? *Ann Surg.* 2007;246:183–91.
 33. Bismuth, H.: Surgical anatomy and anatomical surgery of the liver. *World J.Surg.* Vol.6 No.1. January 1982.
 34. Michael G House, Hiromichi Ito, Mithat Gönen, et al. Survival after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: trends in outcomes for 1,600 patients during two decades at a single institution. *J Am Coll Surg* 2010; 210:744–754.
 35. Atsushi Sasaki, Yuki Iwashita, Kohei Shibata, et al. Analysis of preoperative prognostic factors for long-term survival after hepatic resection of liver metastasis of colorectal carcinoma. *J Gastrointest surg* 2005;9:374–380.
 36. William R. Jarnagin, Mithat Gonen, Yuman Fong, et al. Improvement in

Perioperative Outcome After Hepatic Resection Analysis of 1,803 Consecutive Cases Over the Past Decade. *Annals Of Surgery*: Vol. 236, No. 4, 397–407.

37. Josep Martí, María Marta Modolo, Josep Fuster, et al. Prognostic factors and time-related changes influence results of colorectal liver metastases surgical treatment: A single-center analysis. *World J Gastroenterol* 2009 June 7; 15(21): 2587-2594.

38. Timothy M. Pawlik, Charles R. Scoggins, Daria Zorzi, et al. Effect of Surgical Margin Status on Survival and Site of Recurrence After Hepatic Resection for Colorectal Metastases. *Ann Surg* 2005;241: 715–724.

39. Thomas A. Aloia, Jean-Nicolas Vauthey, Evelyne M. Loyer, et al. Solitary Colorectal Liver Metastasis Resection Determines Outcome. *Arch Surg*. 2006;141:460-467.

40. Kuniya Tanaka, Hiroshi Shimada, Mitsuyoshi Ohta, et al. Procedures of choice for resection of primary and recurrent liver metastases from colorectal cancer. *World J. Surg.* 28, 482-487, 2004.

41. Hughes KS, Simon R, Songhorabodi S. Resection of the liver for colorectal carcinoma metastases: a multi-institutional study of patterns of recurrence. *Surgery* 1986;100:278-84