

Análisis de supervivencia y rasgos clinicopatológicos en pacientes intervenidos de metástasis hepáticas de cáncer colorrectal según el margen de resección

Analysis of survival and clinicopathological characteristics in patients after liver resection for colorectal liver metastases according to resection margin

Estefanía Casas-Sicilia*, Alfredo Jiménez-Bernadó, Adrián Jaime-Sánchez, José A. Gracia-Solanas, Pilar Palacios-Gasos y Vicente M. Borrego-Estella

Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo, Sección de Cirugía Hepatobiliopancreática, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza, España

Resumen

Antecedentes: El avance en oncología ha contribuido a ampliar las indicaciones quirúrgicas de las metástasis hepáticas (MH) del carcinoma colorrectal (CCR). **Objetivo:** Analizar las diferencias en la supervivencia global (SG) y en determinadas características clinicopatológicas entre pacientes con resección R0 (margen tumoral > 1 mm) y R1 (margen < 1 mm). **Método:** Estudio retrospectivo con 144 pacientes con MH de CCR intervenidos con intención curativa entre 2010 y 2018, divididos en dos grupos en función del margen de resección (R0 y R1). Se comparan la SG y 17 características clinicopatológicas. **Resultados:** Ambos grupos son homogéneos y comparables en todas las variables estudiadas: edad ($p = 0.158$), sexo ($p = 0.675$), ASA ($p = 0.502$), localización del CCR ($p = 0.793$), estadio tumoral ($p = 0.280$), quimioterapia (QT) adyuvante poscolectomía ($p = 0.664$), sincronización ($p = 0.983$) y localización ($p = 0.078$) de las MH, CEA al diagnóstico ($p = 0.735$), QT neoadyuvante ($p = 0.403$), hepatectomía mayor/menor ($p = 0.415$), complicaciones ($p = 0.822$) y mortalidad posoperatorias ($p = 0.535$), estancia media ($p = 0.960$), QT adyuvante poshepatectomía ($p = 0.791$) y nueva hepatectomía ($p = 0.530$). Tampoco se observaron diferencias significativas en la SG a 1, 3 y 5 años ($p = 0.160$) entre pacientes con resección R0 y R1. **Conclusiones:** Consideramos indicada la hepatectomía en pacientes con MH resecables con posibilidad de conseguir resecciones R0 manteniendo suficiente remanente hepático, independientemente de la afectación microscópica final del margen tumoral.

Palabras clave: Metástasis hepáticas. Cáncer colorrectal. Margen de resección. Pronóstico. Supervivencia.

Abstract

Background: Criteria for resectability of colorectal liver metastases (CRLM) have been expanded over the last decade along with the improvement in chemotherapy. **Objective:** Analyze the differences in several clinicopathological characteristics and overall survival (OS) between patients who underwent an R0 (tumour margin > 1 mm) or R1 (margin < 1 mm) resection. **Method:** Retrospective study including 144 patients with CRLM who underwent a potentially curative liver surgery between 2010 and 2018. Patients are classified according to their surgical margin status (R0 or R1). OS and 17

Correspondencia:

*Estefanía Casas-Sicilia
Calle San Juan Bosco, 15
C.P. 50009, Zaragoza, España
E-mail: ecsicilia@gmail.com

Fecha de recepción: 23-02-2021
Fecha de aceptación: 07-07-2021
DOI: 10.24875/CIRU.21000172

Cir Cir. 2022;90(S1):96-107
Contents available at PubMed
www.cirurgiaycirujanos.com

0009-7411/© 2021 Academia Mexicana de Cirugía. Publicado por Permayer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

clinicopathological variables are compared. **Results:** Both groups are similar and comparable in all the studied variables: age ($p = 0.158$), sex ($p = 0.675$), ASA ($p = 0.502$), tumour location ($p = 0.793$), tumoral stadium ($p = 0.280$), post-colectomy chemotherapy ($p = 0.664$), CRLM synchronicity ($p = 0.983$) and location ($p = 0.078$), CEA at diagnosis ($p = 0.735$), neoadjuvant chemotherapy ($p = 0.403$), minor/major hepatectomy ($p = 0.415$), post-operative complications ($p = 0.822$) and mortality ($p = 0.535$), average hospital stay ($p = 0.960$), post-operative chemotherapy ($p = 0.791$) and re-hepatectomy ($p = 0.530$). No significant differences are found in OS at 1, 3 and 5 years ($p = 0.160$) between patients with R0 and R1 resection. **Conclusions:** We consider indicated hepatectomy in any patient with resectable CRLM in whom an R0 resection can be achieved maintaining an adequate hepatic reserve, regardless of the final microscopic resection margin status.

Keywords: Liver metastases. Colorectal cancer. Resection margin. Prognosis. Survival.

Introducción

El cáncer colorrectal (CCR) es una de las neoplasias más frecuentes, registrando anualmente más de un millón de nuevos casos¹. Aproximadamente el 65% de los pacientes presentan metástasis, siendo las hepáticas las más habituales². El 15-25% de los pacientes con CCR presentan metástasis hepáticas (MH) en el momento del diagnóstico, y el 20-25% las desarrollará durante el seguimiento³.

El tratamiento de elección de las MH de CCR es la resección quirúrgica completa, al ser el único tratamiento que obtiene una supervivencia aceptable a largo plazo (supervivencia a 5 años del 40-67% según las series)^{4,5}.

Tradicionalmente, solo los pacientes sin enfermedad metastásica extrahepática que tuvieran un máximo de tres MH de un tamaño relativamente pequeño y que se previera un margen de resección de al menos 1 cm eran candidatos a tratamiento quirúrgico⁵. Sin embargo, en la última década se ha producido un cambio en estos criterios para aumentar el número de pacientes candidatos a tratamiento quirúrgico. Esto ha sido posible principalmente gracias a los avances en los tratamientos oncológicos, la radiología intervencionista y la cirugía, así como por las mejoras en las pruebas de imagen y la optimización preoperatoria de los pacientes⁶.

La descripción del mínimo margen de resección medido en milímetros es una constante en la literatura actual^{5,7-13}. El problema consiste en definir desde un punto de vista oncológico cuál es el mínimo margen requerido. Durante muchos años se ha considerado como referencia un margen de resección > 1 cm^{11,14-17}. En 2012, Cucchetti et al.¹⁶ publicaron un metaanálisis, con 2823 pacientes, en el que un margen de resección < 1 cm influyó directamente sobre la supervivencia libre de enfermedad (SLE), pero no sobre la

supervivencia global (SG). Recientemente, Margonis et al.¹⁰, sobre 11,147 resecciones hepáticas, sí observaron un peor pronóstico en los pacientes con márgenes < 1 mm, planteando la posibilidad de conseguir una distancia de 1 cm siempre que sea posible. No obstante, el aumento del número de resecciones hepáticas cada vez más complejas (proximidad de las MH a estructuras biliares o vasculares, multinodularidad, etc.), especialmente al conseguir reducir el tamaño de las lesiones con la administración de quimioterapia (QT) neoadyuvante, ha aumentado la necesidad de obtener márgenes negativos, aunque sean mínimos⁷. Progresivamente se han ido estrechando los márgenes hasta el punto de que, en la actualidad, autores como Vandeweyer et al.¹⁵, Hamady et al.¹⁸, Bodingbauer et al.¹⁹ y Welsh et al.²⁰ han determinado como margen negativo la distancia de 1 mm. En la última década se han publicado estudios que han demostrado que la anchura del margen de resección no afecta significativamente a la supervivencia siempre que sea negativo (resección R0)^{10,15,18,21} o incluso aunque exista afectación microscópica del mismo (resección R1)^{9,19,22}. Por otra parte, la resección de una metástasis apoyada sobre una rama principal vascular intrahepática es considerada actualmente como una resección R1 (R1 vascular). Este despegamiento de la metástasis del vaso permite tanto disminuir el número de hepatectomías mayores en pacientes con enfermedad que desde el inicio se ha considerado resecable como considerar resecable una enfermedad que de otra forma sería irresecable, y todo ello sin afectar a la supervivencia del paciente²³.

Las indicaciones quirúrgicas actuales se resumirían en la posibilidad de conseguir una resección R0 de la enfermedad hepática y extrahepática, dejando suficiente hígado remanente. Ya que la modificación de estos criterios es relativamente reciente, aún no se conocen bien los resultados a medio y largo plazo. En este contexto, hemos intentado aportar nuestra

experiencia en el tratamiento quirúrgico de las MH de CCR evaluando la influencia de la afectación microscópica del margen tumoral sobre la SG de los pacientes con MH de CCR intervenidos bajo criterios «ampliados», prestando especial importancia a los factores clínicos y patológicos de dichos pacientes.

Método

Pacientes

Se ha realizado un estudio retrospectivo que ha incluido 144 pacientes intervenidos de cualquier tipo de resección hepática con intención curativa entre enero de 2010 y marzo de 2018. Todos los pacientes fueron diagnosticados de CCR confirmado histológicamente y además presentaban MH sincrónicas o metacrónicas, consideradas resecables en el momento de la decisión quirúrgica (posibilidad de llevar a cabo una resección R0). No se incluyeron pacientes con resecciones R2 (márgenes macroscópicamente afectados)⁷ ni aquellos en los que se evidenció carcinomatosis peritoneal y no se realizó ningún tipo de resección. El trabajo se ha desarrollado en la unidad de cirugía hepatobiliopancreática y trasplante hepático del servicio de cirugía general y del aparato digestivo del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, de Zaragoza, España. Este estudio ha contado con la aprobación de la dirección médica de dicho hospital y del Comité Ético de Investigación Clínica de Aragón.

Evaluación preoperatoria

Los casos con enfermedad hepática considerada irresecable o no óptimamente resecable recibieron QT neoadyuvante y fueron reevaluados trimestralmente. Salvo excepciones, se utilizaron esquemas de oxaliplatino (FOLFOX o XELOX) asociando en determinados pacientes cetuximab, panitumumab o bevacizumab. En caso de asociar metástasis pulmonares, se valoró su resección conjuntamente con el servicio de cirugía torácica.

Los pacientes con MH sincrónicas se consideraron para cirugía en dos tiempos (cirugía secuencial clásica CCR/MH o inversa MH/CCR)²⁴ o en un solo tiempo (cirugía combinada CCR + MH)²⁵. En todos los casos es posible asociar una cirugía hepática en dos tiempos, que puede incluir técnicas de embolización o ligadura portal asociadas o no a transección hepática

(ALPPS, *associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy*)^{26,27}. En caso de prever la necesidad de resección de al menos cinco segmentos, se realizó una tomografía computarizada (TC) con cálculo del volumen hepático remanente, considerando insuficiente un valor < 25% en hígados sanos y < 35% en hígados patológicos. En los pacientes con enfermedad resecable, pero con elevado riesgo de desarrollar insuficiencia hepática posoperatoria, se indicó una técnica de oclusión portal calculando nuevamente el volumen hepático remanente a las 4-5 semanas o a los 10-15 días en caso de ALPPS.

Tratamiento quirúrgico

En cuanto a la cirugía hepática, se llevaron a cabo resecciones abiertas y laparoscópicas, estas últimas con menor frecuencia. En la cirugía abierta, generalmente se realizó una laparotomía subcostal derecha que podía ampliarse a la izquierda de la línea media o hacia el apéndice xifoides, e incluso la incisión en J descrita por Makuuchi. En todos los casos se revisó la cavidad abdominal y se evaluó el hígado mediante ecografía intraoperatoria. En la transección hepática se empleó un bisturí ultrasónico con efecto «cavitación» y un sistema de sellado también ultrasónico. Cuando se consideró necesario, se realizó la maniobra de Pringle asociada o no a clampaje de venas suprahepáticas. A elección del cirujano, los pedículos portales y las venas suprahepáticas se seccionaron y ligaron manualmente o con endograpadora. En general, tras la hepatectomía los pacientes ingresaban en la unidad de cuidados intensivos (UCI), donde habitualmente permanecían unas 24-48 horas, tras lo cual pasaban a la planta de cirugía general.

Seguimiento

Después del alta hospitalaria se realizaron controles coordinados por parte de los servicios de cirugía y oncología, valorando la necesidad de tratamiento adyuvante. En todos los pacientes se realizó un seguimiento ambulatorio al mes y a los 3 meses tras la cirugía durante el primer año, cada 3-6 meses durante los primeros 3 años y luego un control anual de forma indefinida. Los controles fueron clínicos (anamnesis y exploración física), analíticos (pruebas de función hepática, valores de CEA y CA 19.9, etc.) y con pruebas de imagen (TC toracoabdominopélvica alternada con una ecografía simple y radiografía de tórax). Además,

cada 1 o 2 años se realizó control endoscópico del colon.

Análisis estadístico

La muestra se ha dividido en dos grupos de pacientes en función de si la cirugía consiguió una resección R0 (n = 104, 72.2%) o R1 (n = 40, 27.8%). Ambos grupos se han comparado según las características clinicopatológicas detalladas a continuación. También se han determinado y comparado los resultados a largo plazo (supervivencia actuarial a 1, 3 y 5 años).

Los parámetros analizados son edad, sexo, riesgo ASA, localización del CCR, estadio tumoral, QT adyuvante poscolectomía, sincronidad de las metástasis, localización de las metástasis, valor de CEA al diagnóstico, QT neoadyuvante prehepatectomía, hepatectomía mayor o menor, transfusión intraoperatoria, mortalidad posoperatoria, Clavien Dindo I-IV, estancia media, QT adyuvante poshepatectomía, nueva hepatectomía y supervivencia.

El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS Statistics 21.0. Primero se llevó a cabo un análisis descriptivo, utilizando en el caso de las variables cualitativas tablas de frecuencias y sus porcentajes, y en el caso de las cuantitativas los valores de la media, la mediana, la desviación típica y el rango intercuartílico en función de si seguían o no una distribución normal (evaluada mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov).

En cuanto a la estadística inferencial, para la comparación entre variables cuantitativas con una distribución normal se han utilizado la prueba t de Student-Fisher o el análisis de la varianza ANOVA. En las comparaciones entre variables cuantitativas con distribución no normal se han utilizado las pruebas no paramétricas U de Mann-Whitney y de Kruskal-Wallis. Respecto a las variables cualitativas, las comparaciones se establecieron mediante la prueba de χ^2 . Para el análisis de supervivencia se han realizado curvas de Kaplan-Meier, y para el contraste de hipótesis, el test de *log-rank*. Para completar el estudio se ha utilizado además el modelo de regresión de Cox. Consideramos estadísticamente significativo un valor de $p < 0.05$.

Definiciones

La resección R0 se caracteriza por una ausencia total de tumor en los márgenes de resección con una

distancia libre de tumor $\geq 1 \text{ mm}^7$, mientras que la resección R1 se define como la presencia microscópica de tumor en los márgenes de resección con una distancia libre $<1 \text{ mm}^7$; en caso de invasión microscópica, la opinión adicional del cirujano diferenció las resecciones R1 de las R2⁷. Se han considerado MH sincrónicas aquellas que estaban presentes en el diagnóstico del CCR o que aparecieron en los 3 meses siguientes. Las diagnosticadas a partir de los 3 meses se han considerado metacrónicas^{4,18}. Se ha definido como hepatectomía menor la resección de hasta tres segmentos hepáticos, y hepatectomía mayor la resección de tres o más segmentos²⁸. Para la valoración de la estancia media hospitalaria se han tenido en cuenta tanto los días de ingreso en la sala de hospitalización como los días de ingreso en la UCI. Consideramos complicaciones posoperatorias las acontecidas durante los 90 días siguientes a la realización de la hepatectomía⁴ y definidas por la clasificación de Clavien y Dindo en 2009²⁹. La SG se ha definido desde la fecha de la cirugía hepática hasta la última revisión en consulta o hasta el fallecimiento. Quedaron excluidos del análisis estadístico de SG los cinco pacientes que fallecieron en el posoperatorio inmediato (90 días tras la hepatectomía).

Resultados

Pacientes con resección R0 (Tabla 1)

Este grupo constaba de 104 pacientes, de los cuales 69 (66.3%) eran hombres y 35 (33.7%) eran mujeres. La edad media en este grupo fue de 66.2 ± 10.4 años. De ellos, 87 (83.7%) presentaban un riesgo ASA I-II y 17 (16.3%) un riesgo ASA III-IV.

El tumor primario se localizó en el colon en 67 pacientes (64.4%), en el recto en 36 pacientes (34.6%) y en 1 paciente (1%) se diagnosticó un tumor en colon y recto de forma simultánea. Un total de 89 pacientes (85.6%) tenían un estadio III-IV, mientras que 15 (14.4%) se encontraban en estadio I-II. La QT adyuvante poscolectomía se administró en el 33.7% (35) de los pacientes.

Las MH fueron diagnosticadas de forma sincrónica en 60 pacientes (57.7%) y de forma metacrónica en 44 (42.3%). La distribución fue unilobar en 71 pacientes (68.3%) y bilobar en 33 (31.7%). Se administró QT neoadyuvante a 29 pacientes (27.9%). La mediana del valor de CEA fue de $14.8 \pm 4 \text{ ng/ml}$.

En 68 pacientes (65.4%) se realizó una hepatectomía menor y en 36 (34.6%) una hepatectomía mayor.

Tabla 1. Distribución de los pacientes en ambos grupos (R0 y R1) y en función de las variables analizadas, y valores de p tras realizar el contraste de hipótesis para cada una de las variables

	Grupo resección R0	Grupo resección R1	p
	Casos, n (%)	Casos, n (%)	
Factores dependientes del paciente			
Edad, años (n = 144)	66.2 ± 10.4*	63.3 ± 11.7*	0.158
Sexo (n = 144)			
Hombre	69 (66.3%)	28 (70%)	0.675
Mujer	35 (33.7%)	12 (30%)	
Riesgo ASA (n = 144)			
ASA 1-2	87 (83.7%)	32 (80%)	0.502
ASA 3-4	17 (16.3%)	8 (20%)	
Factores dependientes del tumor primario CCR			
Localización (n = 144)			
Colon	67 (64.4%)	27 (67.5%)	0.793
Recto	36 (34.6%)	13 (32.5%)	
Colon y recto	1 (1%)	0 (0%)	
Estadio tumoral (n = 144)			
I-II	15 (14.4%)	3 (7.5%)	0.280
III-IV	89 (85.6%)	36 (90%)	
Desconocido	0 (0%)	1 (2.5%)	
QT adyuvante poscolectomía (n = 144)			
No	69 (66.3%)	25 (62.5%)	0.664
Sí	35 (33.7%)	15 (37.5%)	
Factores dependientes de las metástasis hepáticas			
Sincronicidad (n = 144)			
Sí	60 (57.7%)	23 (57.5%)	0.983
No	44 (42.3%)	17 (42.5%)	
Localización (n = 144)			
Unilateral	71 (68.3%)	21 (52.5%)	0.078
Bilateral	33 (31.7%)	19 (47.5%)	
CEA al diagnóstico, ng/ml (n = 144)	14.8 ± 4*	13.8 ± 2*	0.735
QT adyuvante prehepatectomía (n = 144)			
No	75 (72.1%)	26 (65%)	0.403
Sí	29 (27.9%)	14 (35%)	
Factores dependientes de la resección hepática (n = 144)			
Segmentos resecados (n = 144)			
Hepatectomía menor (< 3 segmentos)	68 (65.4%)	29 (72.5%)	0.415
Hepatectomía mayor (≥ 3 segmentos)	36 (34.6%)	11 (27.5%)	
Transfusión intraoperatoria (n = 144)			
No	75 (72.1%)	28 (70%)	0.903
Sí	28 (26.9%)	11 (27.5%)	
Desconocido	1 (1%)	1 (2.5%)	
Mortalidad ingreso posoperatorio (Clavien Dindo V) (n = 144)			
No	101 (97.1%)	38 (95%)	0.535
Sí	3 (2.9%)	2 (5%)	
Morbilidad ingreso posoperatorio (Clavien Dindo I-IV) (n = 144)			
No	59 (56.7%)	23 (57.5%)	0.822
Sí	42 (40.4%)	15 (37.5%)	
Estancia media, días (n = 139)	8 ± 4*	8 ± 2*	0.960

(Continúa)

Tabla 1. Distribución de los pacientes en ambos grupos (R0 y R1) y en función de las variables analizadas, y valores de p tras realizar el contraste de hipótesis para cada una de las variables (continuación)

	Grupo resección R0	Grupo resección R1	p
	Casos, n (%)	Casos, n (%)	
Factores dependientes del seguimiento			
QT adyuvante poshepatectomía (n = 139)			
Sí	64 (63.4%)	25 (65.8%)	0.791
No	37 (36.6%)	13 (34.2%)	
Nueva hepatectomía			
No	77 (76.2%)	27 (71.1%)	0.530
Sí	24 (23.8%)	11 (28.9%)	

*Si la variable cuantitativa sigue una distribución no normal ($p < 0.05$) mediante la prueba de Kolmogórov-Smirnov se han empleado como medida de tendencia central la mediana y como medida de dispersión el recorrido intercuartílico. Para muestras independientes se ha realizado una prueba de Levene para la igualdad de varianzas. Si $p < 0.05$, la prueba t para la igualdad de varianzas no asumirá varianzas iguales para esa variable. Si $p > 0.05$, la prueba t para la igualdad de varianzas asumirá varianzas iguales para esa variable.

Durante la intervención quirúrgica, 28 pacientes (26.9%) requirieron transfusión sanguínea. Respecto a la morbilidad posoperatoria, 3 pacientes (2.9%) fallecieron (Clavien Dindo V), 42 (40.4%) sufrieron complicaciones de menor o mayor gravedad (Clavien Dindo I-IV) y 59 (56.7%) presentaron una evolución favorable sin complicaciones significativas. Exceptuando los pacientes que fallecieron en el posoperatorio inmediato en esta cohorte, la mediana de la estancia hospitalaria fue de 8 ± 4 días.

La QT adyuvante tras la hepatectomía se administró a 64 pacientes (63.4%). Durante el seguimiento, 24 pacientes (23.8%) requirieron una nueva hepatectomía, mientras que en 77 pacientes (76.2%) no se realizó un nuevo tratamiento quirúrgico sobre el hígado.

Pacientes con resección R1 (Tabla 1)

Este grupo incluyó 40 pacientes, de los cuales 28 (70%) eran hombres y 12 (30%) eran mujeres. La edad media de este grupo fue de 63.3 ± 11.7 años. De ellos, 32 (80%) presentaban un riesgo ASA I-II y 8 (20%) un riesgo ASA III-IV.

El tumor primario se localizó en el colon en 27 pacientes (67.5%) y en el recto en 13 pacientes (32.5%). Hubo 36 pacientes (90%) que se encontraban en estadio III-IV en el momento del diagnóstico del CCR y 3 (7.5%) que se encontraban en estadio tumoral I-II. El estadio tumoral de 1 paciente era desconocido (2.5%). Se administró QT adyuvante poscolectomía a 15 pacientes (37.5%).

Las MH fueron diagnosticadas de forma sincrónica en 23 pacientes (57.5%) y metacrónica en 17 (42.5%). La distribución de las MH fue unilobar en 21 pacientes (52.5%) y bilobar en 19 (47.5%). Fueron tratados con

QT neoadyuvante 14 pacientes (35%), mientras que 26 (65%) no recibieron este tratamiento. La mediana del valor de CEA en la cohorte R1 fue de 13.8 ± 2 ng/ml.

Se realizó una hepatectomía menor en 29 pacientes (72.5%) y una hepatectomía mayor en 11 (27.5%). Durante la intervención, 11 pacientes (27.5%) requirieron transfusión de hemoderivados. Respecto a la morbilidad posoperatoria, 2 pacientes (5%) fallecieron (Clavien Dindo V), 15 (37.5%) sufrieron complicaciones de distinta gravedad (Clavien Dindo I-IV) y 23 (57.5%) presentaron una evolución favorable sin complicaciones. Para los pacientes que no fallecieron en el posoperatorio inmediato, la media de la estancia hospitalaria fue de 8 ± 2 días. En esta cohorte, 25 pacientes (65.8%) fueron tratados con QT adyuvante. Durante el periodo de seguimiento, 11 pacientes (28.9%) requirieron una nueva intervención quirúrgica hepática.

Comparación entre ambos grupos (Tabla 1)

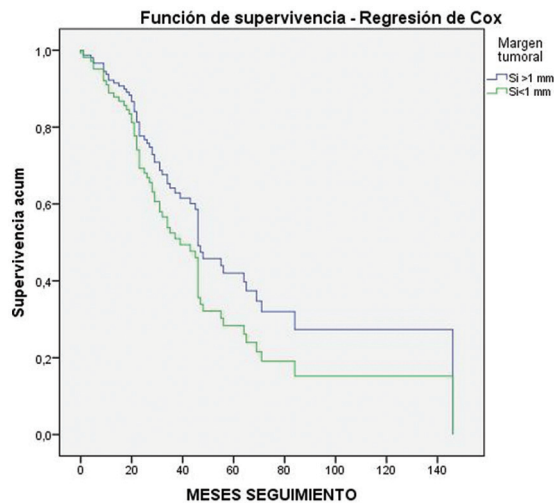
Al comparar ambos grupos de pacientes (R0 y R1), ninguno de los factores estudiados dependientes del paciente (edad, $p = 0.158$; sexo, $p = 0.675$; riesgo ASA, $p = 0.502$), del cáncer primario (localización colon-recto, $p = 0.793$; estadio tumoral, $p = 0.280$; QT adyuvante poscolectomía, $p = 0.664$), de la enfermedad metastásica (sincronicidad, $p = 0.983$; localización bilobar, $p = 0.078$; CEA al diagnóstico, $p = 0.735$) ni de la indicación de neoadyuvancia ($p = 0.403$) ha mostrado diferencias significativas en función de la afectación del margen.

El curso evolutivo de los pacientes basado en la morbilidad posoperatoria a 90 días no ha sido diferente en función de la afectación microscópica del

Tabla 2. Supervivencia actuarial a 1, 3 y 5 años tras la hepatectomía. Se incluye el valor de P tanto del análisis *log-rank* como mediante regresión de Cox

	Seguimiento, meses (X ± DT)	Supervivencia actuarial			p <i>log-rank</i>	p Cox
		1 año	3 años	5 años		
Resección (n = 139)						
R0 (≥ 1 mm)	67.57±8.59	89.4%	63.6%	44%	0.118	0.160
R1 (< 1 mm)	41.19±4.89	83.6%	57.4%	23%		

DT: desviación típica; X: media.

**Figura 1.** Curva de supervivencia según el modelo de regresión de Cox. La curva azul corresponde al grupo con resección R0. La curva verde corresponde al grupo con resección R1.

margen tumoral (mortalidad, $p = 0.535$; morbilidad, $p = 0.822$). La estancia media hospitalaria tampoco mostró diferencias significativas ($p = 0.960$).

Ambos grupos fueron comparables en cuanto al porcentaje de pacientes sometidos a hepatectomía mayor y menor ($p = 0.415$), y a la necesidad de transfusión intraoperatoria ($p = 0.903$). En cuanto a la indicación de tratamiento con QT adyuvante tras la hepatectomía y a la realización de una segunda hepatectomía, tampoco hubo diferencias entre ambos grupos ($p = 0.791$ y $p = 0.530$, respectivamente).

La supervivencia actuarial a 1, 3 y 5 años fue, según el tipo de resección, la siguiente: en la cohorte de resección R0, 89.4%, 63.6% y 44%, con una media de seguimiento de 67.57 ± 8.59 meses; y en la cohorte de resección R1, 83.6%, 57.4% y 23%, con una media de seguimiento de 41.19 ± 4.89 meses. En la evaluación de la supervivencia también se tuvieron en cuenta aquellos pacientes que durante el seguimiento requirieron una segunda hepatectomía. El análisis univariante mediante el estadístico *log-rank*

no evidenció diferencias significativas en cuanto a supervivencia entre ambas cohortes ($p = 0.118$). Los resultados del análisis mediante regresión de Cox son similares ($p = 0.160$) (Tabla 2 y Fig. 1).

Discusión

En nuestro centro, los criterios de resecabilidad para las MH de CCR se han ampliado basándose en un enfoque más agresivo que combina, entre otras, cirugía, QT neoadyuvante y adyuvante, técnicas de destrucción local y de oclusión portal, y resección de la enfermedad extrahepática, y que ante una recidiva plantea una nueva hepatectomía cuando es posible. Todo esto ha permitido aumentar el número de pacientes candidatos a cirugía.

El estudio histológico de la pieza de resección puede orientar el pronóstico e informa de la eficacia de la cirugía realizada. Consideramos el número de resecciones R0 como un índice de calidad, ya que un margen afecto tradicionalmente se ha considerado de mal pronóstico^{5,15,21,30,31}. Autores como Laurent et al.¹³ consideran que el margen de resección es el factor pronóstico más importante sobre el cual el cirujano es capaz de actuar, en especial con la ayuda de la ecografía intraoperatoria.

En nuestra serie, la resección R1 se logró en el 27.8% de los casos (40/144 pacientes), cifra inferior a la descrita en series como la de De Haas et al.⁷ (46.3%), superponible a la de autores como Sasaki et al.¹² (27.5%), Bodingbauer et al.¹⁹ (24.4%) y Mao et al.³² (30.8%), y superior a las de otros como Ayez et al.⁹ (13%), Laurent et al.¹³ (10%) y Andreou et al.³³ (14%). En nuestro trabajo, las cohortes fueron homogéneas y comparables en todas las variables del estudio. Ninguno de los factores estudiados dependientes del paciente (edad, sexo, riesgo ASA), del cáncer primario (localización colon-recto, estadio tumoral, QT adyuvante poscolectomía), de la enfermedad metastásica (sincronicidad, localización bilobar, CEA al

diagnóstico) ni de la indicación de neoadyuvancia nos ha permitido prever preoperatoriamente en qué pacientes hubiese sido más probable realizar una resección R1.

Para autores como Poultides et al.³⁴, las MH múltiples, grandes, centrales o próximas a estructuras biliares o vasculares se han relacionado con una mayor dificultad para obtener márgenes libres, dada la complejidad de la cirugía. En el estudio multicéntrico del grupo GAST³⁵, la sincronidad, la localización central y la resección de más de cuatro MH se relacionaron con un mayor número de resecciones R1. En nuestro estudio se ha observado una tendencia a un mayor número de lesiones bilobares en el grupo R1 (47.5% vs. 31.7%; $p = 0.078$), por lo que nuestros resultados parecen concordar con lo afirmado por Poultides et al.³⁴ y Eveno et al.³⁶, para quienes la afectación bilobar sí implicó mayor número de resecciones R1. Recientemente, Mao et al.³² han publicado un trabajo que relacionaba en una escala descrita por Sasaki et al.^{37,38} la carga tumoral (tamaño y número de MH) con la recurrencia y la supervivencia en 286 pacientes (88 con resección R1). Observaron que el impacto de una resección R1 era más importante en los pacientes con baja carga tumoral, ya que en aquellos con alta carga tumoral el pronóstico empeoraba con independencia de que la resección fuera R0³². Esto orienta a que existen factores biológicos inherentes al propio tumor que implican una mayor agresividad y un peor pronóstico. Para Truant et al.³⁹, las resecciones R1 se asociaron con resecciones más complejas y con una enfermedad más avanzada, y a pesar de que las resecciones R1 no se comportaron como un factor de peor supervivencia en su serie, reflejaban una enfermedad más agresiva. El hecho de que la resección R1 no se comportara como factor de mal pronóstico lo atribuyeron a la eficacia de la QT neoadyuvante, que disminuyó la recurrencia en el margen tumoral del 31.3% al 19.2% en pacientes con resecciones R1.

El objetivo de la QT neoadyuvante es convertir en resecables las lesiones inicialmente irresecables o no óptimamente resecables, y de esta forma poder realizar una cirugía radical^{39,40}. Ng et al.⁴¹ observaron que la respuesta de las MH a la neoadyuvancia no solo se basó en una reducción concéntrica de la masa tumoral y en el porcentaje de células viables, sino también en la ausencia de microsateletosis a una distancia mayor de 4 mm. En nuestro trabajo no se ha observado relación entre la administración de neoadyuvancia y la resección R1 ($p = 0.403$). Nuestros

resultados son similares a los de Ayez et al.⁹, dado que el 29.9% de los pacientes recibieron neoadyuvancia (27.9% de los R0 y 35% de los R1), pero contrastan con los de Laurent et al.¹³, en cuyo estudio el 86% de los pacientes recibieron neoadyuvancia. Según Lehmann et al.⁴⁰, en pacientes con lesiones resecables, pero con factores de mal pronóstico (lesiones múltiples, bilobares, sincrónicas), la neoadyuvancia puede ayudar a identificar a los pacientes buenos respondedores con biología tumoral favorable que pueden obtener un beneficio de supervivencia. Algunos estudios^{33,42} no observaron diferencias en la supervivencia entre los grupos R1 y R0 en pacientes con buena respuesta histopatológica. En contra, los pacientes con respuesta subóptima y resección R1 presentaron una supervivencia inferior a la del grupo R0^{33,42}. Andreou et al.³³ recomiendan que los pacientes con escasa respuesta a la QT neoadyuvante, en los que se anticipan unos márgenes de resección próximos, sean tratados con QT de segunda línea antes de plantear el tratamiento quirúrgico, y que incluso este se plantee solo si es factible conseguir una resección R0.

Considerando como margen positivo la presencia de tumor a menos de 1 mm del borde de resección, el grupo del Paul Brousse⁷ publicó sus resultados en 436 pacientes (202 resecciones R1), concluyendo que, a pesar de una mayor tasa de recurrencia de las resecciones R1, su supervivencia fue similar a la de los pacientes con resección R0 siempre que recibirían QT adyuvante a la hepatectomía. En nuestro estudio recibieron QT adyuvante el 64% (63.4% de los R0 y 65.8% de los R1). Salvo excepciones, en nuestro centro se indica en pacientes con resección R1 para eliminar los depósitos microscópicos tumorales, aunque ambos grupos fueron comparables en cuanto a la indicación de QT adyuvante ($p = 0.791$). Por lo tanto, el impacto del margen dependería no solo del paciente, sino también de la biología tumoral y de la utilización de QT moderna. Esto puede haber contribuido a que la resección R1 en nuestra serie no se haya confirmado como factor pronóstico sobre la supervivencia. Para Truant et al.³⁹, la respuesta a la QT neoadyuvante ayuda a conseguir márgenes, aunque sean más estrechos, y el uso combinado de QT adyuvante puede ayudar a reducir los depósitos residuales tumorales en el margen (micrometástasis). Coincidimos con este grupo³⁹ y con el de Hamady et al.¹⁸ en que la QT perioperatoria debe ser la norma en pacientes con enfermedad avanzada. No obstante, nuestro grupo considera que, con independencia de

la QT, obtener un margen de resección R0 debe ser el objetivo principal de la cirugía.

El margen R1 no se ha confirmado como un factor de riesgo para la recurrencia en series como las de Muratore et al.¹¹, Figueras et al.¹⁴, Vandeweyer et al.¹⁵ y Hamady et al.¹⁸. La recurrencia en los pacientes con resección R1 en la serie de Pawlik et al.²¹ fue del 40.4%, del 68.8% en la de Muratore et al.¹¹ y del 74% en la de De Haas et al.⁷. Konopke et al.³⁵ relacionaron un margen < 2 mm con un aumento significativo de la recurrencia global y hepática, pero al igual que en nuestro trabajo la supervivencia de los pacientes R1 no fue significativamente menor que la de los pacientes R0. En nuestro estudio, la supervivencia global a 1, 3 y 5 años fue de 89.4% vs. 83.6%, 63.6% vs. 57.4% y 44% vs. 23%, respectivamente ($p = 0.160$), resultados que están en la línea de los aportados por De Haas et al.⁷, Muratore et al.¹¹, Vandeweyer et al.¹⁵, Bodingbauer et al.¹⁹, Pawlik et al.²¹, Kokudo et al.⁴³ y Wray et al.⁴⁴. Por otra parte, De Haas et al.⁷ compararon las recidivas hepáticas en pacientes con resección R0 y R1, y fueron mayores en el grupo de resección R1, aunque no ocurrían siempre en los márgenes de resección sino también en otras localizaciones hepáticas, de modo que las recidivas en el margen de resección eran comparables entre los pacientes con resecciones R0 y R1. Obtuvieron supervivencias medias de 77 y 84 meses para los grupos R0 y R1, respectivamente, y supervivencias globales a 5 y 10 años del 61% y el 43% en el grupo R0 y del 57% y el 37% en el grupo R1. En la misma línea, Bodingbauer et al.¹⁹ estudiaron la recidiva tanto hepática como extrahepática en función del margen de resección, y concluyeron que el estado del margen de resección no influyó sobre la recidiva extrahepática ni hepática, y en esta última tampoco observaron diferencias en cuanto a las recidivas en el margen de resección o en otro lugar del parénquima hepático. En nuestro estudio, el 23.8% de los pacientes con resección R0 y el 28.9% de los pacientes con resección R1 requirieron durante el seguimiento una nueva hepatectomía. La diferencia entre ambos grupos en cuanto al número de nuevas hepatectomías no fue estadísticamente significativa ($p = 0.530$), lo cual iría en consonancia con lo publicado por De Haas et al.⁷ y Bodingbauer et al.¹⁹. A pesar de que en nuestro trabajo y en los suyos el estudio la SG incluyó a los pacientes que requirieron nueva hepatectomía, no registramos la SLE ni el lugar de la recidiva hepática, como sí hicieron ellos^{7,19}. A pesar de esto, los resultados de las publicaciones de De Haas et al.⁷ y Bodingbauer et al.¹⁹ cuestionarían el carácter

inherente de la recidiva en el propio margen de resección de las resecciones R1.

En la literatura actual se han analizado las diferencias en cuanto a supervivencia entre pacientes con resección R0 y los pacientes con resección R1. En algunos estudios^{7,13,19} no se observaron diferencias significativas en la supervivencia global entre las resecciones R0 y R1. Estos resultados orientan a que no poder conseguir márgenes negativos no debe ser una contraindicación para el tratamiento quirúrgico de las MH. En nuestro trabajo tampoco se observaron diferencias significativas en cuanto a la SG a 1, 3 y 5 años, aunque las diferencias en la SG entre los pacientes con resección R0 y con resección R1 a 5 años no fueron llamativas (44% y 23%, respectivamente; $p = 0.160$).

El presente estudio ha pretendido realizar una fotografía de los resultados de la práctica diaria en nuestro hospital, pero presenta, al igual que otros^{19,36}, el sesgo de un tamaño muestral relativamente pequeño. En un futuro, con la incorporación de más pacientes al análisis estadístico y un mayor tiempo de seguimiento, será más factible realizar un análisis multivariante y podremos aclarar la verdadera influencia del margen sobre la supervivencia. Estos sesgos también pueden justificar determinadas cifras llamativas en nuestro estudio, pero no estadísticamente significativas, como por ejemplo la mortalidad posoperatoria (2.9% en el grupo R0 vs. 5% en el grupo R1; $p = 0.535$), si bien este parámetro puede verse influenciado por otras variables no estudiadas en nuestro trabajo, como la comorbilidad del paciente (no valorada a través del riesgo ASA)⁴⁵ o la propia dificultad de la hepatectomía (basada en la necesidad de maniobras de Pringle por proximidad de las MH a estructuras vasculares, etc.)²³.

La QT neoadyuvante moderna, junto con el desarrollo de nuevas técnicas quirúrgicas, han mejorado la seguridad en la realización de cirugías limitadas conservadoras de parénquima, con una mortalidad posoperatoria casi nula y una baja tasa de morbilidad⁴⁶. Aunque algunos grupos han relacionado las resecciones no anatómicas con mayores tasas de resecciones R1^{7,20}, otros autores no han encontrado ninguna relación³⁶, incluso tras resecciones laparoscópicas⁴⁷. Vigano et al.²³ publicaron un estudio con 226 pacientes sometidos a cirugías limitadas y compararon la influencia del margen R1 parenquimatoso y del margen R1 vascular. Por definición, para el grupo de Milán el despegamiento de la MH de un vaso intrahepático mayor es una resección R1 (R1 vascular),

del mismo modo que exponer la MH a través de la línea de transección también lo es (R1 parenquimatosa)²³. Consideran que en los pacientes con MH inicialmente irresecables o no óptimamente resecables el despegamiento vascular puede convertirlas en resecables, mientras que en los pacientes con MH resecables de entrada se puede disminuir el número de hepatectomías mayores.

Otro aspecto ampliamente analizado es la utilización de un elemento de disección y coagulación (en nuestro centro se utiliza un bisturí ultrasónico con efecto «cavitación» y un sistema de sellado también ultrasónico) que volatilizan, aspiran y coagulan el tejido adyacente a la MH durante la transección, brindando un margen adicional de 1-2 mm según Pawlik et al.²¹ o de hasta 5 mm según Bodingbauer et al.¹⁹. Coincidimos con Hamady et al.¹⁸, Poultides et al.³⁴ y Postriganova et al.⁴⁷ en que el análisis histológico tiende a infraestimar la distancia del margen conseguido, sobreestimando el porcentaje de resecciones R1. Por tanto, el margen verdaderamente importante es el que queda en el paciente y no en la pieza de resección, aunque es este último el que objetiva el patólogo.

Estamos de acuerdo con Margonis et al.¹⁰ y otros autores^{18,48} en la necesidad de hallar marcadores biológicos e inmunohistoquímicos que complementen a los clinicopatológicos y que permitan orientar la agresividad biológica tumoral, como ha expuesto el grupo de Muratore et al.¹¹. En nuestro estudio, los factores relacionados con una mayor agresividad biológica (como el estadio del CCR, la sincronicidad de las MH, las MH bilobares o los valores elevados de CEA) no han sido diferentes en función del margen obtenido, por lo que tampoco nos han orientado acerca de en qué pacientes la biología tumoral era menos favorable. Según Tanaka et al.⁴², ante un tumor con mayor agresividad biológica el impacto negativo del margen obtenido tras la cirugía es más secundario.

Ciertos estudios han demostrado que la cifra de CEA preoperatorio tiene valor pronóstico y, aunque su función exacta no está clara, un nivel alto de CEA podría reflejar una mayor agresividad tumoral, favoreciendo la diseminación peritoneal y la recidiva extrahepática⁴⁹. De acuerdo con otros autores^{12,49}, creemos que el nivel de CEA tanto al diagnóstico de las MH de CCR como antes de la hepatectomía se puede comportar como un indicador indirecto de agresividad biológica del tumor y de su respuesta a la QT. Sin embargo, en nuestro caso no ha servido para prever la afectación microscópica del margen ($p = 0.735$). En

contra de nuestros resultados, el grupo del Paul Brousse⁷ observó que un CEA > 10 ng/ml fue un factor independiente de peor pronóstico sobre la supervivencia global, a diferencia de la resección R1, que no lo fue, y por eso concluyen que es la biología tumoral el factor que más influye en el pronóstico.

A pesar de perseguir siempre una cirugía R0, en vista de nuestros resultados, no consideramos la imposibilidad técnica para finalmente llevarlas a cabo y acabar realizando resecciones R1 como una contraindicación formal para la cirugía siempre y cuando no implique una resección R2^{7,15}. La justificación para esta actitud se basa en la administración de protocolos cada vez más efectivos de QT neoadyuvante y adyuvante. A pesar de que nuestros resultados muestran una supervivencia en los pacientes con margen R1 del 23% a 5 años, el planteamiento de la administración de QT aislada si se contraindica la cirugía es una opción únicamente paliativa, con una supervivencia media de 4.5-21 meses tras el diagnóstico^{8,48,50}. En nuestro estudio, los pacientes con resección R1 han presentado una supervivencia solapable a la de los pacientes con resección R0, por lo que parece razonable nuestra actitud agresiva de combinar la cirugía con QT neoadyuvante y adyuvante a la hepatectomía^{7,44,48,50}.

Por otra parte, los casos con resección R1 que sufren recurrencia de su enfermedad tienen la misma posibilidad en nuestro comité de tumores de plantearse una nueva resección hepática ($p = 0.530$), aplicación de radiofrecuencia (RF) si la recurrencia es hepática o plantearse una resección de la enfermedad extrahepática, de forma que la supervivencia tiende a igualarse a la de los pacientes R0. Postriganova et al.⁴⁷ observaron que la mayoría de las recurrencias locales tras cirugías conservadoras eran nuevamente resecables, por lo que la posibilidad de realizar una nueva hepatectomía pudo contribuir a que las supervivencias de los pacientes R0 y R1 fueran solapables.

Nuestro estudio tiene varias limitaciones. Se trata de un trabajo unicéntrico y retrospectivo con una muestra de 144 pacientes, que es un número limitado si se compara con otros estudios de la literatura. El análisis efectuado fue univariante y no multivariante. Aunque se ha tenido en cuenta la aplicación de QT neoadyuvante y adyuvante, las diferencias en cuanto a la estructura sanitaria propia de cada país, la selección de pacientes, los protocolos utilizados y la duración del tratamiento han hecho que algunos de los resultados sean difíciles

de interpretar y comparar con los de otros grupos de trabajo. Tampoco hemos podido describir la QT utilizada en cada paciente ni hemos podido identificar los pacientes «buenos» o «malos» respondedores a la neoadyuvancia.

Conclusiones

En nuestra serie de pacientes, la SG no ha sido diferente en función de la afectación microscópica del margen tumoral. Por lo tanto, consideramos indicada la hepatectomía en cualquier paciente (sin contraindicación para una cirugía mayor) con MH reseccables siempre que se mantenga un remanente hepático suficiente, con independencia de la afectación microscópica final del margen tumoral.

Ninguno de los factores estudiados dependientes del paciente, del cáncer primario, de las MH y de la indicación de QT neoadyuvante nos ha permitido prever preoperatoriamente en qué pacientes hubiese sido más probable realizar una resección R1, así como tampoco lo han hecho los factores relacionados con una mayor agresividad biológica tumoral.

Por último, destacamos que en nuestro centro la ampliación de los criterios de reseccabilidad para las MH de CCR, basados en un enfoque más agresivo, ha permitido aumentar el número de pacientes candidatos a cirugía, y consideramos que es una estrategia correcta que respeta los estándares de calidad establecidos.

Para el futuro, un estudio con mayor número de pacientes y un seguimiento más prolongado, junto con la publicación de nuevos estudios aleatorizados, podrán llegar a demostrar el verdadero beneficio de este tratamiento multidisciplinario agresivo. No obstante, hasta la identificación de factores biológicos inherentes al propio tumor que actualmente todavía se desconocen, esta política parece la indicada a la vista de los resultados obtenidos en el presente trabajo.

Financiamiento

Los autores declaran no haber recibido financiamiento para este trabajo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Bibliografía

1. Margonis GA, Sasaki K, Andreatos N, Kim Y, Merath K, Wagner D, et al. KRAS mutation status dictates optimal surgical margin width in patients undergoing resection of colorectal liver metastases. *Ann Surg Oncol*. 2017;24:264-71.
2. Deshwar A, Margonis GA, Andreatos N, Barbon C, Wang J, Buettner S, et al. Double KRAS and BRAF mutations in surgically treated colorectal cancer liver metastases: an international, multi-institutional case series. *Anticancer Res*. 2018;38:2891-5.
3. Cai GX, Cai SJ. Multi-modality treatment of colorectal liver metastases. *World J Gastroenterol*. 2012;18:16-24.
4. de Haas RJ, Wicherts DA, Andreani P, Pascal G, Saliba F, Ichai P, et al. Impact of expanding criteria for resectability of colorectal metastases on short- and long-term outcomes after hepatic resection. *Ann Surg*. 2011;253:1069-79.
5. Pawlik TM, Schlick RD, Choti MA. Expanding criteria for resectability of colorectal liver metastases. *Oncologist*. 2008;13:51-64.
6. Choti MA, Sitzmann JV, Tiburi MF, Sumetchotimetha W, Rangsin R, Schlick RD, et al. Trends in long-term survival following liver resection for hepatic colorectal metastases. *Ann Surg*. 2002;235:759-66.
7. de Haas RJ, Wicherts DA, Flores E, Azoulay D, Castaing D, Adam R. R1 resection by necessity for colorectal liver metastases: is it still a contraindication to surgery? *Ann Surg*. 2008;248:626-37.
8. Are C, Gonen M, Zazzali K, Dematteo RP, Jarnagin WR, Fong Y, et al. The impact of margins on outcome after hepatic resection for colorectal metastasis. *Ann Surg*. 2007;246:295-300.
9. Ayez N, Lalmahomed ZS, Eggermont AMM, Ijzermans JNM, de Jonge J, van Montfort K, et al. Outcome of microscopic incomplete resection (R1) of colorectal liver metastases in the era of neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg Oncol*. 2012;19:1618-27.
10. Margonis GA, Sergentanis TN, Ntanasis-Stathopoulos I, Andreatos N, Tzaniinis IG, Sasaki K, et al. Impact of surgical margin width on recurrence and overall survival following R0 hepatic resection of colorectal metastases: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg*. 2018;267:1047-55.
11. Muratore A, Ribero D, Zimmitti G, Mellano A, Langella S, Capussotti L. Resection margin and recurrence-free survival after liver resection of colorectal metastases. *Ann Surg Oncol*. 2010;17:1324-9.
12. Sasaki K, Margonis GA, Andreatos N, Wilson A, Weiss M, Wolfgang C, et al. Prognostic impact of margin status in liver resections for colorectal metastases after bevacizumab. *Br J Surg*. 2017;104:926-35.
13. Laurent C, Adam JP, Denost Q, Smith D, Saric J, Chiche L. Significance of R1 resection for advanced colorectal liver metastases in the era of modern effective chemotherapy. *World J Surg*. 2016;40:1191-9.
14. Figueras J, Burdio F, Ramos E, Torras J, Lladó L, López-Ben S, et al. Effect of subcentimeter nonpositive resection margin on hepatic recurrence in patients undergoing hepatectomy for colorectal liver metastases. Evidence from 663 liver resections. *Ann Oncol*. 2007;18:1190-5.
15. Vandeweyer D, Neo EL, Chen JW, Maddern GJ, Wilson TG, Padbury RT. Influence of resection margin on survival in hepatic resections for colorectal liver metastases. *HPB (Oxford)*. 2009;11:499-504.
16. Cucchetti A, Ercolani G, Cescon M, Bigonzi E, Peri E, Ravaioli M, et al. Impact of subcentimeter margin on outcome after hepatic resection for colorectal metastases: a meta-regression approach. *Surgery*. 2012;151:691-9.
17. Dhir M, Lyden ER, Wang A, Smith LM, Ullrich F, Are C. Influence of margins on overall survival after hepatic resection for colorectal metastasis: a meta-analysis. *Ann Surg*. 2011;254:234-42.
18. Hamady ZZ, Lodge JP, Welsh FK, Toogood GJ, White A, John T, et al. One-millimeter cancer-free margin is curative for colorectal liver metastases: a propensity score case-match approach. *Ann Surg*. 2014;259:543-8.
19. Bodingbauer M, Tamandl D, Schmid K, Plank C, Schima W, Gruenberger T. Size of surgical margin does not influence recurrence rates after curative liver resection for colorectal cancer liver metastases. *Br J Surg*. 2007;94:1133-8.

20. Welsh FK, Tekkis PP, O'Rourke T, John TG, Rees M. Quantification of risk of a positive (R1) resection margin following hepatic resection for metastatic colorectal cancer: an aid to clinical decision-making. *Surg Oncol.* 2008;17:3-13.
21. Pawlik TM, Scoggins CR, Zorzi D, Abdalla EK, Andres A, Eng C, et al. Effect of surgical margin status on survival and site of recurrence after hepatic resection for colorectal metastases. *Ann Surg.* 2005;241:715-22, discussion 22-4.
22. Andreou A, Knitter S, Schmelzle M, Kradolfer D, Maurer MH, Auer TA, et al. Recurrence at surgical margin following hepatectomy for colorectal liver metastases is not associated with R1 resection and does not impact survival. *Surgery.* 2021;169:1061-8.
23. Viganò L, Procopio F, Cimino MM, Donadon M, Gatti A, Costa G, et al. Is tumor detachment from vascular structures equivalent to R0 resection in surgery for colorectal liver metastases? An observational cohort. *Ann Surg Oncol.* 2016;23:1352-60.
24. Mentha G, Roth AD, Terraz S, Giostra E, Gervaz P, Andres A, et al. 'Liver first' approach in the treatment of colorectal cancer with synchronous liver metastases. *Dig Surg.* 2008;25:430-5.
25. Reddy SK, Pawlik TM, Zorzi D, Gleisner AL, Ribero D, Assumpcao L, et al. Simultaneous resections of colorectal cancer and synchronous liver metastases: a multi-institutional analysis. *Ann Surg Oncol.* 2007;14:3481-91.
26. Schnitzbauer AA, Lang SA, Goessmann H, Nadalin S, Baumgart J, Farkas SA, et al. Right portal vein ligation combined with in situ splitting induces rapid left lateral liver lobe hypertrophy enabling 2-staged extended right hepatic resection in small-for-size settings. *Ann Surg.* 2012;255:405-14.
27. Donati M, Stavrou GA, Oldhafer KJ. Current position of ALPPS in the surgical landscape of CRLM treatment proposals. *World J Gastroenterol.* 2013;19:6548-54.
28. Capussotti L, Ferrero A, Viganò L, Ribero D, Lo Tesoriere R, Polastri R. Major liver resections synchronous with colorectal surgery. *Ann Surg Oncol.* 2007;14:195-201.
29. Clavien PA, Barkun J, de Oliveira ML, Vauthey JN, Dindo D, Schulick RD, et al. The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience. *Ann Surg.* 2009;250:187-96.
30. Altendorf-Hofmann A, Scheele J. A critical review of the major indicators of prognosis after resection of hepatic metastases from colorectal carcinoma. *Surg Oncol Clin N Am.* 2003;12(1):165-92, xi.
31. Konopke R, Kersting S, Makowicz F, Gassmann P, Kuhlisch E, Senninger N, et al. Resection of colorectal liver metastases: is a resection margin of 3 mm enough? A multicenter analysis of the GAST Study Group. *World J Surg.* 2008;32:2047-56.
32. Mao R, Zhao JJ, Bi XY, Zhang YF, Li ZY, Zhou JG, et al. Interaction of margin status and tumour burden determines survival after resection of colorectal liver metastases: a retrospective cohort study. *Int J Surg.* 2018;53:371-7.
33. Andreou A, Aloia TA, Brouquet A, Dickson PV, Zimmitti G, Maru DM, et al. Margin status remains an important determinant of survival after surgical resection of colorectal liver metastases in the era of modern chemotherapy. *Ann Surg.* 2013;257:1079-88.
34. Poultides GA, Schulick RD, Pawlik TM. Hepatic resection for colorectal metastases: the impact of surgical margin status on outcome. *HPB (Oxford).* 2010;12:43-9.
35. Konopke R, Kersting S, Makowicz F, Gassmann P, Kuhlisch E, Senninger N, et al. Resection of colorectal liver metastases: is a resection margin of 3 mm enough? *World J Surg.* 2008;32:2047-56.
36. Eveno C, Karoui M, Gayat E, Luciani A, Aurialt ML, Kluger MD, et al. Liver resection for colorectal liver metastases with peri-operative chemotherapy: oncological results of R1 resections. *HPB (Oxford).* 2013;15:359-64.
37. Sasaki K, Margonis GA, Andreatos N, Zhang XF, Buettner S, Wang J, et al. The prognostic utility of the "Tumor Burden Score" based on preoperative radiographic features of colorectal liver metastases. *J Surg Oncol.* 2017;116:515-23.
38. Sasaki K, Morioka D, Conci S, Margonis GA, Sawada Y, Ruzzenente A, et al. The Tumor Burden Score: a new "metro-ticket" prognostic tool for colorectal liver metastases based on tumor size and number of tumors. *Ann Surg.* 2018;267:132-41.
39. Truant S, Sequier C, Leteurtre E, Boleslawski E, Elamrani M, Huet G, et al. Tumour biology of colorectal liver metastasis is a more important factor in survival than surgical margin clearance in the era of modern chemotherapy regimens. *HPB (Oxford).* 2015;17:176-84.
40. Lehmann K, Rickenbacher A, Weber A, Pestalozzi BC, Clavien PA. Chemotherapy before liver resection of colorectal metastases: friend or foe? *Ann Surg.* 2012;255:237-47.
41. Ng JK, Urbanski SJ, Mangat N, McKay A, Sutherland FR, Dixon E, et al. Colorectal liver metastases contract centripetally with a response to chemotherapy: a histomorphologic study. *Cancer.* 2008;112:362-71.
42. Tanaka K, Nijiri K, Kumamoto T, Takeda K, Endo I. R1 resection for aggressive or advanced colorectal liver metastases is justified in combination with effective prehepatectomy chemotherapy. *Eur J Surg Oncol.* 2011;37:336-43.
43. 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.
44. Wray CJ, Lowy AM, Matthews JB, James LE, Mammen JM, Choe KA, et al. Intraoperative margin re-resection for colorectal liver metastases. *J Surg Educ.* 2007;64:150-7.
45. Hoffmann K, Hinz U, Stravodimos C, Knoblich T, Schön MR, Büchler MW, et al. Risk assessment for liver resection. *Surgery.* 2018;164:998-1005.
46. Tamandl D, Gruenberger B, Herberger B, Schoppmann S, Bodingbauer M, Schindl M, et al. Selective resection of colorectal liver metastases. *Eur J Surg Oncol.* 2007;33:174-82.
47. Postriganova N, Kazaryan AM, Rösok BI, Fretland A, Barkhatov L, Edwin B. Margin status after laparoscopic resection of colorectal liver metastases: does a narrow resection margin have an influence on survival and local recurrence? *HPB (Oxford).* 2014;16:822-9.
48. Serrablo A, Paliogiannis P, Pulighe F, Moro SS, Borrego-Estela V, Attene F, et al. Impact of novel histopathological factors on the outcomes of liver surgery for colorectal cancer metastases. *Eur J Surg Oncol.* 2016;42:1268-77.
49. Minagawa M, Yamamoto J, Kosuge T, Matsuyama Y, Miyagawa S, Makuuchi M. Simplified staging system for predicting the prognosis of patients with resectable liver metastasis: development and validation. *Arch Surg (Chicago, Ill: 1960).* 2007;142:269-76; discussion 77.
50. Molinos Arruebo I. Surgical treatment of patients with colorectal liver metastases in a third level hospital. Study of the survival prognostic factors. [PhD Thesis]. Zaragoza: Zaragoza University; 2013.