

ACTAS DE LA

ASOCIACION ARGENTINA DE CIRUGIA

Registro Nacional de la Propiedad Intelectual N° 293.917

Sexagésimo Cuarto Congreso Argentino de Cirugía

Trigésimo Séptimo Congreso Argentino
de Cirugía Torácica

Segundo Congreso Sudamericano
de Cirugía Torácica

Décimo Octavo Congreso Argentino
de Coloproctología

Vigésimosegundas Jornadas Argentinas de Angiología

Buenos Aires, 1993

Publicado bajo la dirección del
COMITE DE PUBLICACIONES DE LA
ASOCIACION ARGENTINA DE CIRUGIA
Marcelo T. de Alvear 2415
(1122) BUENOS AIRES

**ASOCIACION ARGENTINA DE CIRUGIA
COMISION DIRECTIVA**

Presidente:	Santiago G. Perera
Vicepresidente 1º:	Héctor D. Santángelo
Vicepresidente 2º:	Alfredo Martínez Marull
Secretario General:	Guillermo A. Flaherty
Secretario de Actas:	Daniel L. Debonis
Tesorero:	Fernando Bonadeo Lassalle
Protesorero:	José M. Almanza

VOCALES

Jorge R. Defelitto, Alejandro S. Oría, Emilio J. Pollastri y Carlos A. Sala

VOCALES SUPLENTES

Jorge R. Ciribé, Alfredo P. FernándezMarty, Jorge García Castellanos (h), Jorge L. Nazar,

Ricardo L. Oddi y Horacio G. Rumbo

DIRECTOR

Martín E. Mihura

SECRETARIA EJECUTIVA

Victoria I. de Coiset

CONSEJO CONSULTIVO

Jorge Manrique, Horacio P.P.J. Achával Ayerza, Enrique M. Beveraggi,

Vicente P. Gutiérrez y Jorge M. Moroni

COMITE DE PUBLICACIONES

PRESIDENTE

M. Raúl Pujato

VICEPRESIDENTE

Enrique S. Caruso

COMITE CIENTIFICO Y DE EDUCACION

PRESIDENTE

Hugo Esteva

VICEPRESIDENTE

José C. Fassi

SECRETARIO

Eduardo B. Arribalzaga

REVISTA ARGENTINA DE CIRUGIA

DIRECTOR

Angel N. Bracco

COMITE COLEGIO ARGENTINO

DE CIRUJANOS

PRESIDENTE

Jorge L. Manrique

VICEPRESIDENTE

Amílcar Vaccario

SECRETARIO

Ricardo A. Desmery

SECRETARIOS DE REDACCION

José M. Almanza

Juan E. Alvarez Rodríguez

Julio Baldi

H. Pablo Curutchet

Hugo Esteva

Claudio Iribarren

B. Blas Mancini

Alejandro S. Oría

M. Raúl Pujato

Florentino A. Sanguinetti

EDITOR JEFE

Eduardo B. Arribalzaga

COMITE DE ASUNTOS PROFESIONALES

PRESIDENTE

Juan M. Astiz

VICEPRESIDENTE

Alberto M. Paladino

SECRETARIO

Mario A. Beraudo

SEXAGESIMO CUARTO CONGRESO ARGENTINO DE CIRUGIA
TRIGESIMO SEPTIMO CONGRESO ARGENTINO
DE CIRUGIA TORACICA
DECIMO OCTAVO CONGRESO ARGENTINO DE COLOPROCTOLOGIA
VIGESIMO SEGUNDAS JORNADAS ARGENTINAS DE ANGIOLOGIA
Buenos Aires, 4 al 8 de octubre 1993

COMITE EJECUTIVO

PRESIDENTE

Alfredo Martínez Marull

VICEPRESIDENTE

Claudio Barredo

SECRETARIO GENERAL

Guillermo A. Flaherty

SECRETARIOS

Mariano E. Giménez, Germán V. Lozano, Ricardo J. Viola y Alfonso Martinho

CAPITULO
SOCIEDAD ARGENTINA DE
CIRUGIA TORACICA Y CARDIOVASCULAR

COMISION DIRECTIVA

PRESIDENTE

Bartolomé C. Vasallo

VICEPRESIDENTE 1º

Horacio A. Della Torre

SECRETARIO GENERAL

Carlos H. Spector

ASOCIACION ARGENTINA
DE ANGIOLOGIA

PRESIDENTE

Ricardo M. Etcheverry

VICEPRESIDENTE

Daniel A. Bracco

SECRETARIO

Jorge A. Guasch

SOCIEDAD ARGENTINA DE
COLOPROCTOLOGIA

PRESIDENTE

Alfredo Graziano

VICEPRESIDENTE

Eduardo J. Donnelly

SECRETARIO GENERAL

Jorge A. Rodríguez Martín

PRESIDENTE DEL 18º CONGRESO ARGENTINO
DE COLOPROCTOLOGIA

Enrique Spirandelli

CONFEDERACION SUDAMERICANA DE CIRUGIA TORACICA

PRESIDENTE

José J. Camargo

**PRESIDENTES DE LOS CONGRESOS DE LA
ASOCIACION ARGENTINA DE CIRUGIA**

Primero	(1928)	R. Armando Marotta
Segundo	(1930)	Eduardo F. Beláustegui
Tercero	(1931)	Ernesto Romagosa
Cuarto	(1932)	Arturo Zabala
Quinto	(1933)	Enrique Finochietto
Sexto	(1934)	José Arce
Séptimo	(1935)	Marcelo Viñas
Octavo	(1936)	Alejandro Ceballos
Noveno	(1937)	Luis A. Tamini
Décimo	(1938)	José M. Jorge
Undécimo	(1939)	Roberto Solé
Duodécimo	(1940)	Alberto Baraldi
Decimotercero	(1941)	Arnaldo Caviglia
Decimocuarto	(1942)	Carlos Robertson Lavallo
Decimoquinto	(1943)	Oscar Copello
Decimosexto	(1944)	Pablo E. Mirizzi
Decimoséptimo	(1945)	Rodolfo E. Pasman
Decimoctavo	(1947)	Manuel Ruiz Moreno
Decimonoveno	(1948)	Oscar J. Cames
Vigésimo	(1949)	Adolfo E. Landívar
Vigésimoprimer	(1950)	Delfor del Valle
Vigésimsegundo	(1951)	Vicente Gutiérrez
Vigésimotercero	(1952)	Juan M. Allende
Vigésimocuarto	(1953)	Carlos J. Allende
Vigésimoquinto	(1954)	Federico E. Christman
Vigésimosexto	(1955)	Alejandro J. Pavlovsky
Vigésimoséptimo	(1956)	José A. Caeiro
Vigésimoctavo	(1957)	Carlos E. Ottolenghi
Vigésimonoveno	(1958)	Carlos E. Velasco Suárez
Trigésimo	(1959)	Mario M. J. Brea
Trigésimoprimer	(1960)	Wenceslao Tejerina Fotheringham
Trigésimosegundo	(1961)	Angel F. San Martín
Trigésimotercero	(1962)	Juan R. Michans
Trigésimocuarto	(1963)	Alfredo Llambías
Trigésimoquinto	(1964)	José E. Rivarola
Trigésimosexto	(1965)	Alberto E. Baila
Trigésimoséptimo	(1965)	Guillermo Belleville
Trigésimoctavo	(1967)	Aníbal J. Introzzi
Trigésimonoveno	(1968)	Iván Goñi Moreno
Cuadragésimo	(1969)	Adolfo M. Rey
Cuadragésimoprimer	(1970)	Andrés A. Santas
Cuadragésimosegundo	(1971)	Juan V. Gurruchaga
Cuadragésimotercero	(1972)	Diego E. Zavaleta
Cuadragésimocuarto	(1973)	Julio V. Uriburu
Cuadragésimoquinto	(1974)	Jorge Sánchez Zinny
Cuadragésimosexto	(1975)	José M. Mainetti
Cuadragésimoséptimo	(1976)	José A. García Castellanos
Cuadragésimoctavo	(1977)	Armando G. Russo
Cuadragésimonoveno	(1978)	Angel N. Bracco
Quincuagésimo	(1979)	Clemente J. Morel
Quincuagésimoprimer	(1980)	Alberto E. Laurence
Quincuagésimosegundo	(1981)	Juan J. Boretti
Quincuagésimotercero	(1982)	Wolfgang G. Lange
Quincuagésimocuarto	(1983)	Miguel A. Figueroa
Quincuagésimoquinto	(1984)	Jorge Manrique
Quincuagésimosexto	(1985)	Arturo E. Wilks
Quincuagésimoséptimo	(1986)	Eduardo Schieppati
Quincuagésimoctavo	(1987)	Horacio P.P.J. Achával Ayerza
Quincuagésimonoveno	(1988)	Enrique M. Beveraggi
Sexagésimo	(1989)	Vicente P. Gutiérrez
Sexagésimoprimer	(1990)	Jorge M. Moroni
Sexagésimosegundo	(1991)	Santiago G. Perera
Sexagésimotercero	(1992)	Héctor D. Santángelo
Sexagésimocuarto	(1993)	Alfredo Martínez Marull

CONTENIDO

AÑO 1993

NUMERO EXTRAORDINARIO

Relato Oficial

Tratamiento de las metástasis hepáticas

Relator: *Dr. Eduardo de Santibañes* MAAC FACS

Índice de los Congresos Argentinos de Cirugía

Temas de los Congresos Argentinos de Cirugía

Relatores de los Congresos Argentinos de Cirugía

Índice

Tratamiento de las Metástasis Hepáticas

	Página
Prólogo.....	1
I Objetivos y organización de este relato.....	3
II Introducción.....	3
III Material y métodos. Métodos estadísticos.....	4
IV Biología de las metástasis hepáticas.....	5
Bases moleculares del proceso metastásico.....	6
Potencialidad metastásica y quimioresistencia.....	6
V Diagnóstico de las metástasis hepáticas.....	7
Existe lesión en el hígado?.....	7
La masa ocupante es una metástasis?.....	7
Hay evidencias de enfermedad extrahepática?.....	8
De ser una metástasis, es resecable?.....	8
VI Tratamiento de las metástasis hepáticas.....	8
VII Tratamiento de las metástasis hepáticas de tumores de alta agresividad.....	9
VIII Tratamiento quirúrgico de las metástasis hepáticas de origen colorectal.....	11
Magnitud del problema.....	11
Historia natural de las metástasis hepáticas de cáncer colorectal.....	11
Evaluación previa al tratamiento quirúrgico.....	12
Presentación de las metástasis hepáticas de origen colorectal.....	12
Marcadores biológicos.....	13
La ecografía intraoperatoria en el tratamiento de las metástasis hepáticas.....	13
Técnica.....	13
Diagnóstico.....	14
Parámetros anatómicos.....	14
Ubicación del tumor.....	14
Monitoreo quirúrgico.....	14
IX Cirugía radioinmuno guiada.....	15
X Importancia de la anatomía patológica en el diagnóstico y tratamiento de las metástasis hepáticas.....	16
Diagnóstico preoperatorio.....	16
Diagnósticos intraoperatorios.....	16
Sistemática de estudio en las piezas de resección de hígados metastásicos.....	16
Estudio y estadificación del tumor primario.....	17
Análisis cuantitativo del ADN tumoral (ploidia).....	18
Irrigación hepática implicancias patológicas.....	18
Cirrosis y metástasis.....	18
Distribución de las lesiones.....	18
Diagnóstico diferencial.....	19

Histología	19
Diagnóstico diferencial histológico	19
Vascularización de las metástasis	19
XI Tratamiento quirúrgico	19
1) Manejo anestésico	19
Técnica anestésica	20
Monitoreo	20
Reposición de Líquidos y sangre	20
Analgesia	20
Sector de cuidados post-operatorios	20
Cuidados especiales	21
2) Técnica Quirúrgica	21
Incisión	21
Movilización del hígado	23
Sección del parénquima	23
Técnicas para reducir la pérdida sanguínea	24
Tratamiento del lecho cruento hepático	24
Clampeo del pedículo portal (maniobra de Pringle)	24
Exclusión vascular hepática total (c.v.h.t)	25
Compresión del parénquima hepático	26
XII Diferentes tipos de resección	27
Metastasectomía	27
Segmentectomías	27
Resecciones segmentarias combinadas	28
Resecciones hepáticas mayores	29
Oncotec y vacunas antitumorales	29
XIII Cirugía extrema no convencional	31
Cirugía "ex-situ ex-vivo"	31
Trasplante hepático	31
Re-resección por metástasis que recurren en el hígado	32
Resecciones sincrónicas de colon e hígado	32
XIV Resultados	32
Mortalidad operatoria	32
Días de internación	33
Complicaciones postoperatorias	33
Regeneración hepática	33
XV Supervivencia y supervivencia libre de enfermedad	35
Población general	35
Población con metástasis hepáticas de origen colorectal	35
XVI Análisis multivariado-Supervivencia y supervivencia libre de enfermedad	43
supervivencia	43
supervivencia libre de enfermedad	43
XVII Recidivas	44

XVIII	Métodos alternativos de tratamiento de las metástasis hepáticas	45
	Criocirugía.....	45
	Alcoholización	45
	Radiación intersticial	45
	Hipertermia.....	45
	Radiofrecuencia y ondas de choque	46
	Hipertermia con laser.....	46
	Inyección de microesferas.....	46
	Ligadura de la arteria hepática	46
	Radiación externa.....	46
	Uso de anticuerpos monoclonales en el tratamiento del hígado metastásico.....	46
XIX	Quimioterapia local intra-arterial paliativa. (quirúrgica).....	47
	Técnica de colocación.....	47
	Variantes anatómicas	47
	Control postoperatorio.....	48
	Nuestra experiencia.....	48
XX	Quimioterapia endovascular (Neoadyuvancia por cateterismo selectivo).....	49
XXI	Tratamiento endovascular de las metástasis hepáticas.....	49
XXII	Quimioterapia intraportal.....	50
XXIII	Quimioterapia sistémica vs quimioterapia regional en el tratamiento de las metástasis hepáticas de origen colónico.....	51
XXIV	Resecciones combinadas con Quimioterapia intraarterial.....	52
XXV	Observación sin adyuvancia	52
	Sistemática de tratamiento de las metástasis hepáticas de cáncer colorectal sincrónicas y metacrónicas	53
XXVI	Opciones terapéuticas para pacientes portadores de metástasis de tumores insulares y carcinoides	53
XXVII	Tratamiento de las metástasis de tumores carcinoides	54
	Rol de la cirugía	54
	Terapia sintomática	54
	Somatostatina y análogos.....	54
	Quimioterapia	54
	Tratamiento biológico.....	54
	Oclusión vascular.....	55
XXVIII	Tratamiento de las metástasis de tumores insulares.....	55
	Papel de la cirugía.....	55
	Terapia sintomática	55
	Quimioterapia	55
	Terapia biológica	56
	Oclusión vascular.....	56
	Líneas futuras de investigación	56
	Sistemática de tratamiento de las metástasis hepáticas de tumores insulares	56
XXIX	Conclusiones.....	56

Tratamiento de las metástasis hepáticas

RELATOR: *Dr. Eduardo de Santibañes* * MAAC FACS

Colaboradores: *Dres. Margarita Telenta, M. Guadalupe Pallota, Dres. José M. Lastiri, Carlos Bonofiglio, Ricardo García Mónaco y Ricardo Glanczspigel*

PROLOGO

Agradezco a las autoridades de la Asociación Argentina de Cirugía el honor conferido al nombrarme Relator del tema "Tratamiento de las metástasis hepáticas".

Siento que el mérito de esta designación debo compararlo con el Hospital Italiano de Buenos Aires, institución en la cual desarrollé mi actividad desde hace 18 años, y mis compañeros del Servicio de Cirugía. Merecen también esta distinción los miembros del Equipo de Cirugía Hepática del Hospital: sin su colaboración hubiese sido imposible acumular la experiencia aquí relatada.

Junto a los Dres. Jorge Sívori, Miguel Ciardullo y Juan Pekolj, mis amigos, he asistido a la mayoría de los pacientes que integran este trabajo.

Una de las prerrogativas conferidas a los relatores es la posibilidad de hacer perdurar, mediante la palabra escrita, el sentimiento de agradecimiento hacia quienes influyeron en su formación humanística y médica.

Me apresuro a nombrar a mis padres. A ellos les agradezco la fortaleza conferida al haberme brindado un hogar fruto del amor. Mi padre fue el guía vocacional, y abracé la carrera de medicina admirando la incommensurable obra realizada por un cirujano de campaña.

Pocas personas me enseñaron tanto de medicina como el Dr. Aristides Mezzadri: junto a su hijo Norberto, mi compañero y amigo, tuve el privilegio de asistir a clases particulares de técnica quirúrgica durante los seis años de formación universitaria en la ciudad de La Plata.

Difícil es transmitir el sentimiento de agradecimiento

al referirme a mi maestro, el Profesor Dr. Enrique Beveraggi. Siempre estaré en deuda ante tanta grandeza, ética y visión de futuro. El guió nuestros pasos, alentando siempre la independencia de criterio, sin poner jamás límites al desarrollo. Soy consciente de que mi generación cosecha los frutos sembrados por él y su antecesor, el Profesor Dr. Francisco Loyúdice.

Hago extensivo mi agradecimiento al Dr. Thomas E. Starzl. De él aprendí la moderna cirugía hepática. También me enseñó a afianzar el horizonte del virtuosismo quirúrgico y la genialidad científica.

La gran admiración que profesé desde residente hacia el Dr. Fernando Bonadeo, uno de los cirujanos más completos que he conocido, me acercaron mucho a la patología que constituye el tema de este relato. Junto a él realicé mi primera resección hepática, y así seguimos hasta la actualidad, compartiendo el tratamiento de las metástasis de cáncer colorrectal.

Mi gran amigo, el Dr. Héctor Marchitelli, comparte una porción importante de mi formación. Él fue mi médico interno y el compañero incondicional en los momentos difíciles.

El Profesor Dr. Víctor Pérez influyó constantemente en mi desarrollo. Sus conocimientos y relaciones internacionales fueron ingredientes importantes en mi capacitación y la de todo mi equipo.

A todas las generaciones de residentes de cirugía de mi Hospital el mejor sentimiento. Tres de ellos dedicaron muchas horas a la atención de estos pacientes y no puedo dejar de mencionarlos: los Dres. Claudio Moscone, Pablo Argibay y Osvaldo Campi.

* Docente Autorizado de Cirugía, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires.

Para con el Dr. Osvaldo Velan tengo un especial reconocimiento, pues hemos compartido el aprendizaje en el manejo de las modernas técnicas de complemento de diagnóstico desde sus comienzos. Muchos de los conceptos aquí vertidos son fruto de su trabajo y dedicación.

El Dr. Alejandro Copello fue el responsable de las ilustraciones que acompañan este relato. De él aprendí una anatomía muy particular, que marcó en muchos casos la diferencia. Su independencia ante la interpretación de lo

observado, rompiendo con los conceptos clásicos, siempre lo distinguieron del resto de sus pares. Mi homenaje a uno de los cirujanos que más conoce la anatomía del hígado.

Agradezco a la Lic. Marta Armendáriz el tiempo y esfuerzo dedicados a la corrección literaria de este relato.

A mi esposa y a mis cuatro hijos les debo el irreemplazable apoyo que me brindaron, siendo ellos los receptores de todo mi cariño.

I.- OBJETIVOS Y ORGANIZACION DE ESTE RELATO

El objetivo de este relato es analizar nuestra experiencia multi e interdisciplinaria en el diagnóstico y tratamiento de enfermos con metástasis hepáticas. Se analizó además la bibliografía mundial, básicamente publicada en los últimos 5 años. En la elaboración se profundizaron temas sobre biología y diagnóstico de las metástasis, ya que el conocimiento de ambos permite el tratamiento racional de esta patología.

Dada la imposibilidad del análisis exhaustivo de todos

los ítems, se ahondó fundamentalmente en los de tratamiento quirúrgico.

Los diferentes tópicos fueron desarrollados con la siguiente secuencia: bases fisiopatológicas, diagnóstico, tratamiento médico y quirúrgico, paliativo y curativos. Hemos aportado con nuestra propia experiencia al desarrollo de la mayoría de los temas. Las conclusiones vertidas se basaron en el análisis estadístico realizado por nosotros o publicados en la bibliografía internacional.

II. INTRODUCCION

La característica más común que presentan todos los cánceres, es su capacidad de proliferar indiscriminadamente, sin respetar los códigos de comportamiento que siguen las células normales. Esta propiedad se evidencia en la «inmortalidad» de las células cancerosas, ya que se dividen y mantienen indefinidamente mientras reciban un adecuado aporte de nutrientes. Las células normales, en cambio, tienen un límite para proliferar *in vitro*²²¹.

Muchos aspectos del fenotipo maligno, como el crecimiento rápido, la invasión hística, la inmortalidad celular o la posibilidad de evadir la acción defensiva del sistema inmune dando metástasis a distancia, representan grotescas analogías de acontecimientos celulares normales²²⁸.

El crecimiento y diseminación de un cáncer, revela semejanzas asombrosas con lo que acontece a lo largo del desarrollo embrionario²²¹. Sin embargo, el embrión respeta un código de comportamiento programado y fisiológico, mientras que el cáncer representa la perversión de ese mecanismo.

A partir de las evidencias generadas en los últimos años, puede decirse que un tumor es la consecuencia de la pérdida de los mecanismos de regulación del crecimiento celular. Los genes encargados de gobernar la proliferación y diferenciación celular, son denominados «protooncogenes». Su alteración, los transforma en la contrapartida patológica, los «oncogenes», capaces de generar la proliferación descontrolada característica de las células cancerosas.

A pesar del avance significativo en el diagnóstico temprano, la técnica quirúrgica, el cuidado general de los pacientes, y las terapias adyuvantes (locales y/o sistémi-

cas), gran parte de las muertes por cáncer se deben a metástasis resistentes al tratamiento convencional. En la mayoría de los pacientes cancerosos, la siembra secundaria está presente en el momento del diagnóstico.

En pacientes que mueren por cáncer, las metástasis hepáticas son las más frecuentes (42%), seguidas por las de pulmón (40%) y hueso (35%). En su gran mayoría corresponden a tumores que drenan en el sistema portal (estómago, colon, páncreas y árbol biliar). Los linfomas, melanomas, neuroblastomas, adenocarcinomas y tumores bronquiales de células pequeñas también anidan en el hígado.

Las metástasis pulmonares más frecuentes son aquellas originadas en sarcomas de hueso y partes blandas, cáncer de cabeza y cuello, tumores testiculares, urogenitales, endócrinos y melanomas. Las metástasis óseas generalmente provienen de tumores de mama, pulmón y próstata. Muchos de estos enfermos con secundarismo óseo y pulmonar (40% a 50%) presentan también depósitos en el hígado. Los pacientes con metástasis hepáticas, se encuentran en una etapa avanzada de su enfermedad, pero este concepto no implica el diagnóstico de cáncer no controlable. Actuando en forma multidisciplinaria, los cirujanos y oncólogos pueden ofrecer a este grupo de enfermos una ayuda real, que en circunstancias excepcionales llega a la curación y en la gran mayoría de los casos a la paliación, buscando prolongar la vida o llegar a una muerte más digna. La amenaza más seria del cáncer para el hombre, es la diseminación inadvertida de las células tumorales.

Una mejor comprensión de los mecanismos por los cuales se invaden los tejidos, ayuda a planear en forma racional la terapéutica.

III.- MATERIAL Y METODOS

Se estudiaron 120 pacientes tratados quirúrgicamente entre marzo de 1982 y agosto de 1992. Todos ellos fueron sometidos a cirugía resectiva de la glándula hepática por presentar enfermedad metastásica.

Del total, 70 eran hombres (58.3%) con una edad promedio de 58.9 años $\pm$ 13.1 (rango: 19-84). La mediana de internación fue de 9 días.

En el Cuadro 1 se detalla el origen y prevalencia de las metástasis.

En 40 pacientes (33.3%) se trató en forma sincrónica el tumor primario y las metástasis.

Se definieron como sincrónicas las lesiones diagnosticadas en la cirugía del tumor primario o en un período posterior no mayor de 4 meses. La distribución de los tiempos de latencia en los 80 pacientes con lesiones metastásicas figuran en el Cuadro 2.

En 12 de los 120 enfermos se constató lesión extrahepática en el momento de la resección.

A 63 pacientes, Cuadro 3, se les practicaron resecciones hepáticas mayores, definiéndose las mismas como aquellas que involucran 3 o más segmentos.

En 46 casos se realizaron cirugías asociadas a la resección hepática, Cuadro 4.

El tiempo promedio de cirugía fue 4.4 hs $\pm$ 1.5 (rango: 2 - 8).

El consumo promedio de glóbulos rojos, plasma y cristaloides en estos procedimientos fueron 1.9UI, 0.9UI y 4 litros respectivamente.

La mediana de permanencia en terapia intensiva fue de 48 hs., para pacientes mayores o menores de 60 años.

La mediana de horas de asistencia respiratoria mecánica empleada en 88 enfermos fue de 12 hs.

El 21.7% de los pacientes recibió quimioterapia preoperatoria y el 62.5% postoperatoria.

En 9 pacientes se colocaron reservorios para quimioterapia arterial intrahepática luego de la resección.

Seis enfermos con recidiva fueron tratados con quimioembolización.

El tiempo promedio de seguimiento de los 118 pacientes que sobrevivieron a la resección hepática fue de 26 meses (rango: 1 - 97 meses).

Como se observa en el Cuadro 1, 97 (80.8%) pacientes de este grupo presentaban metástasis de cáncer colorrectal. De ellos eran hombres 57 con una edad promedio $\pm$ D.S. de 60.5 años $\pm$ 12.1 (rango: 29 - 84 años). Treinta y cuatro

pacientes tenían lesiones sincrónicas y 63 metacrónicas, como muestra el Cuadro 5.

En el período comprendido entre julio de 1988 y julio de 1992 se estudiaron 27 pacientes portadores de metástasis hepáticas de cáncer colorrectal a los cuales se les

CUADRO 1
Origen de las metástasis hepáticas

Origen	n	%
Colon	97	80,8
Páncreas (endócrinos)	7	5,8
Riñón	5	4,2
Carcinóide	2	1,7
Estómago	2	1,7
Testículo	2	1,7
Mama	1	0,8
Melanoma retina	1	0,8
Pulmón	1	0,8
Retropitoneo	1	0,8
Teratoma de ovario	1	0,8
Total	120	100,0

CUADRO 2
Tiempo de latencia entre presentación del tumor primario y metástasis hepáticas

Tiempo de latencia (meses)	n	%
4-12	35	43,8
13-24	25	31,2
> 24	20	25,0
Total	80	100,0

Promedio: $\pm$ D.S.: 21,7 meses $\pm$ 19,3 (4 - 121)

Mediana: 14 meses

CUADRO 3
Resecciones hepáticas mayores y menores

Resecciones	n	%
Mayores	63	52,5
Menores	57	47,5
Total	120	100,0

colocaron dispositivos intra-arteriales para quimioterapia intrahepática, sin efectuárseles resección alguna.

El tiempo promedio de seguimiento de los 27 pacientes con reservorio intra-arterial fue de 17 meses (rango: 7 - 43 meses). Se incluyen además, 15 portadores de metástasis hepáticas de distinto origen que fueron sometidos a procedimientos endovasculares. El tiempo promedio de seguimiento fue de 7,4 meses (rango: 2 - 18 meses).

Métodos Estadísticos

La comparación de frecuencias se efectuó mediante el test de χ^2 cuando se trataba de tablas de contingencia 2x2 y 2xR²⁴⁷⁻²⁵¹. La determinación del nivel de significación de gradientes de proporciones se efectuó mediante el empleo del "test" de Bartholomew¹⁷⁻¹⁸. Cuando fue necesario comparar medianas se empleó la extensión del "test" de las medianas²⁵¹. Se intentó correlacionar variables en forma no paramétrica calculándose los coeficientes de correlación de Spearman y de Kendall²⁵¹. La comparación de valores medios de variables cuantitativas medidas en el tiempo fueron analizadas mediante la técnica de análisis de varianza²⁴⁷.

El análisis actuarial univariado fue realizado mediante la técnica de Kaplan-Meier¹³⁷ y el multivariado mediante el modelo proporcional de riesgos propuesto por Cox⁶⁹, empleándose el método de relación de verosimilitud parcial máxima, con cálculos iterativos según el algoritmo de Newton-Raphson, permitiendo la entrada y remoción de variables para un nivel de significación $p = 0.05$.

CUADRO 4

Cirugía asociada a la resección hepática

<i>Cirugía</i>	<i>n</i>	<i>%</i>
Cirugía colónica	26	21,7
Cateter intra-arterial	9*	7,5
Resección diafragmática	4	3,3
Nefrectomía	4	3,3
Suprarrenalectomía	3	2,5
Gastrectomía	2	1,7
Resección intestino delgado	2	1,7
Sin cirugía asociada	74	61,7
Total	120	100,0

* 4 pacientes con más de un procedimiento.

CUADRO 5

Tiempo de latencia entre presentación tumor primario de origen colorrectal y metástasis hepáticas

<i>Tiempo de latencia (meses)</i>	<i>n</i>	<i>%</i>
4-12	25	39,7
13-24	22	34,9
>24	16	25,4
Total	63	100,0

$\bar{X} \pm D. S.$: 21,3 meses $\pm$ 16,7 (4 - 72); Mediana: 18 meses; $\bar{X}$ = Valor medio; D. S. = Desvío Standard.

IV.- BIOLOGIA DE LAS METASTASIS HEPATICAS

El proceso por el cual una o más células de un tumor primario migran a un órgano distante, por vía linfática o hemática, para implantarse y proliferar formando un tumor secundario se denomina metástasis. Los tumores malignos se diferencian de los benignos por dos características: son invasivos y metastásicos. Esto significa que tienen capacidad de penetrar en los tejidos vecinos y de formar colonias tumorales en órganos distantes⁹¹.

La célula cancerosa desarrolla una extraordinaria habilidad para adaptarse a condiciones antagónicas que le brinda el medio, gracias a la posibilidad de reproducir células diferentes de la original. La heterogeneidad celular es una característica de malignidad. Dentro de un tumor existen diferentes subpoblaciones con diversa posibilidad metastásica. Un considerable número de células abandona el tumor diariamente, pero muy pocas llegan a implantarse en otros tejidos.

Esta posibilidad no está manejada por el predeterminismo o el azar, sino que se basa en verdaderas leyes biológi-

cas, que propenden a la selección de las más aptas¹⁶³.

Se trata de una dura carrera con múltiples etapas en la que sólo un pequeño porcentaje (menos de una de cada 10.000) consigue sobrevivir y dar lugar a nuevas colonias³⁰². Las células abandonan el tumor primario y se infiltran a través de las paredes de los vasos sanguíneos o linfáticos. Al implantarse activan la formación de nuevos vasos sanguíneos (angiogénesis) para nutrir la masa de rápido crecimiento. Los vasos recién formados son algo más permeables y permiten que las células malignas pasen a través de sus paredes con bastante facilidad.

Los linfáticos son también puerta de entrada para las células malignas. Los tumores no promueven la generación de una red linfática propia. Como drenan de ordinario el exceso de líquido, la carencia de los mismos contribuye a una elevación de la presión hidrostática en el interior. Su ausencia hace que las células cancerosas puedan penetrar al sistema linfático a través de la interfase entre el tumor y los tejidos circundantes.

Las células tumorales aprovechan la circulación sanguínea o linfática y llevadas por la corriente, encallan en un lecho capilar o linfático¹⁶⁴. Si se toma en consideración la anatomía del sistema circulatorio, se puede predecir el lugar donde harán su aparición la mayoría de las metástasis. Cuando surgen en órganos distintos de lo esperado, ello se debe a que han encontrado un suelo especialmente apto para la supervivencia y crecimiento.

El ambiente favorable de estos órganos puede incluir hormonas o factores promotores del desarrollo que estimulan de manera selectiva a las células tumorales. El gradiente de concentración de ciertas proteínas emanadas de dichos órganos ejercería un efecto de atracción e induciría a las células tumorales a salir de la circulación¹⁶⁴.

No todas las que penetran en un órgano sobreviven y crecen, sólo las que comienzan a proliferar iniciarán una nueva colonia¹⁹⁵. Son diversos los estímulos que promueven la proliferación, factores de crecimiento local, hormonas segregadas por el huésped, factores de crecimiento autoestimulantes producidos por las mismas células tumorales, etc. Una colonia metastásica incipiente llegará a expandirse sólo si la angiogénesis asegura el aporte de nutrientes. El tumor secundario totalmente desarrollado tendrá entonces su propio suministro vascular y podrá así constituirse en nueva fuente de células circulantes, dando origen a su vez a nuevas metástasis y acelerando de este modo el deterioro del paciente¹⁶⁵.

En varios momentos del proceso metastásico (entrada en la circulación, salida de la misma a través de la pared vascular y durante la penetración en el tejido normal circundante) las células tumorales deben poner de manifiesto sus propiedades invasivas. Dicha capacidad es decididamente un proceso activo. **Para dar metástasis un tumor requiere de la invasión.** El patólogo puede identificar esta propiedad examinando una muestra de la zona limitante del tumor. Un tumor benigno, que carece de propiedades invasivas tiene un borde característico, resultado de la compresión y del desplazamiento del tejido adyacente. Un tumor maligno por el contrario posee límites muy poco definidos, que da lugar a una zona difusa que se conoce con el nombre de borde de invasión y es precisamente allí donde las células abandonan de manera activa la masa primaria. En los complicados fenómenos bioquímicos que se desarrollan en el borde de invasión participan ambas células, las tumorales y las del huésped. Las células cancerosas poseen una afinidad adhesiva especial por la superficie del endotelio. La adherencia de las células tumorales a la capa del endotelio provoca la retracción de este y como consecuencia queda expuesto el tejido subyacente. De este modo la célula tumoral recluta las células normales del endotelio para que cooperen con ella durante el proceso de invasión.

En la barrera situada debajo de las células endoteliales, la matriz extracelular es más abigarrada y se requiere una mayor dosis de ingenio para superarla. Las células malignas

sin embargo, atraviesan fácilmente la matriz extracelular, cruzan las fronteras de los tejidos y acaban en un lugar que les es ajeno. La rotura de las membranas basales constituye una señal característica del borde de invasión en todo cáncer humano. Una definición de orden social de la célula tumoral metastásica es su tendencia a disgregar las fronteras de la matriz extracelular y mezclarse con células de tipo diferente de las que se encuentran en el lecho del tumor original. La invasión de la membrana basal sigue un proceso de tres pasos: adhesión, modificación enzimática de la membrana y migración.

Las células metastásicas parecen no ser reconocidas por el sistema inmune. El establecimiento de las mismas, escapa al sistema defensivo del organismo provisto por los macrófagos y linfocitos citotóxicos. En contacto con la superficie tumoral pueden encontrarse macrófagos inactivados, que en circunstancias especiales llegan a comportarse como facilitadores o encargados de la alimentación. Las moléculas de los complejos mayores de histocompatibilidad (CMH) podrían ser importantes mediadores de la interacción entre las células tumorales y el sistema inmune.

Bases moleculares del proceso metastásico

Las células metastásicas tienen un fenotipo que las diferencia del resto de las células del mismo tumor¹⁹⁷. Esta característica permite calcular una relación numérica entre ambos tipos celulares, pudiéndose calcular un índice definido, luego del cual comienzan a generarse, probando de esta forma la base genética de su fenotipo. Este ha sido el desafío en los últimos años: encontrar los genes capaces de producir la metastatización²⁹².

El proceso metastático implica una cascada de eventos, cada uno de los cuales requiere de activación genética celular⁷⁴⁻¹⁶⁵. En la actualidad, se está estableciendo el papel de los oncogenes, que contribuirían directamente a la progresión del tumor. La activación oncogénica daría como resultado la selección de la población celular metastásica²⁶⁸. Experimentos sobre transfección han correlacionado la expresión del oncogén (RAS) con la adquisición del fenotipo metastático por la célula transfectada. Ningún gen directamente responsable del fenotipo metastático ha sido aislado aún, a pesar del considerable esfuerzo de muchos laboratorios. La estrategia ha sido examinar las diferentes expresiones genéticas, entre formas complementarias de DNA obtenidas de células altamente metastáticas y no metastáticas. Parecería que la introducción del gen RAS dentro del DNA induciría inestabilidad genética, favoreciendo la aparición de células metastáticas¹⁸³.

Potencialidad metastásica y quimiorresistencia

Un tumor de 1 cm de diámetro, contiene cientos de millones de células, algunas de las cuales es probable que

sean resistentes a las drogas⁷⁴.

A pesar de la poca frecuencia de mutaciones que produzcan resistencia, en el momento del diagnóstico los tumores encierran ya células poco sensibles a la quimioterapia⁴².

Tratar un tumor con una sola droga lleva a un resultado previsto; en la primera fase, se asiste a una remisión, en la que el tamaño disminuye debido a la eliminación de células sensibles que eran las predominantes. Las restantes, resistentes a la droga - como su descendencia - continúan multiplicándose. Con el tiempo predominan en la población del tumor, creciendo hasta provocar la muerte del paciente⁶⁰.

Se ha confirmado que basta una sola célula resistente introducida en un tumor curable y trasplantado luego a un ratón, para que siga multiplicándose durante el curso del tratamiento quimioterapéutico y domine en la población celular, dando como resultado una enfermedad incurable.

En teoría, el tratamiento inicial del tumor con una combinación de fármacos, debería evitar el desarrollo de células resistentes²⁴⁴.

La posibilidad de que surja espontáneamente resistencia a dos o más drogas en una misma célula es muy pequeña. La quimioterapia con combinación de fármacos parecería ser una respuesta. A pesar de ello, los desconcertantes fracasos de la terapia combinada parecen desafiar nuestro conocimiento¹³⁸.

Las primeras investigaciones sobre el fenotipo de resistencia a múltiples drogas son de principios de la era del 80. Este fenómeno se obtiene a raíz de una mutación, y explica por qué la resistencia a la quimioterapia de combinación es un fenómeno que ocurre con frecuencia.

Los investigadores han encontrado en las células resistentes la presencia de una barrera que impide la llegada del fármaco al interior celular, donde tendría su efecto letal. La membrana superficial es la primera línea de defensa contra la entrada de la droga.

La diferencia entre células sensibles y resistentes a los fármacos residiría probablemente allí. Aparentemente las resistentes presentan cierta glicoproteína asociada a su membrana plasmática que ejerce el papel de barrera de permeabilidad, aumentando la resistencia celular³.

V.- DIAGNOSTICO POR IMAGENES DE LAS METASTASIS HEPATICAS

Las metástasis hepáticas son la localización de un fenómeno general que es la enfermedad cancerosa. Las imágenes no sólo son útiles para evaluar el compromiso hepático, sino que ayudan a certificar el diagnóstico y a estadificar la enfermedad¹¹⁵.

Previo al inicio de cualquier tratamiento oncológico, es necesario conocer estos interrogantes.

1-¿Existe lesión en el hígado?

El uso combinado de la ecografía y la tomografía computada dinámica, ofrecen la mejor combinación para detectar una masa ocupante hepática mayor de 2 cm. La ecografía, un método operador dependiente, tiene una sensibilidad del 93% para lesiones mayores de 2 cm., cayendo a menos del 56% para lesiones más pequeñas. La tomografía computada dinámica detecta el 87% de las lesiones metastásicas por encima de 2cm. Los otros métodos complementarios (resonancia magnética nuclear, angiografía, portotomografía), se usan sólo ocasionalmente para detectar lesiones metastásicas¹⁰¹. La RMN tiene un índice de sensibilidad diagnóstica similar a la tomografía computada, pero dado su alto costo, se la usa como método alternativo o para obtener información complementaria en

relación a la anatomía hepática⁷⁰⁻²³². La angiografía tiene su especial indicación en la detección de pequeñas metástasis de tumores hipervascularizados (endocrinos, hipernefomas, etc.)⁵³.

La tomografía computada portografía es un método invasivo, que requiere del cateterismo arterial selectivo asociado a la tomografía²⁷⁸. Tiene una sensibilidad diagnóstica superior a la tomografía computada convencional y a la ecografía (se detectaron más del doble de lesiones cuando se comparó con la tomografía computada convencional). La desventaja del método es el alto índice de falsos positivos (del 5% al 40%)¹⁵⁰⁻²⁹¹.

La detección de los métodos de complemento diagnóstico en los 120 enfermos resecaados se muestra en el Cuadro 6.

2-¿La masa ocupante es una metástasis?

La ECO y la tomografía computada aportan en conjunto una serie de elementos de presunción para arribar al diagnóstico. Las metástasis son generalmente múltiples, desplazan y comprimen las estructuras vasculares, generalmente adoptan la forma esférica deformando los contornos del hígado. Pueden presentar áreas de necrosis, zonas

CUADRO 6
Métodos de complemento diagnóstico
Capacidad de detección en portadores
de metástasis hepáticas

Resultado	Tac	Eco	RMN	Angio	Porto Tac
(+)	93 (78,8%)	98 (83,1%)	30 (90,9%)	14 (70,0%)	4 (40,0%)
(-)	25 (21,2%)	20 (16,9%)	3 (9,1%)	6 (30,0%)	6 (60,0%)
Total	118 (100,0%)	118 (100,0%)	33 (100,0%)	20 (100,0%)	10 (100,0%)
S/D	2	2	87	100	110

S/D: Sin datos; RNM: Resonancia Nuclear Magnética; Angio: Angiografía; Porto Tac: Portotomografía axial computada

quísticas hemorrágicas o calcificadas²⁰⁵.

Siendo el hemangioma cavernoso la masa ocupante más frecuente, es necesario establecer el diagnóstico diferencial³³.

La tomografía computada dinámica nos orienta sobre la vascularización de la lesión, siendo la angiografía digital y la RMN son muy útiles en caso de dudas.

La infiltración grasa focal, se diagnostica fácilmente por su configuración y densidad característica en tomografía computada, ECO y RMN¹³⁵.

En algunas circunstancias, se requiere la biopsia percutánea guiada. La misma a veces acorta la sistemática del diagnóstico. Habitualmente utilizamos aguja fina (G18/20), guiada por ecografía o tomografía.

VI.- TRATAMIENTO DE LAS METASTASIS HEPATICAS

El hígado es frecuentemente invadido por células metastásicas. La mayoría de los tumores primarios que le dan origen, están formados por poblaciones con alta duplicidad celular, y con división menos activa con menor frecuencia⁸³. Ante cánceres de alta agresividad, la acción del cirujano se ve postergada y sólo los tratamientos sistémicos tienen cabida. Las intervenciones de rescate, diagnósticas o estadificadoras son la excepción¹⁰².

Las metástasis de tumores con actividad celular disminuida, dan la oportunidad de aplicar tratamientos locales, que en combinación con terapias sistémicas pueden curar al paciente²⁶⁹⁻²⁹⁹.

La acción multidisciplinaria de cirujanos, oncólogos, especialistas en imágenes, radiólogos intervencionistas y

3-¿Hay evidencias de enfermedad extrahepática?

Acompañando a la clínica del paciente, la tomografía computada es un método excelente para la estadificación abdominal, torácica y cerebral del paciente oncológico¹⁵⁸. En abdomen, es capaz de detectar lesiones asociadas en ganglios linfáticos, peritoneo y glándulas suprarrenales. En tórax, la sensibilidad es superior al par radiológico clásico.

La medicina nuclear (centellograma) es de utilidad para detectar secundarismo óseo ante la sospecha clínica del mismo. Hay que tener en cuenta, los falsos positivos aportados por las patologías degenerativas osteoarticulares. Nuestra conducta habitual incluye, la tomografía computada de abdomen y tórax, acompañadas del centellograma óseo si la clínica del paciente la requiere.

4-¿De ser una metástasis, es resecable?

Decidida la conducta terapéutica en base al conocimiento histológico, localización exclusivamente hepática y estado general del paciente, resta determinar la resecabilidad. La misma depende del número, tamaño y localización de la o las lesiones. Debe evaluarse la existencia de 1 cm. de tejido sano peritumoral. Para obtener el mismo es fundamental objetivar la relación del tumor con las estructuras vasculares del hígado. Debe evaluarse también, el volumen de glándula remanente ante la potencial resección²¹⁶. En nuestra experiencia, la ecografía y la resonancia magnética nuclear son métodos adecuados para evaluar la resecabilidad⁹².

anatomopatólogos, redundan en beneficio del paciente portador de esta enfermedad⁴⁷⁻²⁹⁹.

En el ejercicio de la profesión, es frecuente asistir a enfermos a los cuales se les ha impartido un tratamiento quirúrgico, con una interpretación limitada de la enfermedad, sin sospechar el médico tratante que la cura del cáncer, si fuera posible, no se obtiene sólo con el bisturí. Tampoco es infrecuente tratar pacientes que han perdido una oportunidad de resección, tal vez la única curativa, por haber sido sometidos a un prolongado curso de quimioterapia, con la fantasía de controlar una enfermedad que podía curarse en forma definitiva.

No deja de llamar la atención, cómo especialistas en disciplinas que deberían entrar en contacto con el paciente,

en conjunción con cirujanos y oncólogos, imparten tratamientos locales y deciden en forma individual el futuro del enfermo, sin imaginar que el tratamiento multidisciplinario,

y en equipo, es más beneficioso no sólo para el paciente, sino también para dichos especialistas.

VII.-TRATAMIENTO DE LAS METASTASIS HEPATICAS DE TUMORES DE ALTA AGRESIVIDAD

La decisión terapéutica en el tratamiento de estos pacientes se fundamenta en el conocimiento de las siguientes variables: el tipo histológico, los índices de agresividad tumoral, la extensión, y el estado general del paciente¹⁴⁰. La resecabilidad no debe ser utilizada como variable, pues será una consecuencia del análisis de dichas variables. Existen metástasis cuyo diagnóstico histológico basta para saber que la resección hepática es inútil dado su comportamiento biológico, agresividad local, y alta fracción de crecimiento. Estas características se traducen por la invasión multicéntrica del tumor⁸⁸. Tal es el caso del **carcinoma de células pequeñas del pulmón**, que en el 70% de los pacientes se encuentra extendido fuera del tórax en el momento del diagnóstico, presentando un 74% de compromiso hepático en autopsias. Los **cánceres de pulmón de células no pequeñas** presentan un compromiso del hígado en estudios autopsícos menor al 45%. Cuando el mismo está presente, su evolución es similar al tumor de células pequeñas, con el agravante que el número de respuestas a la quimioterapia es muy bajo presentando una supervivencia global menor de 6 meses. Los pacientes con buen estado general obtienen respuestas mayores y pueden vivir hasta un año. Los tratamientos locales en el hígado no son útiles, y el tratamiento sistémico está indicado solamente en pacientes con adecuado estado general.

Nuestra experiencia resectiva fue con un solo paciente que presentaba un intervalo prolongado libre de enfermedad. La localización metastásica se circunscribió sólo al hígado. Luego de la resección hepática la supervivencia del paciente fue de 22 meses, siendo la causa de muerte la complicación de una cirugía de un nuevo tumor de tráquea.

Las metástasis hepáticas de **tumores de cabeza y cuello** presentan una incidencia muy baja. La expectativa de vida de dichos pacientes es de pocos meses. El tratamiento es la quimioterapia sistémica. La misma, presenta escasa respuesta a diferencia de los buenos resultados que suelen tener los tumores primarios del mismo origen. Se debe tener en cuenta que el alcohol es un importante factor etiológico, y muchos de estos pacientes son cirróticos, con las alteraciones farmacocinéticas y frecuente toxicidad que el tratamiento quimioterápico puede acarrearles.

Los **tumores de esófago y estómago** metastatizan frecuentemente en el hígado, aunque como única localización son raros debido a la presencia concomitante de metástasis ganglionares. La supervivencia media sin trata-

miento es menor a cuatro meses y no mayor de ocho con quimioterapia sistémica. Los tratamientos actuales en base a CDDP y VP16 han aumentado el número de respuestas a más del 30% pero la duración de las mismas no permite afirmar que aumentan la supervivencia. La resección de las metástasis, no prolongó la supervivencia en ningún caso citado por algún informe, aunque los mismos enumeran casos aislados¹².

El **cáncer de páncreas** al igual que el **cáncer de vesícula y de vía biliar**, afecta al hígado por compromiso del flujo biliar, invasión directa del órgano, o aparición de metástasis²⁰. Esta última situación es muy frecuente y rápidamente fatal. La mayoría de los pacientes son sólo pasibles de tratamiento de soporte. La cirugía estaría indicada sólo en algunos casos de síndrome coledociano y/o pilórico, pues no aumenta la supervivencia y a veces puede reducirla¹⁹. La quimioterapia sistémica en el cáncer de páncreas con metástasis es controvertida, apareciendo resultados exitosos sólo en informes aislados.

La toxicidad de los esquemas en base a 5-fluoruracilo, mitomicina, y adriamicina es alta, viéndose condicionada por la función hepática, que interfiere en la farmacocinética de estas drogas.

En el **cáncer de mama**, los estudios de autopsias muestran que alrededor del 60% de los pacientes tiene metástasis en el hígado en el momento de morir. Son en general de aparición posterior a otras localizaciones. Es excepcional hallar sólo metástasis hepáticas. La resección de dichas lesiones contempla previamente, un profundo estudio de la extensión extra-hepática, y el análisis de las variables biológicas y moleculares que marcan la agresividad de dicho tumor. En la literatura mundial, los resultados son analizados a partir de informes en los cuales se combinan los tratamientos resectivos de diferentes tumores. Obtener conclusiones con dicha metodología sería erróneo. A pesar de ello, los resultados no son alentadores. Los tratamientos locales tampoco son útiles, dado el alto porcentaje de compromiso sistémico⁸⁵. Sólo una paciente de nuestra serie, portadora de una metástasis abscedada de cáncer de mama sin compromiso sistémico, fue rescada de urgencia para tratar su foco séptico. La quimioterapia endovenosa es de elección, ya que supera los resultados de la hormonoterapia. El porcentaje de respuestas en metástasis hepáticas, con drogas en primera línea (adriamicina, 5-fluoruracilo y CFM), es de alrededor del 45%, siendo del

30% en segunda línea. La duración de las respuestas suele ser breve, viéndose influida por tratamientos previos, edad, intervalo libre, etc.

Los **tumores ginecológicos** afectan pocas veces el parénquima hepático. Los tratamientos actuales permiten mayores supervivencias en tumores avanzados. En el adenocarcinoma de cuello uterino, por lograrse actualmente supervivencias más prolongadas, es más frecuente observar localizaciones hepáticas de lo que se describía clásicamente. Los tratamientos con citostáticos no son efectivos, y aunque algún paciente pueda obtener beneficio, la utilización de la quimioterapia sistémica, no está avalada por la literatura.

El **carcinoma de ovario** suele dar metástasis en la cápsula de Glisson. Las mismas deben ser resecadas en el acto citorréductivo. La quimioterapia en base a CDDP es de elección, y las respuestas completas se acompañan de un aumento en la supervivencia.

En los **tumores germinales** (gonadales y extra-gonadales), la presencia de metástasis ensombrece notablemente el pronóstico. Aunque la sensibilidad a la quimioterapia es alta, la localización hepática se acompaña de un número de respuestas menor del 50%. La cirugía estaría indicada en pacientes con enfermedad residual localizada en hígado, con marcadores normales luego de la quimioterapia. Dos de nuestros pacientes cumplieron con estos requisitos y fueron resecados. La supervivencia de los mismos fue de 26 y 97 meses (máxima supervivencia registrada en nuestra población).

Respecto a las metástasis del coriocarcinoma gestacional, esos pacientes a veces requieren cirugía de urgencia (hemostasia local y ligadura de la arteria hepática o embolización arterial endovascular), con la finalidad de cohibir la hemorragia producida por la rotura de las lesiones del hígado.

Esta complicación se acompaña de elevada mortalidad y puede ser prevenida, aplicando bajas dosis de radioterapia sobre el parénquima hepático. Los tratamientos en base a metotrexate, CDDP, y VP16, han obtenido gran número de respuestas y curaciones, aunque la localización hepática y cerebral ensombrece el pronóstico.

Los **tumores del urotelio** infrecuentemente afectan al hígado. Cuando lo hacen, la quimioterapia en base a metotrexate, CDDP y Vinblastina es de elección. Las respuestas son breves y la supervivencia corta.

Es raro encontrar pacientes con metástasis hepáticas por **cáncer de próstata**. Esta situación puede verse en enfermos con supervivencias largas, que han respondido a múltiples esquemas hormonales, o en tumores de alta agresividad con secundarismo temprano y escasa o nula respuesta al tratamiento. Generalmente se acompañan de deterioro rápido e inevitable, debiendo ser manejado sólo con medidas de soporte clínico.

En el **cáncer renal** un 35% de los pacientes tiene

metástasis macroscópicas en el momento de la consulta y un 30% presenta micrometástasis¹⁵². Aunque la localización hepática existe, su frecuencia es lejana respecto de las metástasis ganglionares, pulmonares y óseas. Su presencia aislada es infrecuente, y en caso de existir, la decisión terapéutica surge de conocer el tipo histológico, la existencia de ganglios comprometidos, así como el intervalo entre la resección del tumor primario y la aparición del secundarismo. La literatura no describe curaciones con la resección, pero en pacientes con intervalos libres largos, ganglios negativos, e histología bien diferenciada, es posible un beneficio.

En nuestra serie de 120 pacientes, 5 eran de origen renal y cumplían estos requisitos. La supervivencia media fue de 30 meses (rango 15 - 42 meses).

En casos no resecables con gran sintomatología, la quimioembolización puede permitir un mejor control de los síntomas con igual supervivencia. La terapia sistémica ya sea con interferón, quimioterapia, interleuquina, hormona, o con progestágenos, y otras modalidades, no han superado el 30% de respuestas globales, con alto costo, toxicidad, y supervivencias muy cortas¹⁵².

En los **sarcomas de partes blandas**, se tiene en cuenta el grado de agresividad, evaluado por medio del índice mitótico, la necrosis y la capacidad de invadir tejidos próximos. Esto se traduce en la mayor o menor tendencia a dar metástasis. La sensibilidad a la quimioterapia se reduce a medida que aumenta la diferenciación celular, y disminuyen las variables que miden la agresividad. Las metástasis hepáticas son infrecuentes, salvo, en los casos de **sarcomas de estómago** y del resto del tubo digestivo. Aquí, la decisión terapéutica se vincula a las variables previamente citadas¹⁸⁰.

Tres pacientes con metástasis hepáticas fueron resecados. Dos de ellos se originaron en leiomiomasarcomas del estómago y el restante en un leiomiomasarcoma retroperitoneal. Los de origen gástrico fallecieron a los 17 y 40 meses respectivamente. El de retroperitoneo lleva 3 meses de seguimiento.

En caso de no ser resecables, en los de baja agresividad, la conducta ideal es el soporte clínico y eventualmente el tratamiento hormonal con progestágenos. Dichas drogas, actuarían como anabólicos y en algunos casos como agentes terapéuticos.

Los sarcomas de alta agresividad, pueden ser pasibles de tratamiento quimioterápico a base de: isofosfámid, adriblastina, vincristina, DTIC y cisplatino.

En pacientes con localización hepática única con buena respuesta a la quimioterapia, es lícito efectuar resección de la lesión y completar el tratamiento con el esquema al cual fueran previamente sensibles.

Los tumores con vascularización importante, e intervalo libre largo, pueden ser tratados con quimioterapia intraarterial, con o sin embolización, especialmente cuando son

sintomáticos.

El **melanoma** es un tumor de comportamiento muy caprichoso. Es sabido que los que superan el nivel III de Clark, o 1.5 mm. de Breslow, reducen notablemente la supervivencia a expensas de una diseminación hemática o linfática¹⁵³. El compromiso hepático se describe en un 5 a 20%, y es mayor aun en autopsias. Cuando nos enfrentamos a pacientes con metástasis hepáticas como única localización, sabemos que la evolución no es del todo predecible y es imposible conocer quién se beneficiará con una resección. Las investigaciones de resecciones en melanomas cutáneos diseminados son escasos y sus resultados desalentadores. La presencia de enfermedad en otra localización es frecuente, e invalida cualquier terapéutica local. Las drogas utilizadas en quimioterapia sistémica

son: DTIC, Vinblastina, Bleomicina, Cisplatino, Interferón, Interleuquinas, LAK-Cell, TIL-Cell, con respuestas en general que no superan el 30%.

Existen protocolos con cisplatino intra-arterial cuando la única localización es hepática, con o sin embolización, con respuestas de hasta 50%, aunque con duración menor a los 6 meses.

En el caso del melanoma de coroides, su actividad biológica lo caracteriza por dar sólo metástasis hepáticas, por lo cual el tratamiento local tiene mucho sentido. Los pacientes resecables deben ser intervenidos, y de no ser factible se indicará quimioterapia regional con o sin modificadores de la respuesta biológica asociados por vía sistémica. Todas estas terapéuticas se ven acompañadas de incremento en la supervivencia.

VIII.-TRATAMIENTO QUIRURGICO DE LAS METASTASIS HEPATICAS DE ORIGEN COLORECTAL

Magnitud del problema

Aunque la aparición de una lesión metastásica aislada en el hígado, proveniente de un cáncer de colon y recto es infrecuente, la alta incidencia con que se presenta en la población general este último tumor, acrecienta la magnitud del problema⁴⁻²⁶⁴. En los Estados Unidos, aproximadamente 7000 nuevos pacientes por año requerirán cirugía de hígado para tratar dichas metástasis²⁷³. Sólo 12 de cada 100 pacientes con cáncer de colon y recto presentarán su enfermedad limitada al hígado⁸¹. Así la resección de las metástasis hepáticas provenientes de tumores del intestino grueso son un problema de magnitud comparable al cáncer de esófago, cerebro o glándulas tiroideas²⁻³⁻²⁶³.

En el sector de coloproctología del Hospital Italiano de Buenos Aires, en un período de 22 años (enero de 1970-diciembre de 1992), se intervinieron quirúrgicamente 1603 pacientes, con cáncer de colon y recto²⁸. Se pudo realizar cirugía radical en 1127 enfermos (70.3%), y paliativa en 476 (29.7%). En este grupo, el 45% presentaba secundarismo hepático en el momento de la intervención, y sólo se hallaban en el 13.3% del total de la serie. Los cánceres de recto produjeron implante hepático en el 12.1% de los casos, y los de colon en el 14.3%. De los 214 enfermos con siembra glandular, 126 (58.9%) la presentaban sólo en el hígado, y 88 (41.1%) acompañado de otras localizaciones. En el seguimiento de los resecados colorectales, 122 presentaron metástasis de hígado, que no existía en el momento de la intervención primaria²⁰⁴.

Las nuevas estrategias en la utilización de la quimioterapia y la cirugía que puedan disminuir el número de recurrencias locales y peritoneales, redundará en una pro-

porción mayor de casos de metástasis aisladas que puedan ser tratadas localmente³⁰⁻²⁶⁵⁻²⁷⁴.

Historia natural de las metástasis hepáticas de cáncer colorectal

Intuitivamente se puede sospechar la imposibilidad que se le presenta a un cirujano de remover la última célula cancerosa de pacientes sometidos a resección por metástasis hepáticas. Parece improbable que una simple maniobra libere completamente al enfermo². Weiss y colaboradores han propuesto una hipótesis que podría encontrar racionalidad a la remoción de la enfermedad metastásica del hígado, pulmón, cavidad peritoneal y otros sitios²⁹⁴. Se denomina "Teoría de la Ineficiencia Metastásica".

La actual información sugiere que un gran número de células tumorales entran a la vena porta sin metastatizar en el hígado. La mayoría de ellas son destruidas por el sistema retículo endotelial evitando la aparición de metástasis locales o a distancia. Una ínfima cantidad (1 de cada 1000) pasará el filtro hepático y podrá llegar al pulmón. A excepción del cáncer de recto la diseminación sincrónica al pulmón, es un evento inusual. Las metástasis pulmonares son infrecuentes en ausencia de lesiones hepáticas²⁷¹⁻²⁹⁴. Cuando ello ocurre, son el resultado de la embolia tumoral masiva al sistema linfático, introduciéndose en el conducto torácico y la circulación sistémica en gran número, pudiendo si implantarse en el parénquima pulmonar.

Esta ineficiencia es mejor ilustrada en experimentos en los cuales las células cancerosas son directamente inyectadas dentro de la cola de roedores. Cuando se introduce 10 x 5 células del melanoma B16, sólo se encuentra un

promedio de 240 colonias metastásicas en las necropsias. La eficiencia metastásica en esta circunstancia sería del 0.2%. En la siembra sincrónica un decrecimiento logarítmico de las células viables ocurre a medida que pasan a través del hígado y el pulmón²⁷². Aunque algunas colonias se implantan en el hígado, las células sobrevivientes no alcanzarán el número crítico necesario para dar metástasis en pulmón. Es por ello que existe un momento en el que los pacientes con enfermedad metastásica hepática por siembra sincrónica, pueden recibir el beneficio de una sobrevida prolongada a través de la resección del hígado⁴⁰.

La diseminación celular metacrónica posee una situación menos favorable, ocurriendo el implante en forma secuencial a partir de depósitos metastásicos previamente formados³⁹⁻⁴¹.

Esta escala de progresión (metástasis de metástasis) ofrece al cirujano la oportunidad de interrumpir la cadena⁴³. Si las lesiones son pocas en número y son resecaadas con claro margen, la diseminación metacrónica se puede interrumpir. Por lo tanto es tan racional el remover metástasis del lecho capilar primario que drena un cáncer de colon (hígado), como lo es el remover ganglios metastásicos durante la resección colónica primaria²⁷⁰.

Una patente de progresión secuencial de: primero hígado, después pulmón y entonces otros órganos, se encontró en 1299 de 1541 (84%) casos de autopsias²⁷⁰⁻²⁷¹. Sólo en el 16% de los casos de necropsias efectuadas, se interrumpió la secuencia anteriormente citada.

Se debe enfatizar que este evento metastásico, en el cáncer de colon es único²⁷¹. No existe virtualmente otro cáncer con esta patente biológica de progresión. Los tumores insulares, los carcinoides, los leiomiomasarcomas gastrointestinales, pueden dar lesiones hepáticas solamente, pero raramente con un único nódulo. Una situación análoga aparece en el pulmón, con las metástasis de tumores de tejidos blandos o los sarcomas óseos.

Se puede concluir que la forma escalonada de la diseminación, ya sea sincrónica o metacrónica, así como lo ineficaz de todo el proceso, permite al cirujano aprovechar esta ventana en el tiempo, durante la cual existe una posibilidad de curación²⁷⁵.

Martin A. Adson de la Clínica Mayo comunicó en el *Annals of Surgery* de 1980 el devenir de 60 pacientes portadores de metástasis hepáticas, a los cuales se los sometió a resección. Más de un tercio con lesiones solitarias vivieron 5 o más años. El informe incluye un grupo control de 60 enfermos evaluados quirúrgicamente durante el mismo período, que teniendo controlada su enfermedad primaria y regional habían sido sometidos únicamente a biopsia de la metástasis. Sólo el 21% de los pacientes con lesiones solitarias vivieron 3 años. En los portadores de lesiones unilaterales múltiples, el 6% vivió 3 años, y cuando la enfermedad se encontró diseminada, sólo el 4% llegó a ese período. Ese control histórico, como lo admite Adson, fue imperfecto pero debe ser tenido en cuenta. La

historia natural puede ser mejor apreciada en estudios prospectivos y randomizados, pero pocos investigadores encontraron pacientes que sirvan de control, cuando la diferencia en los resultados terapéuticos es tan evidente²³⁴⁻²⁴¹⁻²⁸⁸.

Existen tres comunicaciones sobre historia natural de las metástasis de cáncer colorrectal no tratadas²⁸⁹. Las mismas toman en cuenta la extensión del compromiso hepático, la presencia de crecimiento regional del tumor primario, y la existencia o ausencia de las metástasis extrahepáticas¹⁹⁷. A pesar de la información que brindan, los riesgos, las limitaciones y los beneficios de la resección, han sido mejor definidos, que la evolución natural de la enfermedad¹²³.

Se debe distinguir entre el significado de supervivencia corta (2 años), y supervivencia larga (5 años o más). La primera está más influida por el curso natural biológico de la enfermedad que por la remoción de las lesiones. La supervivencia de 5 o más años es modificada más por la resección tumoral, que por el crecimiento lento¹²⁵⁻²⁴².

Evaluación previa al tratamiento quirúrgico

El objetivo es establecer el diagnóstico con certeza y descartar la presencia de enfermedad extrahepática⁹⁰. El imagenólogo y el cirujano deben trabajar juntos en esta etapa del tratamiento²⁵⁻²⁵². Se debe definir el tamaño y número de las lesiones, la relación con los vasos sanguíneos extra e intra hepáticos, así como la concomitancia o no de lesiones fuera del órgano⁵⁸. Desafortunadamente la extensión de la enfermedad intraabdominal, es de difícil diagnóstico, especialmente las metástasis en ganglios del hilio hepático, o en la superficie peritoneal²⁰⁷. Como resultado de estos falsos negativos algunos pacientes son explorados con intención curativa y se los declara inoperables durante el curso de la laparotomía exploradora²⁴³. En nuestra serie, exploramos con intención curativa a 161 enfermos, pudiendo reseca sólo a 120. (Índice de resecaabilidad 74.5%). Las lesiones no evidenciables por el examen físico o los síntomas, raramente causan anomalías en los "tests" bioquímicos de funcionalidad²⁷⁷. Con más frecuencia se altera, durante el curso de una masa ocupante dentro del hígado es la fosfatasa alcalina. En el seguimiento de pacientes previamente resecaados por cáncer colorrectal, la determinación periódica del CEA (cada 4 meses), así como la exploración ecográfica en períodos intermitentes con las determinaciones anteriores, son la forma más efectiva de detectar la recidiva⁷⁹⁻¹²⁶.

Presentación de las metástasis hepáticas de origen colorrectal

La siembra hepática, se halla presente en el 40% de los adenocarcinomas colorrectales. En el 20% de los casos son

metacrónicas (se descubren simultáneamente que el tumor primario) evidenciándose antes de la resección del intestino. La mayoría de los autores aconseja no reseccarlas en forma conjunta con el tumor primario. Nosotros, salvo excepciones, realizamos en forma simultánea ambas cirugías, sin tener en cuenta la magnitud de las mismas⁶⁷.

Las lesiones pueden ser indetectables hasta el momento de la exploración quirúrgica, ya sea porque el chequeo preoperatorio es imposible (complicación tumoral aguda de la lesión primaria que requiere cirugía de urgencia) o en su defecto por ser demasiado pequeñas y no objetivables por la imagenología disponible²¹².

Las metástasis hepáticas metacrónicas, se identifican en un momento diferente al diagnóstico del tumor primario¹²⁷. Estudios experimentales en animales, así como investigaciones de la historia natural en el hombre, nos permiten suponer que algunas lesiones metacrónicas se encontraban presentes en el momento de la resección del tumor primario, y pasaron inadvertidas. La frecuencia con que esto fenómeno podría ocurrir es de alrededor del 25%, lo que justifica el uso de quimioterapia adyuvante a continuación de la resección colorrectal, como medida paliativa.

Marcadores biológicos

Las alteraciones de la función hepática evidenciadas fundamentalmente por la elevación de la fosfatasa alcalina, aparecen muy tardíamente como para ser utilizados en la detección precoz. El antígeno carcinoembrionario (CEA) es el "test" más usado para evidenciar las recurrencias⁵⁴. Su sensibilidad se encuentra alrededor del 67%²³⁷. Cuando se lo solicita a intervalos regulares, en enfermos operados de cáncer colorrectal, sus resultados son excelentes. Debe solicitarse cada 4 meses durante los dos primeros años siguientes a la resección del tumor primario. Combinando el CEA con exámenes morfológicos tales como endoscopia, radiografías, TAC, etc. se aumenta la sensibilidad del "test". El CA_{19.9} es otro marcador tumoral con excelente sensibilidad y más especificidad.

Aunque no se ha demostrado un beneficio en la supervivencia con tan riguroso seguimiento, parecería racional continuar con esta política y tratar de mejorar los métodos de detección temprana¹⁰⁰.

Existen dos líneas de investigación en este campo:

- 1) el conocimiento de los factores de riesgo en relación a la estadificación del tumor primario. (los tumores primarios clasificados como c1 o c2 tienen, mayor riesgo de metastatizar), y el análisis del DNA de las células tumorales por citometría de flujo, asociado al estudio de los factores de crecimiento.
- 2) la detección temprana de las metástasis hepáticas, dosando el CEA en la biliar vesicular³⁰⁰. Este procedimiento tiene capacidad de detectar lesiones microscópicas difíciles de evidenciar con los métodos conven-

cionales¹²⁸.

Es evidente que cuando una metástasis hepática de cáncer colorrectal se torna sintomática, es poco lo que se gana con una resección. Por el contrario la detección temprana, mejora los resultados de la cirugía así como el índice de resecabilidad. La prevalencia de acuerdo a los valores de CEA de nuestros pacientes resecados por metástasis de cáncer colorrectal se observa en el Cuadro 7.

CUADRO 7

Niveles sanguíneos de CEA en pacientes con metástasis hepáticas de origen colorrectal

CEA (ng/ml)	n	%
0 - 9	8	8.2
10 - 20	7	7.2
21 - 99	33	34.0
> 99	18	18.6
S/D	31	31.9
Total	97	100.0

S/D = Sin datos

La ecografía intra operatoria en el tratamiento de las metástasis hepáticas

Este procedimiento se ha tornado en la actualidad esencial. El hígado es un órgano sólido grande, cuya vascularización interna no puede ser identificada desde la superficie, y en el cual pequeños tumores pueden pasar inadvertidos a la palpación¹⁶⁹.

Estas dificultades han estimulado el desarrollo de la ecografía intra-operatoria por aplicación directa del sonido sobre el hígado, evitando la interposición de hueso o gas y minimizando el grosor del tejido a ser atravesado¹³⁸⁻²²².

Debería haber un beneficio terapéutico importante si se utilizara la ecografía durante la resección del cáncer colorrectal primario, pues se detectarían las lesiones metastásicas pequeñas fáciles de resecar, con la ventaja extra de poder obtener el margen de 1 cm. sin necesidad de una gran resección.

Técnica

El equipamiento consiste en un ecógrafo portátil provisto de transductores de alta frecuencia (5 mh o 7.5 mh) en forma de peine, que pueda ser esterilizado en autoclave a 50 grados en formalina, o ser utilizado con una manga estéril aislante⁵⁷.

El examen es llevado a cabo por el cirujano, quien mueve el transductor sobre la superficie hepática y controla la imagen en el monitor de televisión¹⁶⁸. El procedimiento es siempre posible de realizar, y no agrega más de 15

minutos al tiempo operatorio, sin adicionar complicaciones³⁴.

Diagnóstico

Steele y Ravikumar compararon estudios por imágenes pre-operatorios con la estadificación intraoperatoria del cirujano, y le agregaron la ecografía intra-operatoria²⁵⁵. Prospectivamente evaluaron 117 pacientes en los cuales detectaron 167 lesiones en el hígado.

De ellos sólo el 61%, 76% y 52% fueron detectados preoperatoriamente por TAC, ecografía y angiografía respectivamente. Encontraron también que la ecografía intraoperatoria detecta con más certeza las masas ocupantes del hígado que el examen visual o la palpación del órgano. Lesiones tan pequeñas como 2 mm, pudieron ser objetivadas en la profundidad del parénquima. En el 50% de los pacientes con lesiones palpables fueron detectadas metástasis adicionales, no palpables. También en el 23% de los pacientes que no presentaban lesiones palpables revelaron lesiones asociadas. El número de falsos negativos 6 (2.3%) es bajo, y los falsos positivos 1 (0.4%) son fácilmente corregidos, guiando con el transductor una aguja para biopsia.

En la experiencia de Castaing⁴⁵ que estudió 98 pacientes prospectivamente, la ecografía intra-operatoria identificó 32% de tumores menores de 1 cm. de diámetro que no habían sido diagnosticados en el pre-operatorio, y 6.25% de metástasis que de otra forma no se hubieran detectados.

En un período de 24 meses, utilizamos el procedimiento en 41 pacientes, de los cuales 30, presentaban lesiones metastásicas. En 19 enfermos, (46.3%) se diagnosticaron más lesiones de las informadas previamente por las imágenes. En 9 (21.9%), se identificaron tumores que no eran percibidos por las manos del operador. En 11 pacientes (26.8%), se modificó la táctica planeada previamente, como consecuencia del diagnóstico ecográfico intraoperatorio de compromiso vascular, o metástasis contralateral.

Parámetros anatómicos

Las rutas de acceso dentro del parénquima hepático así como los planos entre los segmentos, pasan a lo largo de las venas suprahepáticas²⁵⁴. La ecografía intraoperatoria, identifica la posición de estos elementos y sigue su curso en la superficie del órgano⁴⁹.

El hígado se divide en 4 sectores quirúrgicos, 2 en el lado derecho, separados por la vena supra-hepática derecha y 2 en el izquierdo separados por la placa umbilical. La vena supra-hepática media divide el hígado izquierdo del derecho⁶⁶ (Figura 1).

Estos vasos son fácilmente identificados con el ultrasonido quien los sigue desde su desembocadura en la vena cava hasta el interior del hígado en su nacimiento³⁰⁰. Las venas supra-hepáticas accesorias pueden identificarse especialmente en la derecha y son de importancia terapéutica. El pedículo portal puede ser seguido desde el hilio hepático con sus ramas sectoriales y segmentarias (Figura 2).

Las variantes anatómicas deben observarse con cuidado, teniendo en cuenta que son frecuentes fuera del parénquima y que la disposición anatómica tiene una constante en los tres hilos descriptos por Copello⁶⁶. Si se invierten 15 minutos del tiempo quirúrgico, todo este reconocimiento anatómico es posible de llevar a cabo.

Según Steele y Ravikumar el ultrasonido intra-operatorio es el método más efectivo para estadificar el hígado. Dichos autores sugieren la utilización de este método durante la resección del cáncer colorrectal primario. De esta forma el paciente se beneficia al ser detectada una pequeña lesión, cuya resección al ser menor, ahorraría riesgo quirúrgico y la posibilidad de que pudiera dar metástasis, así como ser advertida tardíamente¹⁵⁻³⁰⁹.

Ubicación del tumor

Antes de planear una hepatectomía, es esencial obtener el máximo de información en relación al tumor y los grandes vasos⁴⁴. No sólo es importante para los grandes tumores por su relación con la vena cava, supra-hepáticas o vena porta, sino que también en las pequeñas lesiones donde los segmentos y su vascularización debe ser respetada. La ecografía intra-operatoria es de gran utilidad en las re-operaciones en las cuales la arquitectura está distorsionada⁴⁵.

Monitoreo Quirúrgico

Cualquiera sea la cirugía hepática que se esté llevando a cabo, la ecografía se realiza inmediatamente que el abdomen es abierto con el objeto de excluir alguna contraindicación.

El estudio se repite luego de la movilización del órgano con el objeto de realizar una completa semiología del parénquima.

Si es necesario se la utiliza como guía para las biopsias y se continúa su utilización durante la resección para determinar el plano de corte y su relación con la metástasis. Podemos concluir que el método permite realizar resecciones mejor estadificadas, con márgenes más amplios, identificando metástasis que anteriormente hubieran pasado inadvertidas, y finalizando también cirugías previamente planeadas con mayor brevedad por extensión tumoral.

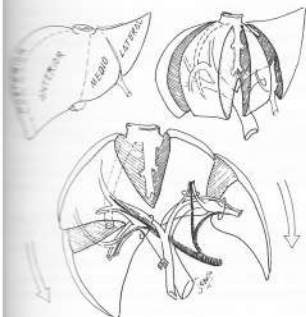


Figura 1.- Segmentación hepática de Healey y Schory. La vena suprahepática media divide el hígado en 2 segmentos izquierdos y 2 derechos. La vena suprahepática derecha separa el segmento anterior del posterior; la incisión umbilical, el ligamento falciforme y la incisión de Arancio dividen al izquierdo en un segmento medial y otro lateral.

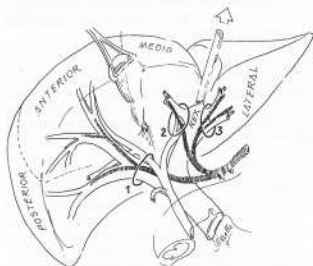


Figura 2.- Hilos hepáticos internos (Descritos por A. Cope-llio). Dentro de ellos, la distribución de los elementos del pedículo se mantiene constante. Se encuentran 1 a la derecha y 2 y 3 medial y lateral con respecto al Seno Venoso de Rex. En el hilo extrahepático la disposición de los elementos es poco constante.

IX. - CIRUGIA RADIO-INMUNO GUIADA

La posibilidad de unir anticuerpos monoclonales a un radioisótopo capaz de emitir radiaciones al unirse a las metástasis del cáncer colorrectal, abre un amplio campo dentro de la detección y estadificación del cáncer colorrectal. Mario Benati, en su relato de 1991 presenta información sobre los resultados de algunas series²². El informe preliminar de un estudio multicéntrico usando I¹²⁵, unido al anticuerpo monoclonal B 72.3, sugiere que las metástasis de cáncer colorrectal ocultas, pueden ser detectadas en el intraoperatorio usando un detector manual de radiación¹⁴. En dicho grupo, se identificó tumor en el 9.2% de los pacientes que de otra forma hubiera pasado inadvertido. La sensibilidad global fue del 77% y el valor predictivo de la detección fue del 78%. Se identificaron 30 sitios ocultos de tumor abdominal en 26 pacientes.

La certeza de la estadificación tumoral dentro del abdomen es crucial para el éxito en el manejo de pacientes con metástasis de cáncer colorrectal⁷³⁻²⁹⁶. Martín y col. mencionan el uso del método en 53 pacientes (62%) a los cuales se les indicó la resección hepática por los métodos tradicionales de imágenes, la palpación y la inspección¹⁷⁵.

Sólo 40 (47%) fueron aceptados como resecables utilizando la exploración radio guiada. Dicha selección mejoró los índices de supervivencia a largo plazo²³⁸. La habilidad para elegir los pacientes que serán sometidos a resección ha mejorado, gracias a criterios pre-operatorios más estrictos y a nuevas técnicas intraoperatorias que proveen más información que los métodos tradicionales. Los nuevos separadores han incrementado la exposición quirúrgica y junto a la ecografía intra-operatoria y el detector radio inmuno guiado aumentaron la posibilidad de descubrir lesiones ocultas⁴⁶⁻¹⁹⁶. El detector radio inmuno guiado permite ablaciones más radicales gracias al chequeo del lecho tumoral luego de la resección¹⁹⁶. Lesiones profundas menos accesibles como la del lóbulo caudado, y aquellas cercanas a la vena cava, así como los márgenes quirúrgicos, son mejor explorados con esta nueva tecnología⁸².

Los depósitos tumorales extra-hepáticos, en regiones menos obvias, como espacio retro-aórtico, región celiaca, infra-pancreática y región pelviana inferior son más fáciles de identificar.

X.- IMPORTANCIA DE LA ANATOMIA PATOLOGICA EN EL DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO DE LAS METASTASIS HEPATICAS

El manejo de esta patología requiere del trabajo multidisciplinario así como de la presencia de un patólogo entrenado en la especialidad. El mismo tiene participación en distintas etapas del diagnóstico, tratamiento y manejo de esta enfermedad:

- 1) En el preoperatorio, certifica el diagnóstico por medio del análisis de la biopsia por punción.
- 2) Durante la cirugía, examina por congelación las muestras que le son enviadas (ganglios, márgenes, lesiones dudosas, evaluación del hígado remanente).
- 3) Después de la cirugía, analiza según una determinada sistemática la pieza quirúrgica, estadificando los tumores y estableciendo las variables histopatológicas y otros factores que hacen al pronóstico, el seguimiento, y la elección de terapias adyuvantes.
- 4) En el estudio de las autopsias y trabajos de cirugía experimental, coopera con las ciencias básicas para definir la historia natural de la enfermedad y sus posibles mecanismos de acción.

Diagnóstico Preoperatorio

La punción con aguja fina por vía percutánea guiada por ecografía o por tomografía computada es un método rápido, eficaz y con pocos riesgos. La sensibilidad es del 100% en casi todas las series. Los falsos negativos, corresponden a defectos de muestreo o a necrosis masivas de las metastasis.

Es fundamental la presencia del patólogo en la sala de punción, a fin de corroborar la validez del material extraído con improntas coloreadas por un sistema rápido. Si los nódulos son varios se debe biopsiar la mayor cantidad de ellos, sobre todo los que se hallan cerca de los futuros márgenes de resección. Siendo tan frecuente la incidencia del hemangioma cavernoso, este puede coexistir con las metastasis; ser tomado como tal y determinar una resección más amplia de lo necesario. En todos los casos el material debe ser cuidadosamente identificado en relación a la imagen tomográfica.

Para evaluar el parénquima hepático no tumoral, se debe realizar biopsia con aguja de Menghini o similares, y así obtener material para histología.²²⁰

Las complicaciones tales como hemoperitoneo, sepsis, o neumotórax, son raras (0.05%) siendo la mortalidad de 0.008%. El riesgo de siembra tumoral en el trayecto es

excepcional, aunque existe.⁹³ La elección del tipo de aguja adecuada es una condición fundamental para obtener buenos resultados.²⁵⁵

Diagnóstico Intraoperatorio

Durante la cirugía, el estudio por congelación de los ganglios del hilio hepático o de cualquier región de la cavidad abdominal, así como nódulos peritoneales u otras lesiones asociadas, ayudan a decidir la resecabilidad.

En 7 de 97 pacientes portadores de metastasis colorectales encontramos lesiones extrahepáticas que fueron resecadas.

Se debe evaluar también la calidad del hígado remanente.

La pieza quirúrgica se tiene que estudiar inmediatamente, con el fin de establecer con seguridad la integridad de los márgenes. Por no haber cumplido con esto sistemática en el inicio de nuestra experiencia, 14 pacientes en los que creímos haber realizado cirugía curativa presentaron márgenes de resección positivos.

Sistemática de estudio en las piezas de resección de hígados metastásicos.

La misma debe ser realizada en forma exhaustiva siguiendo pasos claramente establecidos ya que el material no puede conservarse indefinidamente en busca de nuevos datos.

- a) Fotografía de la pieza, entera y en cortes paralelos.
- b) Peso de la misma (totalidad del material resecado).
- c) Tipo de resección realizada (metastasectomía, segmentectomía, lobectomía, trisegmentectomía).
- d) Estudio del margen de resección a fin de establecer:
 - 1) Histológicamente negativo (con 1 cm. o más de tejido sano)
 - 2) Histológicamente negativo (con menos de 1 cm. de tejido sano)
 - 3) Histológicamente positivo
- e) Número y diámetro de nódulos metastásicos (se considera nódulo satélite a aquel que mide menos de 1 cm. de

diámetro y esté a menos de 1 cm del nódulo mayor). Los nódulos satélites no se cuentan por separado, sino que se los incluye en el diámetro del vecino mayor.

Analisis de la ploidia del tumor primario y del metastático 11-162

Determinación de CEA por inmunoperoxidasas y cuantificación por análisis de imágenes.

En los cuadros 8,9,10,11 y 12 figuran el peso de la pieza resecada, el margen de resección, la histología, el número de metastasis hepáticas y el diámetro máximo respectivamente.

Examen y estadificación del tumor primario

El examen morfológico del tumor colorrectal provee

CUADRO 8
Peso de la pieza quirúrgica

Peso (g)	n	%
≤ 100	35	29,2
> 100	70	58,3
S/D	15	12,5
Total	120	100,0

El: D. S.: 506,0 g + 711,5 (Rango 8 - 6000); Mediana: 140 g; S/D: Sin datos; X = Valor medio; D. S.: Desvío standard.

CUADRO 9
Margen de resección

Margen de resección	Tejido sano	n	%
(+)	-	14	11,7
(-)	≤ 1 cm	71	59,2
(-)	> 1 cm	35	29,2
Total		120	100,0

CUADRO 10
Anatomía patológica de las metastasis hepáticas

Histología	n	%
Adenocarcinoma	97	80,8
Insular	7	5,8
Liposarcoma	5	4,2
Leiomioma	3	2,5
Carcinoma	2	1,7
Teratoma	1	0,8
Melanoma	1	0,8
Otro	4	3,3
Total	120	100,0

información sobre la futura diseminación. Dos factores se toman en cuenta en todas las clasificaciones: a) la profundidad de la invasión de la pared intestinal y b) la extensión a los ganglios linfáticos (Dukes y sus variantes) ¹³.

La incidencia de metastasis, crece con la profundidad de la invasión en la pared intestinal, siendo prácticamente nula cuando sólo la mucosa o submucosa son invadidas y entre el 12 al 28% respectivamente cuando el compromiso llega a la muscular o a la serosa. A los 5 años la incidencia de metastasis se eleva del 5 al 40% si los ganglios linfáticos están invadidos. La supervivencia de los pacientes empeora notablemente si el sistema linfático presenta metastasis.

Como los adenocarcinomas colónicos usualmente son diferenciados, el grado histológico no es tan importante como la ploidia, que aparece como un factor predictivo independiente.

La importancia de la invasión venosa como factor pronóstico independiente es controvertida.

La determinación del índice de proliferación del tumor primario da idea del tiempo de duplicación de las metastasis hepáticas ¹¹. Con análisis termodensitométricos este tiempo ha sido estimado entre 50 y 95 días (media 70 días). Estudiando las metastasis del cáncer de mama, se estableció que la fase preclínica (desde la implantación celular a la objetivación clínica) es 18 veces el tiempo de duplicidad. Extrapolando estos datos, las metastasis del hígado por cáncer colorrectal, presentarían una fase subclínica entre

CUADRO 11
Número de metastasis hepáticas

Número de metastasis	n	%
1	49	40,8
2-3	57	47,5
> 3	12	10,0
S/D	2	1,7
Total	120	100,0

S/D = Sin datos.

CUADRO 12
Diámetro máximo de las metastasis hepáticas

Diámetro (cm)	n	%
1,0 - 3,0	48	40,0
3,1 - 6,0	22	18,3
> 6,0	47	39,2
S / D	3	2,5
Total	120	100,0

S/D = Sin datos.

dos y medio y cinco años.

La localización de los tumores primarios que dieron origen a las metástasis hepáticas de cáncer colorrectal se observa en el Cuadro 13.

La estadificación según la clasificación de Dukes se detalla en la Cuadro 14.

La prevalencia de ganglios positivos se observa en el Cuadro 15.

Análisis cuantitativo del ADN tumoral (Ploidía)

En forma retrospectiva y al azar se analizó cuantitativamente el ADN de los tumores primarios y las metástasis de 11 de los 97 pacientes portadores de cáncer colorrectal¹⁰⁴

CUADRO 13
Localización del tumor primario colorrectal

Localización	n	%
Derecho	15	15,5
Izquierdo	46	47,4
Recto	33	34,0
S/D	3	3,1
Total	97	100,0

S/D = Sin datos.

CUADRO 14
Estadificación del tumor primario colorrectal según Dukes

Dukes	n	%
A	1	1,0
B	28	28,9
C1	39	40,2
C2	21	21,6
S/D	8	8,2
Total	97	100,0

S/D = Sin datos.

CUADRO 15
Distribución de los pacientes con cáncer colorrectal de acuerdo al número de ganglios (+)

Número de ganglios (+)	n	%
0	29	29,90
1-5	21	21,60
> 5	15	15,50
S/D	32	33,00
Total	97	100,0

S/D = Sin datos.

En todos ellos se determinó aneuploidía tanto en el cáncer primario como en las metástasis¹¹.

Simultáneamente se seleccionaron al azar 10 pacientes de los 1127 resecaados en nuestro servicio por presentar cáncer de colon, que no mostraron metástasis hepáticas. En 3 encontramos aneuploidía y en 7 diploidía.

Irrigación hepática. Implicancias patológicas

La mayoría de las metástasis del cáncer colorrectal llegan al hígado a través de la vena porta; es así como este órgano es el primero en ser metastatizado, el segundo es el pulmón. En una larga serie de autopsias, Walther observó que el 10% de los cánceres colorrectales con metástasis alejadas, saltaban el hígado. Esto se explica por el pasaje de células neoplásicas de los linfáticos colónicos a la vena cava a través del conducto torácico. Este porcentaje se mantiene estable en otros tumores primarios con drenaje portal, en especial aquellos de origen coloide.

La diseminación a partir de una metástasis hepática puede ocurrir por vía venosa o linfática. En la serie de August¹²³ la diseminación linfática por debajo del hígado fue encontrada durante la cirugía en el 10% de los pacientes (5 de 50), quienes eran candidatos a resección quirúrgica. La presencia de dichos depósitos en los ganglios del hilio hepático, certifica metástasis de metástasis y debe contraindicar la cirugía.

Cirrosis y metástasis

Los pacientes cirróticos, reducen la incidencia de metástasis en el hígado, siendo interesante conocer que el tipo de cirrosis parece jugar también un papel importante¹⁸⁴. La cirrosis biliar, es la lesión más receptiva. Para algunos autores, el rol de la cirrosis es más aparente que real, pues la reducida frecuencia de metástasis podría explicarse dado que los pacientes mueren en promedio 10 años antes que los no cirróticos²⁸¹.

Distribución de las lesiones

Sin importar si el tumor primario se encuentra en el colon derecho o izquierdo, las metástasis aparecen en el lado derecho del hígado con una frecuencia del 60%. Este fenómeno podría explicarse ya que el hígado derecho es casi dos veces más grande que el izquierdo.

En la serie publicada de Schultz⁴⁴, las metástasis fueron subcapsulares en el 49%, y más profundas en el 51%, siendo exclusivamente subcapsulares el 5% y estrictamente profundas el 15%. Por lo tanto un 15% de las lesiones secundarias del hígado no son advertidas por inspección visual. Debe tenerse en cuenta además que la laparoscopia, sólo permite ver el 40% de la superficie

hepática, por lo cual dicho estudio puede descartar sólo un pequeño porcentaje de lesiones.

Diagnóstico diferencial

Sin tener en cuenta el contexto clínico, el hallazgo de una lesión solitaria en el hígado favorece el diagnóstico de tumor primario, benigno o maligno. La presencia de múltiples nódulos hará pensar en metástasis, siempre y cuando el hígado no sea cirrótico. Las metástasis solitarias pueden ocurrir, así como también los tumores benignos umbilicados, los múltiples nódulos originados en un tumor primario, etc.. La inspección macroscópica de un corte de un nódulo de hígado puede hacer presumir el diagnóstico pero improbablemente lo confirmará. El examen histológico es por ello esencial.

Histología

La microscopía de una metástasis hepática de cáncer colorrectal es generalmente muy similar a la lesión primaria. En la mayoría de los casos son adenocarcinomas moderadamente diferenciados que producen mucus. El adenocarcinoma de células columnares es el tipo más frecuente y representa el 85% de los cánceres colorrectales, el 88% es moderadamente diferenciado, el 7% indiferenciado y el 5% bien diferenciado.

El carcinoma coloideo representa el 15% de los cánceres colorrectales. La secreción mucosa es un componente que esta siempre presente.

Diagnóstico diferencial histológico

Es importante conocer si en ausencia de información clínica el patólogo puede decidir sólo por la histología si la metástasis es de origen colorrectal o se está frente a un tumor primario. La respuesta es que no. Ciertos hepatocolangiocarcinomas, y algunos hepatocarcinomas indiferenciados pueden confundirse con metástasis de un adenocarcinoma. Algunas lesiones provenientes de otras partes del aparato digestivo (estómago), así como las de ovario pueden remedar a las de origen colorrectal. Por lo tanto,

conocer el antecedente de cáncer colorrectal facilitará el diagnóstico. Los avances inmunobioquímicos en técnicas histológicas, mejoran la performance de la histología convencional. La demostración en un tumor, de la presencia de CEA o CA19-9, no es contundente, pues aunque estos marcadores se han encontrado en metástasis de tumores colorrectales, también se los puede hallar en adenocarcinomas de mama, estómago, páncreas, vejiga, pulmón y ovario. A pesar de ello, los marcadores monoclonales pueden hacer diagnóstico diferencial entre adenocarcinoma y hepatocarcinoma. El monoclonal específico D6-12, se expresa en un 85% en los cánceres colorrectales primarios, y en un 70% en sus metástasis. Sólo se lo detecta en un 20% en los adenocarcinomas de mama, pulmón y estómago.

Vascularización de las metástasis

Hace años se consideraba que la aferencia sanguínea de las metástasis hepáticas era exclusivamente arterial. En la actualidad se sabe que la irrigación es también en un pequeño porcentaje portal. El tipo de vascularización varía de acuerdo al tamaño tumoral, lo cual explica en parte los fracasos de la arteriografía y de las cirugías de desvascularización, así como el éxito relativo de la quimioterapia local.

Se considera que la vascularización de las metástasis de cáncer colorrectal es igual o menor que la de los tejidos hepáticos circundantes en el 38% de los casos, levemente superior en el 48% y mayor en el 14%.

La supervivencia luego de la devascularización es directamente proporcional al grado de irrigación de la misma; con una supervivencia media de 4 meses para las poco irrigadas, 10,5 meses para las medianamente irrigadas y 11 meses para las hipervascularizadas. Esta variación explica por qué lesiones de 1 cm son bien visualizadas mientras que metástasis mayores son inadvertidas con la arteriografía.

Estudios experimentales así como de autopsias, demuestran que las lesiones menores de 0.1 cm no tienen irrigación arterial verdadera. Por encima de esta medida la vascularización es arterial y portal con predominio de la primera.

XI.- TRATAMIENTO QUIRURGICO

1) Manejo anestésico

La cirugía hepática, plantea un desafío anestesiológico, ya que debe mantener la homeostasis del enfermo, durante

un evento quirúrgico complejo²⁶⁶. A esto se le suman las alteraciones fisiopatológicas preexistentes, derivadas de la enfermedad primaria. Cualquier hepatectomía debe ser juzgada como una cirugía mayor por el anestesiólogo, pues

es difícil predecir algunas complicaciones en el curso de la misma. Se deben considerar los siguientes elementos:

Técnica anestésica

La reconocida hepatotoxicidad de algunas drogas ha alentado mitos sobre su uso en cirugía hepática. Se sabe que un hígado estructuralmente dañado, no es más propenso a desarrollar hepatotoxicidad por drogas que un hígado normal; no obstante la prudencia aconseja el uso de fármacos alternativos. Dentro de los agentes inhalatorios, el Isoflurano es el que otorga mayor margen de seguridad. Tiene escasa influencia sobre el flujo plasmático hepático, permite estabilidad hemodinámica, así como un efecto positivo sobre el cronotropismo cardíaco. A altas concentraciones produce una leve hipotensión, adecuada para disminuir el sangrado durante la etapa resectiva. Su acción se complementa con fármacos morfínicos.

La elección del relajante muscular recae sobre el Atracurium. Se distingue del resto de sus análogos, por no depender su metabolismo del funcionamiento hepático o renal.

Monitoreo

Está especialmente dirigido a detectar y controlar los cambios hemodinámicos y metabólicos que normalmente se observan. Durante la cirugía, existe una vasta exposición de vísceras abdominales, que favorece la pérdida de agua libre por evaporación. El sangrado, la diuresis, y la ventilación mecánica completan la merma del líquido intravascular. Además de estos factores, la estabilidad hemodinámica se puede modificar por alteración en el tono vascular y el inotropismo cardíaco, como consecuencia de la acción de mediadores, drogas o cambios del estado ácido-base. El control de esta variante no debe ser empírico, por lo que un monitoreo adecuado debe contar con presión arterial media, presión en la arteria pulmonar y en cuña o en su defecto presión venosa central. El objetivo es detectar rápida y selectivamente la causa de una hipotensión, potencialmente traumática²³⁹. El cambio metabólico más frecuente es la acidosis metabólica y en menor medida variaciones en el nivel de glucemia. En general ambos eventos son autolimitados, pero si se prolongan, su acción se torna deletérea para la homeostasis del paciente. El estado ácido base debe solicitarse en forma horaria o cuando los eventos intraoperatorios así lo indiquen. Su procesamiento debe ser inmediato ya que de lo contrario, su resultado perdería gran parte del valor clínico. En ocasiones puede observarse hipocalcemia, la que se encuentra relacionada con la administración de sangre citrada. Su reposición debe estar de acuerdo al nivel de la fracción iónica de este catión, para evitar repercusiones cardíacas indeseables. Cuando se practica la exclusión

vascular del hígado, la utilización del catéter de Swan Ganz es imprescindible, ya que la reperfusión del órgano acarrea una compleja modificación hemodinámica²⁴⁰. Sin un diagnóstico certero, esta situación puede prolongarse innecesariamente.

Reposición de líquidos y sangre

La reposición sanguínea no debe efectuarse con sangre entera²². Cada elemento será administrado acorde a los requerimientos específicos del paciente. El hematocrito indica el aporte de glóbulos rojos, mientras que la caída de los factores de coagulación determina el aporte de plasma fresco congelado. Cuando el sangrado fuese importante, se evaluarán los requerimientos de crioprecipitados y plaquetas. Es necesario tener presente que cada transfusión implica el riesgo de transmitir enfermedades, a pesar de los estudios serológicos utilizados³⁰¹. Para disminuir este riesgo, todo enfermo electivo es incluido en un programa de transfusión autóloga, con lo que en general se cubre el total de los requerimientos²⁹³. Cuando no existe necesidad de hemoderivados, la hidratación del enfermo se realiza con solución de Ringer que contiene niveles adecuados de sodio, potasio y calcio. En caso de una urgente expansión del espacio vascular, se pueden utilizar también coloides sintéticos (poligelina), cuyas propiedades permiten recuperar rápidamente la volemia. La reposición debe efectuarse de acuerdo a las presiones venosas, para evitar un aporte excesivo que favorezca el sangrado durante la resección. La utilización de tres vías venosas de grueso calibre en el territorio de la vena cava superior, permite estar preparado para infundir volúmenes suficientes, en el tiempo adecuado ante grandes pérdidas como consecuencia de accidentes¹⁸⁵. La cantidad de glóbulos rojos, plasma y cristaloideos administrados a nuestros 120 pacientes resecados se describe en el Cuadro 16.

Analgesia

Se realiza con morfina o drogas similares, utilizando dosis superiores a las convencionales. Este tratamiento permite una importante analgesia intraoperatoria y un menor movimiento de catecolaminas. Así, se atenúa el síndrome de "stress" quirúrgico, caracterizado por aumento de estos mediadores, insulina, glucagón y cortisol. El resultado clínico se traduce en una rápida recuperación post-quirúrgica, con escaso dolor, adecuada ventilación, poca utilización de la reserva de glucógeno y menores cambios en la glucemia.

Sector de cuidados postoperatorios

Las hepatectomías mayores deben ser derivadas luego de la intervención a un sector de cuidados intensivos. En

CUADRO 16
Cantidad de glóbulos rojos, plasma y cristaloideos administrados en pacientes con resección hepática

	Cantidad Unidad	Cantidad de pacientes		$\bar{X} \pm D. S.$ (rango)
		n	%	
Sin transfusión	0	45	37,5	$1,9 \text{ UI} \pm 2,4$ (0 - 12) Mediana: 1,0 UI
Glóbulos rojos (UI)	1	19	15,8	
	2	19	15,8	
	3	17	14,2	
	4	7	5,8	
	5	4	3,3	
	6	3	2,5	
	7	1	0,8	
	10	1	0,8	
	11	2	1,7	
	12	1	0,8	
	S/D	1	0,8	
Sin transfusión	0	77	64,2	$0,9 \text{ UI} \pm 1,4$ (0 - 8) Mediana: 0,0 UI
Plasma (UI)	1	10	8,3	
	2	18	15,0	
	3	8	6,7	
	4	3	2,5	
	5	1	0,8	
	6	1	0,8	
	8	1	0,8	
	S/D	1	0,8	
Cristaloideos (L)	1-2	28	23,3	$4,01 \pm 2,3$ (0,7 - 11,5) Mediana: 3,5 L
	2,1-5	62	51,7	
	> 5	28	23,3	
	S/D	2	1,7	

S/D = Sin datos; $\bar{X}$ = Valor promedio; D. S.: Desvío standard.

cambio las hepatectomías menores pueden permanecer en la sala de recuperación anestésica por un espacio no menor de tres horas, para luego ser trasladados a su habitación. La extubación de los pacientes siempre se realizará en estos sectores una vez asegurada la ventilación normal.

De nuestros 120 pacientes, 95 permanecieron en unidad de terapia intensiva siendo la mediana de permanencia de 48 hs, tanto para mayores como menores de 60 años, donde 88 recibieron asistencia respiratoria mecánica (mediana = 8 hs.).

Cuidados Especiales

Aunque la presencia de coagulopatías durante la intervención es infrecuente, su diagnóstico y tratamiento puede requerir la presencia de especialistas o el uso de equipos específicos (tromboelastógrafo), etc. Utilizar presión positiva al final de la espiración (PEEP) es un recurso útil cuando se trabaja cerca de la vena cava. Un accidente sobre

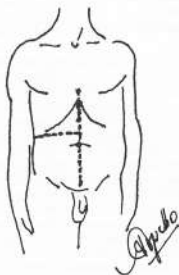
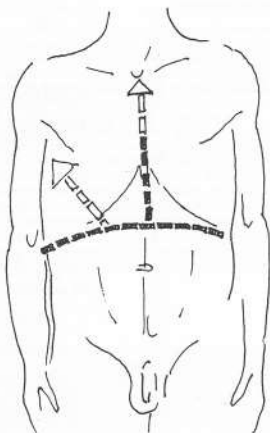
la misma disminuye el riesgo de embolismo aéreo, pues su acción ayuda a fragmentar dicho émbolo. El uso de capnógrafo es útil para este propósito, ya que detecta precozmente el cese de la circulación pulmonar. La diuresis no debe caer de 50 ml/h, sobre todo cuando se clampea la vena cava infra-hepática. En caso de no superar este valor, el filtrado glomerular deberá ser estimulado con Manitol o Furosemida.

2) Técnica Quirúrgica

Incisión

La elección de la vía de abordaje laparotómico, es uno de los aspectos tácticos cruciales frente a una masa ocupante de hígado²⁸². La experiencia ganada en la cirugía de trasplante hepático, hizo de la laparotomía subcostal bilateral con prolongación mediana hasta el cartílago xifoideo, la incisión de elección. Cuando se explora un paciente

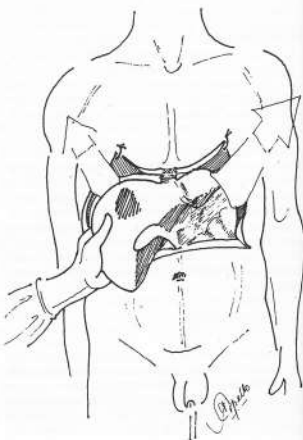
Figura 3.- Incisiones utilizadas en cirugía hepática



portador de una lesión presumiblemente resecable, se debe comenzar con una pequeña laparotomía subcostal, que permita explorar la cavidad abdominal y la lesión hepática, en búsqueda de contraindicaciones para continuar con el procedimiento.

Completada la apertura con la incisión llamada por algunos autores en Mercedes Benz, se fija con puntos la aponeurosis y la piel de los colgajos centrales con la piel de los flancos del paciente¹⁹². Luego de esta maniobra, se está en condiciones de colocar los separadores adosados a la mesa quirúrgica (Figura 3).

Martin Adson de la Mayo Clinic utilizaba, siempre que abordaba tumores del lóbulo derecho, tóraco-frenotomías en asociación con incisión similares a la descripta⁴. Argumentaba el autor (comunicación personal), sentirse más seguro ante un sangrado de la vena cava inferior o de la vena supra hepática derecha, accidentes no infrecuentes durante el desarrollo de una gran resección derecha. Otros cirujanos como Thomas Starzl o Shansaburo Iwatsuki, utilizan la prolongación torácica sólo en excepcionales circunstancias, tales como la invasión de la vena cava



inferior intra-pericárdica, o ante la necesidad de resecar en forma simultánea una lesión ubicada en la base pulmonar derecha¹³³.

En nuestra experiencia con 250 cirugías resectivas, y 50 hepatectomías totales en trasplante hepático, la hemos utilizado sólo en 3 oportunidades (1 sola para tratar metástasis). Creemos que todas las maniobras pueden realizarse con la sola incisión abdominal. El asociar una toracotomía, a una cirugía que secciona el parénquima hepático, que en no pocas circunstancias deja comunicada la vía biliar con el espacio subfrénico, sólo aumenta el índice de complicaciones en el postoperatorio¹³⁴.

Paul Sugarbaker del Cancer Institute de Washington, prefiere utilizar la laparotomía mediana supra infra umbilical, para tratar pacientes portadores de metástasis hepáticas. Argumenta poder estadificar con mayor precisión la enfermedad. El separador que utiliza (Thompson Retractor) adosado a la mesa operatoria, le brinda una excepcional exposición de toda la cavidad abdominal, incluyendo la fosa supramesocolónica derecha. Este criterio prioritario de la estadificación tumoral, debe ser muy tenido en cuenta (comunicación personal, 1992).

Una de las limitaciones de la incisión en Mercedes Benz (MB), es la poca capacidad para exponer el abdomen inferior. En 9 casos de asociación sincrónica de tumores de recto o colon sigmoide con grandes lesiones del hígado derecho, hemos utilizado, la laparotomía mediana con una prolongación perpendicular subcostal derecha. Para tratar tumores de colon derecho o transversos, sincrónicos con lesiones hepáticas, la laparotomía en Mercedes Benz brinda excelente exposición.

Las incisiones utilizadas en 120 pacientes resecados por metástasis hepáticas pueden observarse el Cuadro 17.

CUADRO 17
Incisiones utilizadas

Incisión	Cantidad de pacientes	
	n	%
Mediana	22	18,3
Transversa y prolongación mediana	84	70,0
Toracofrenolaparotomía	1	0,8
Mediana y transversa derecha	13	10,8
Total	120	100

Movilización del hígado

Luego de la exploración de la glándula, se realiza la sección de los ligamentos que fijan el órgano a la cavidad abdominal. La movilización completa sólo se realiza ante la presencia de grandes tumores. En la mayoría de los pacientes, se libera solamente el hígado derecho, o el

izquierdo. Luego de seccionar el ligamento redondo, se procede a liberar el suspensorio. La sección del mismo se debe realizar lo más cercana posible a su fijación diafragmática. De esta forma, puede ser utilizado para plástica de vasos sanguíneos, o como apoyo de suturas, al cubrir la superficie cruenta de sección del parénquima. Se debe continuar su sección hasta la división de las dos hojas derecha e izquierda, dejando totalmente expuesta la cara anterior de la vena cava inferior y la misma superficie de las 3 venas suprahepáticas⁵⁶. Cuando la movilización se vislumbra peligrosa, ya sea por la neovascularización del tumor, o por el tamaño del mismo, se realiza como primer gesto, la sección del epiplón gastro-hepático, para tener la posibilidad de realizar el "clampeo" del pedículo en caso de accidente. El epiplón debe ser dividido en su pars flácida y también en la pars condensa, en dirección a la desembocadura de la vena suprahepática izquierda. Dicha maniobra debe dejar expuesto el lóbulo caudado, y el lado izquierdo de la vena cava. Al unirse la sección del ligamento gastrohepático con la sección del ligamento triangular izquierdo, el lóbulo izquierdo queda totalmente movilizado.

Para exponer el hígado derecho se debe seccionar el ligamento triangular y coronario totalmente, despegando el parénquima hepático de sus adherencias diafragmáticas y retroperitoneales¹⁷². Debe tenerse especial cuidado cuando se libera la glándula suprarrenal derecha de la cara posterior del hígado, pues la mayoría de las veces la relación entre ambos órganos es muy íntima, pudiendo ocurrir accidentes hemorrágicos difíciles de cohibir¹⁷². Finalizada la movilización debe quedar expuesta la cara lateral derecha de la vena cava, el nacimiento de la suprahepática y la entrada en la vena cava de las sucesivas suprahepáticas accesorias.

Una vez finalizada la movilización es el momento adecuado para repetir una exploración semiológica completa del órgano, así como reiterar la ecografía intraoperatoria.

Sección del Parénquima

A pesar del avance registrado en la técnica quirúrgica, esta maniobra continúa siendo la más peligrosa durante la resección hepática¹⁵⁶. La pérdida sanguínea y el accidente hemorrágico son las causas más frecuentes de mortalidad intraoperatoria¹⁷¹. Las complicaciones post-tranfusionales, así como la transmisión de enfermedades a través de los elementos sanguíneos, debe ser tenida en cuenta tratando de minimizar la pérdida sanguínea, con el empleo de una prolífica técnica quirúrgica⁹⁸⁻¹⁷⁸⁻²⁶¹.

Para decidir por dónde transcurrirá la sección del parénquima, se debe pensar no sólo en la vascularización del mismo, sino también en la ubicación del tumor²⁸³. Las metástasis resecadas deben tener en lo posible un margen de 1 cm de tejido hepático sano¹⁸⁶. Esta necesidad modi-

fica algunas maniobras en la etapa resectiva, aumentando a veces la cantidad de parénquima a involucrar, a pesar de estar tratando un tumor pequeño. Esta circunstancia se presenta, cuando la ubicación de la metástasis nos obliga a seccionar un vaso principal para obtener el cm de margen necesario. Es de importancia conocer, qué cantidad de parénquima remanente quedará viable luego de la resección. Se sabe que con 15% de hígado sano, se puede evitar una falla hepática irreversible en el postoperatorio²⁴⁹. Pero dicho cálculo puede ser insuficiente si se sometió al paciente a quimioterapia preoperatoria, o se utilizaron maniobras de clampeo vascular. Estas circunstancias detienen la regeneración del parénquima²⁵³.

El hígado puede seccionarse de diversas formas²⁸⁴. El operador utilizará aquella con la cual está más familiarizado. Desde que Ton That Tung describiera la fractura del parénquima con los dedos, muchos cambios se han introducido en esta maniobra¹⁵⁷. Este gran cirujano de origen asiático, tenía la necesidad imperiosa de realizar la sección del parénquima lo más rápido posible, dado que lidiaba en un gran porcentaje de casos con cirróticos y la técnica anestésica no era tan desarrollada como la actual. La sección del parénquima debe efectuarse sin apuros, teniendo como objetivos fundamentales, la prolija hemostasia, la ligadura completa de los ramos biliares y la preservación de un margen oncológico suficiente³⁹.

Autores como Bismuth y Castaing utilizan la "Kelly-clasia" para fracturar la glándula y preservar los vasos que serán ligados con posterioridad²⁷. Thomas Starzl utiliza la "doble utilidad" para ligar en forma sucesiva, pequeñas porciones del parénquima, identificando por separado las estructuras vasculares. Paul Sugarbaker, asocia el electrobisturí con un biqueté angulado en su extremo, al cual adosa un aspirador. En su experiencia, este simple instrumento da los mismos resultados que los complejos bisturíes ultrasónicos. Mark Steves del Cancer Institute de Washington usa un GIA, (sutura mecánica) para seccionar los grandes pedículos, el mismo consta de ganchos de PDS que son reabsorbibles e impiden los artefactos en estudios por imágenes postoperatorios¹⁸²⁻²⁸⁷. Los complejos fracturadores ultrasónicos tienen la capacidad de seccionar, aspirar, irrigar y coagular¹⁰. Cuando lo utilizan manos experimentadas, sus resultados son espectaculares. La fractura del parénquima se realiza consumiendo más tiempo que con las técnicas convencionales, pero su verdadera utilidad se pone de manifiesto en la disección de la pared de los grandes pedículos¹¹⁷. El bisturí laser, así como el coagulador de argón, son más útiles para coagular grandes superficies cruentas que para seccionar la glándula.

Técnicas para reducir la pérdida sanguínea

Tratamiento del lecho cruento hepático.

Finalizada la resección, el lecho hepático puede ser

tratado de distintas formas³⁵. La utilización de colas sintéticas ha sido difundida en Europa. Nuestra experiencia se basa en el uso de concentrado de fibrinógeno humano, el cual es vaporizado y activado con trombina bovina (tissucol). Otros autores como Byers Shaw Jr. (comunicación personal) utilizan el bisturí de argón, que forma una película dura por precipitación de las proteínas. El uso de estos métodos nunca suplanta la correcta y paciente hemo y bilistasia.

"Clampeo" del pedículo portal (Maniobra de Pringle)

Para efectuarla es muy útil y seguro, cubrir las hojas de un "clamp" vascular de mediano tamaño, con protectores de goma o plástico, para evitar así la atricción de las estructuras del pedículo portal. Está indicado en todas las segmentectomías, fundamentalmente las atípicas, en las cuales el plano de sección por no ser anatómico, aumenta la pérdida sanguínea²⁸⁰. Se la usa también, en las resecciones mayores, cuando se desea tener un campo operatorio más exangüe⁸⁰.

Este "clampeo" produce más trastornos hemodinámicos en los animales de laboratorio que en el hombre, pues posee anastomosis porto-sistémicas, que disminuyen el secuestro sanguíneo en el territorio esplácnico.

Como consecuencia del "clampeo", se produce la caída del gasto cardíaco, con disminución de la presión arterial sistólica y diastólica, como así también el aumento de la resistencia vascular periférica. Durante la aplicación de este tipo de maniobra, un anestesiólogo experimentado no tiene necesidad de monitorear la presión pulmonar y el gasto cardíaco. Los raros casos de respuesta hipertensiva, tienen un excelente manejo con el uso de isoflurano cuyo efecto vasodilatador los hace fácilmente corregibles y reversibles. Los parámetros hemodinámicos permanecen estables durante el "clampeo", que puede mantenerse por más de 1 hora, y retornar a su rango normal minutos después del desclampeo. El máximo período de isquemia a una temperatura normal, parece ser de 90'¹³⁰. Elias y col. prefieren el "clampeo" intermitente con períodos de reperusión, cuando la isquemia se prolonga más de 30'. Esta alternativa tiene la desventaja de aumentar la pérdida sanguínea, y de ser impredecible el efecto de la isquemia de reperusión⁷⁷.

A medida que hemos ganado experiencia en el manejo de esta cirugía, utilizamos con más frecuencia el "clampeo" del pedículo hepático. Lo hacemos con el objeto no sólo de disminuir la pérdida de sangre, sino especialmente de poder identificar con claridad las estructuras intra-hepáticas en un campo quirúrgico lo más exangüe posible⁹.

De nuestros 120 pacientes resecados, a 28 (23.3%) se les practicó la maniobra de Pringle. De éstos, 22 presentaban metástasis de cáncer colorectal. El tiempo promedio $\pm$ D.S. de "clampeo" fue de 19.8 min. $\pm$ 7.0 (rango: 5 - 40

CUADRO 18

Glóbulos rojos, plasma y cristaloideos transfundidos en pacientes hepatectomizados con y sin maniobra de pringle

"Clampeo"	Transfusión	$\bar{X} \pm D. S.$	Rango	Mediana
Pringle (n = 28)	Glóbulos rojos	2,1 UI $\pm$ 2,4	0 - 10	2
	Plasma	0,9 UI $\pm$ 1,3	0 - 4	0
	Cristaloideos	3,7 L $\pm$ 2,3	1 - 9,5	3
Sin clampeo (n = 70)	Glóbulos rojos	1,8 UI $\pm$ 2,6	0 - 12	1
	Plasma	0,8 UI $\pm$ 1,5	0 - 8	0
	Cristaloideos	3,7 L $\pm$ 2,1	0,7 - 11,5	3,2

n = Cantidad de pacientes. $\bar{X}$ = Valor medio. D. S. = Desvío standard. Sin datos: 2 pacientes.

min.). En el Cuadro 18 se muestra el consumo de glóbulos rojos, plasma y cristaloideos infundido a los pacientes que se les efectuó maniobra de Pringle y aquellos a los cuales no se les practicó "clampeo" alguno.

Exclusión vascular hepática total (EV.H.T.)

El accidente hemorrágico, o la embolia gaseosa producto de la lesión de la vena cava inferior o de alguna rama supra hepática, no es prevenido por la maniobra de Pringle²⁶⁻⁸⁷. A la misma se le debe asociar, el "clampeo" de la cava por encima y debajo del hígado. Si se liga además la vena capsular media, la glándula hepática queda totalmente aislada de la circulación (Figura 4).

Esta condición es fundamental pues si el "clampeo" es incorrecto, o queda algún vaso aferente sin ocluir, el accidente por congestión hepática aguda es grave y a veces, fatal²⁵⁹. El efecto hemodinámico es más marcado con la exclusión vascular total, pues no sólo se disminuye el retorno cardíaco por el "clampeo", sino también por aumento de la resistencia periférica y el secuestro de sangre en el lecho esplénico y en el territorio de la vena cava inferior. La consecuencia es esperable: una caída del gasto cardíaco del 50%, con mantenimiento de la presión arterial y disminución de la presión de llenado. La tolerancia a la maniobra es variable y es fundamental realizar un "test" de prueba, antes de iniciar la etapa resectiva⁷⁸. Debe elevarse la precarga cardíaca, con una presión de lleno superior a la normal. La tolerancia al "clampeo" se juzga con una variedad de factores hemodinámicos⁵². El mantenimiento de la presión arterial media es el más importante. Se debe chequear la estabilidad de los cambios circulatorios sin lleno suplementario o utilización de aminos vasopresoras, continuando el "test" por lo menos 5 minutos. Es importante confirmar que la exclusión vascular es completa, esencialmente si se pretende que esta técnica sea bien tolerada. La exclusión incompleta no sólo aumenta el volumen hepático sino además provoca colapso circulatorio. Se debe chequear que no exista ninguna vena drenando entre



Figura 4.- Exclusión vascular total del hígado. Un clamp de Satinsky protege el pedículo portal, otro la vena cava inferior supra hepática, y un tercero la cava infrahepática por arriba de las venas renales.

los dos "clamps" que ocluyen la vena cava (vena adrenal derecha o venas diafragmáticas).

En la práctica esta técnica es bien tolerada y sólo se debe abandonar el procedimiento en un 5% de los pacientes. En nuestra experiencia el período de isquemia no debe exceder los 60 minutos⁸⁰. Para aquellos pacientes que no toleren el "clampeo" la única solución es la implementación del "bypass" veno venoso, como el que se utiliza durante el trasplante hepático. Heaney y colaboradores en 1966 fueron los primeros en describir la resección hepática

CUADRO 19

Glóbulos rojos, plasma y cristaloideos transfundidos en pacientes hepatectomizados con exclusión vascular total y sin clampeo

"Clampeo"	Transfusión	$\bar{X} \pm D. S.$	Rango	Mediana
Exclusión vascular total (n = 20)	Glóbulos rojos	2,2 UI $\pm$ 1,6	0 - 6	2
	Plasma	0,8 UI $\pm$ 1,4	0 - 5	0
	Cristaloideos	5,7 L $\pm$ 1,9	2,5 - 10	3
Sin "clampeo" (n = 70)	Glóbulos rojos	1,8 UI $\pm$ 2,6	0 - 12	1
	Plasma	0,8 UI $\pm$ 1,5	0 - 8	0
	Cristaloideos	3,7 L $\pm$ 2,1	0,7 - 11	3,2

n = Cantidad de pacientes. $\bar{X}$ = Valor medio. D. S. = Desvío standard. Sin datos: 2 pacientes.

asociada a una exclusión vascular completa. Dichos autores propusieron en su descripción original combinar la maniobra con el "clampeo" aórtico cuando no existía una buena tolerancia¹⁰⁷.

Argumentaban que al asociarle esta última maniobra se acumulaba menos sangre en el lecho esplácnico y era así mejor tolerada.

Bismuth y colaboradores aconsejan no utilizar esta maniobra si la exclusión vascular hepática total no es tolerada, y proceder al "bypass" veno venoso con bomba.

De los 120 pacientes resecados, en 20 (16,7%) fue necesario efectuar exclusión vascular total. De ellos, 13 tenían metástasis de cáncer colorrectal. El tiempo promedio de maniobra fue de 26,4 min. $\pm$ 8,1 (rango: 15 - 43 min.).

En el Cuadro 19 figura la cantidad de glóbulos rojos, plasma y cristaloideos consumida por los pacientes sometidos a exclusión vascular total y aquellos a los que no se les efectuó "clampeo" alguno.

Compresión del parénquima hepático

El ingenio quirúrgico ha ideado múltiples formas de comprimir el parénquima hepático, tratando de producir el menor daño posible a dicho órgano y disminuir la pérdida sanguínea⁹⁷⁻²²⁷.

El "clamp" más difundido entre los múltiples ideados, es el de Lin quien en 1973 comunicó su técnica de resección hepática «casi sin pérdida sanguínea» con el sólo uso de este instrumento.

Foster señala que encuentra a este "clamp" prácticamente imposible de ser aplicado en el plano central del hígado pues la vena cava inferior se encuentra en su camino. Señala que el instrumento a veces destruye parénquima hepático normal cuando se lo aplica con presión

suficiente para limitar la pérdida sanguínea.

Un factor a tener en cuenta es que si la compresión se usa en pacientes con resecciones mayores por grandes tumores, el espacio ocupado por el mismo disminuirá el margen de resección, aumentando la potencial recurrencia del cáncer en el hígado.

A pesar de esto, existen algunas circunstancias en las que dicho instrumento puede ser utilizado sin producir lesión al parénquima, y permitiendo la resección de un adecuado margen²³⁶.

Es aquí cuando la utilización del "clamp" disminuye el tiempo operatorio y lo que es realmente importante reduce la pérdida sanguínea, causa frecuente de complicación postoperatoria.

Mies y Raia de la Universidad de San Pablo (comunicación personal, 1987), describen la utilización de un cable plástico utilizado en forma comercial por la industria telefónica para realizar sus resecciones de hígado. Lo hemos empleado personalmente en 3 pacientes, encontrándolo útil fundamentalmente para la resección del segmento lateral izquierdo. Dicho dispositivo presenta una limitación, que consiste en la dificultad para extraer las bandas compresivas una vez finalizada la resección.

En ciertas circunstancias, se puede emplear compresión temporaria de sectores del parénquima hepático con puntos de colchonero, usando bandas de silastic como elementos de sutura, paralelos a la línea de sección. Finalizada la resección, dichos elementos pueden ser removidos (técnica de A. Copello, comunicación personal).

Es nuestra preferencia hacer la compresión manual del parénquima hepático paralelo a la línea de sección por el tercer ayudante.

Este recurso tiene la ventaja de poder reubicarse todas las veces que sea necesario, y evitar la efracción del parénquima sano.

XII.- DIFERENTES TIPOS DE RESECCION

El volumen de hígado a resear dependerá del tamaño de la metástasis, del número de nódulos, de su relación con la vena cava, suprahepáticas y pedículo portal, y de la necesidad de obtener un margen de parénquima sano de por lo menos 1 cm ²⁴⁶⁻²⁴⁸.

Los tipos de resección hepática efectuadas en nuestros 120 pacientes portadores de metástasis hepáticas pueden observarse en el Cuadro 20.

CUADRO 20
Resección hepática utilizada en pacientes
con metástasis hepáticas

Tipo de resección	n	%
Hepatectomía der. *	27	22,5
Segmentectomía	19	15,8
Segmentectomía múltiple	16	13,3
Hepatectomía izq. *	11	9,2
Metastasectomía	11	9,2
Trisegmentectomía der. *	10	8,3
Trisegmentectomía izq. *	10	8,3
Segmentectomía post. der.	8	6,7
Hepatectomía media *	5	4,2
Segmentectomía lat. izq.	3	2,5
Total	120	100,0

Con *: Hepatectomías mayores. Sin *: Hepatectomías menores

Metastasectomía

Este tipo de operación, sinónimo de tumorectomía o resección en cuña, se reserva para lesiones menores de 3 cm de diámetro, ubicadas superficialmente y con fácil acceso. Estas resecciones, en su mayoría no anatómicas, se efectúan con escasa pérdida sanguínea y rápidamente. Brown y col. revisaron retrospectivamente 37 resecciones hepáticas efectuadas por tumores metastásicos. En 18 pacientes las hepatectomías fueron anatómicas y en 19 no respetaron la anatomía. No encontraron diferencias significativas en cuanto a complicaciones postoperatorias y supervivencia alejada, pero sí apareció un menor consumo de elementos sanguíneos y un tiempo quirúrgico menos prolongado con la resección no anatómica.

La técnica de tumorectomías múltiples (queso suizo), utilizada para la resección de múltiples metástasis de cáncer colorrectal (más de 4), debe ser tenida en cuenta si

el margen de resección es mayor de 1 cm y la mortalidad del equipo tratante en este tipo de procedimiento es menor del 3% (Figura 5).

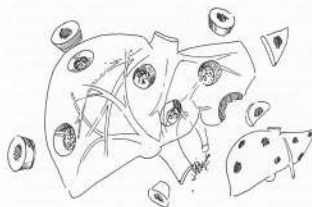


Figura 5.- Metastasectomía múltiple. Resecciones atípicas, que incluyen un margen del tejido sano de 1 cm.

Segmentectomías

Teóricamente todos los segmentos del hígado son extirpables haciendo uni o multisegmentectomías ⁹⁹. En la práctica la resección más frecuentemente utilizada es la lobectomía izquierda (segmentectomía lateral izquierda o bisegmentectomía II y III), la segmentectomía del sector anterior del segmento IV, la bisegmentectomía anterior del IV más el segmento V, la segmentectomía del VI, la bisegmentectomía del V y del VI o la bisegmentectomía del VI y del VII. Otros tipos de resección son menos frecuentes ¹⁰⁰. La extirpación del segmento I no es más una contraindicación; se la ha descrito no sólo para el tratamiento de los tumores hiliares sino también para el tratamiento de metástasis aisladas ¹³⁹⁻¹⁶⁰.

Con la ayuda del ecógrafo, se puede identificar la rama portal aferente del segmento a resear, y ocluirlo temporalmente con un catéter balón. Se debe inyectar azul de metileno u otro colorante para demarcar el área a resear con más certeza. De esta forma se realiza una oclusión segmentaria perfecta, con muy escasa pérdida sanguínea.

Desgraciadamente, el crecimiento tumoral no sigue los

lineamientos de la segmentación hepática, y en la mayoría de los casos las resecciones no pueden respetar un patrón tan típico¹⁷³. Muchos cirujanos prefieren ahorrar tiempo, y "clampear" todo el pedículo en forma no selectiva.

Resecciones segmentarias combinadas

Con el objeto de conservar la mayor cantidad de parénquima hepático viable, se utilizan este tipo de resecciones combinadas. Tienen vigencia cuando la patología tratada es metastásica, y el paciente puede necesitar cirugías iterativas sobre la glándula. Las segmentectomías bilobares, lobectomía izquierda (SII y SIII), asociada a la segmentectomía del SVI, SVII o SVIII (Figuras 6, 7 y 8). La resección de los segmentos V, VI y VII, asociada a la ablación del segmento II, permite conservar los segmentos III, IV, y VIII, con un ahorro importante de parénquima hepático (Figura 9).

Paul Sugarbaker describe, en el SGO de marzo de 1990, la resección combinada en "block" de los segmentos IV b, V y VI²⁷⁶. Denomina a esta resección segmentaria combinada, "hepatectomía transversa". El autor sugiere que dicha resección se puede asociar con la extirpación del segmento II o III. Apela a este tipo de operación para evitar la trisegmentectomía derecha en pacientes portadores de metástasis. La diferencia es que preserve los segmentos IV a, VII, y VIII. Este ahorro de parénquima puede ser de vital

importancia sobre todo en pacientes afeos, quienes frecuentemente toleran mal las trisegmentectomías (Figura 10).

Makuuchi y col., del National Cancer Center Hospital de Tokyo, publican una interesante técnica de resección segmentaria combinada. Puntualiza el autor que la extensión de la ablación está determinada por la relación del tumor con las venas suprahepáticas. Así la necesidad de seccionar la suprahepática derecha en su entrada en la vena cava, traía aparejada hasta ahora la remoción de todo el segmento posterior del lóbulo derecho²⁰². Bajo ciertas

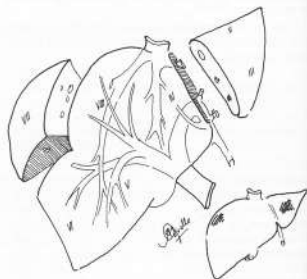


Figura 7.- Resección combinada, Segmentectomía lateral (S II + S III) asociada a resección del segmento VII (S VII).

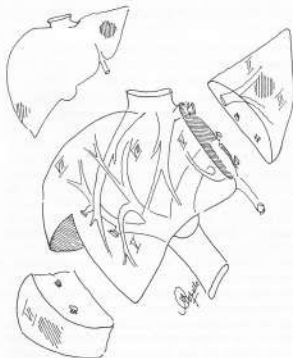


Figura 6.- Resección combinada, Segmentectomía lateral (S II + S III) asociada a resección del segmento VI (S VI).

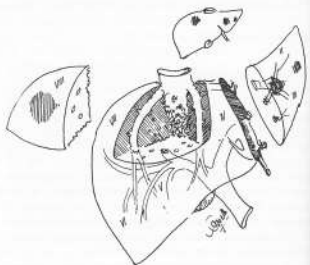


Figura 8.- Resección combinada, Segmentectomía lateral (S II + S III) asociada a resección del segmento VIII (S VIII).

circunstancias, el área posteroinferior, que es aproximadamente 1/4 de la superficie del lóbulo derecho, puede ser preservada. La existencia de una vena suprahepática accesoria derecha e inferior, que se encuentra presente en el 20% a 25% de los casos permite esta maniobra de ahorro de parénquima. Makuuchi afirma que se puede ligar el tronco de la vena suprahepática derecha, siempre y cuando se determine la existencia de la suprahepática accesoria inferior derecha¹⁷³. Con la ayuda de la ecografía intraoperatoria, dicho diagnóstico es bastante simple (Figura 11). El autor describe cuatro tipos diferentes de resecciones con este tipo de maniobra. Pone énfasis en que este tipo de hepatectomías no han sido descritas previamente, y pueden ser usados en pacientes con pobre función hepática, en quienes la metástasis involucró la vena suprahepática derecha. Aconsejan para su realización el uso de la ecografía intra-operatoria.

Resecciones hepáticas mayores

Son aquellas que incluyen tres o más segmentos contiguos íntegramente³⁹⁻¹⁹⁴. En este grupo se encuentra la hepatectomía derecha (segmentos V, VI, VII, VIII), la hepatectomía izquierda (segmentos II, III, IV) la hepatectomía izquierda ampliada (incluye segmentos II, III, IV y I), la trisegmentectomía derecha (incluye los segmentos V,

VI, VII, VIII y IV), la trisegmentectomía izquierda (incluye los segmentos II, III, IV, V y VIII). Esta última puede o no incluir el segmento I. La hepatectomía central o media, (incluye los segmentos IV, V y VIII). (Figuras 12, 13, 14, 15 y 16). Con respecto a la técnica, sugiero consultar el relato al Quincuagésimo Cuarto Congreso Argentino de Cirugía de los Dres. Juan A. Viaggio y Jorge Defelitto²⁸⁵. La mayoría de los conceptos vertidos hace diez años tienen plena vigencia.

Oncotec y vacunas antitumorales

Paul Sugarbaker del Cancer Institute de Washington DC (Comunicación personal), toma muestras de distintos sectores de la masa metastásica, y las envía para su cultivo "in vitro". Luego del mismo, se exponen los distintos sectores del tumor a diferentes drogas quimioterápicas. En 2 semanas aproximadamente, conoce cual es la sensibilidad del cáncer a los distintos citotóxicos.

El procedimiento es de extrema utilidad, cuando el paciente ha sido sometido a quimioterapia previa, o presenta recidiva de la enfermedad. En el mismo Instituto se desarrollan protocolos experimentales, obteniendo vacunas, luego de cultivar sectores de tumor y exponerlos a la acción "in vivo" del sistema inmunológico del hombre y de distintos animales.

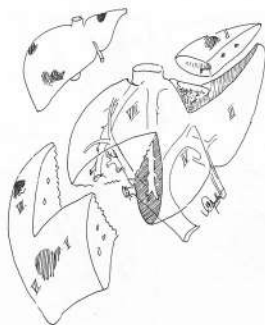


Figura 9.- Resección combinada. Extirpación atípica del segmento II (S II) asociada a resección del segmento V, VI y VII. Queda expuesta la suprahepática media distal y la vena suprahepática derecha proximal. Se liga el pedículo portal del segmento posterior (SVI y SVII) y las ramas portales del (SV)

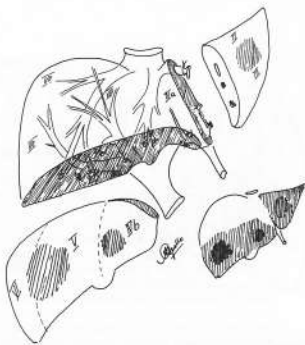


Figura 10.- Resección combinada. Segmentectomía lateral (S II y S III) asociada al segmento IVb, V y VI. El remanente está formado por los segmentos IVa, VII y VIII.

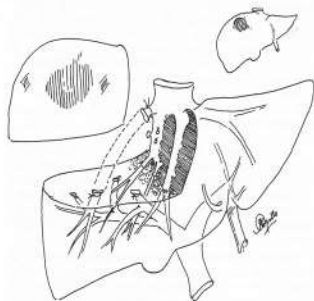


Figura 11.- Resección de los segmentos VII y VIII con sacrificio de la vena suprahepática derecha. Nótese la presencia de venas suprahepáticas que posibilitan este tipo de resección.

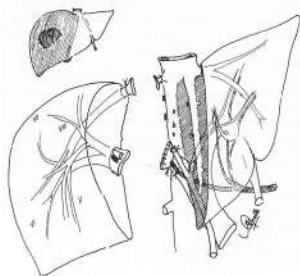


Figura 12.- Hepatectomía derecha. Se liga la vena suprahepática derecha y las ramas derechas de la vena suprahepática media. En el hilio se secciona la rama portal derecha, el conducto biliar y la arteria del mismo lado.

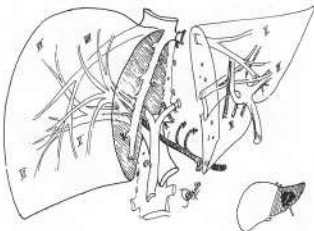


Figura 13.- Hepatectomía izquierda. La vena suprahepática media ocupa el plano de sección. Se ligan sus ramas izquierdas y la vena suprahepática izquierda. A nivel del hilio, y lejos de la división principal, se seccionan las ramas izquierdas de la vena porta, la arteria hepática y la vía biliar.

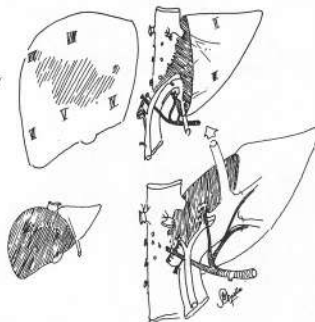
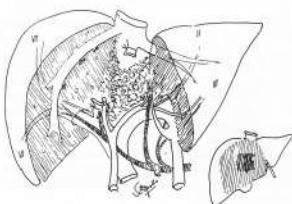


Figura 14.- Trisegmentectomía derecha. Se ligan las venas suprahepáticas derecha y media. A nivel del hilio hepático se dividen las ramas venosas, arteriales y portales derechas, y las ramas aferentes del segmento medial (S IV). El parénquima remanente es el segmento lateral izquierdo (S II, S III).

Figura 15.- Trisegmentectomía izquierda. Se ligan las venas suprahepáticas izquierda y media con las ramas anteriores de la suprahepática derecha. En el hilio, se seccionan los elementos izquierdos, y las ramas anteriores de la vena porta, arteria hepática y vía biliar derecha. El segmento remanente es el posterior derecho (S VI y S VII).



Figura 16.- Hepatectomía intermedia. El plano de resección derecho sigue a la vena suprahepática derecha, ligando sus ramas anteriores. El plano izquierdo sigue a la placa umbilical. A nivel del hilio, se ligan los elementos anteriores del pedículo derecho y mediales del izquierdo. El sector remanente está formado por el segmento posterior derecho (S VI y S VII) y el lateral izquierdo (S II y S III).



XIII.- CIRUGIA EXTREMA NO CONVENCIONAL

Cirugía "ex-situ ex-vivo"

En circunstancias de excepción, y ante el fracaso de los métodos convencionales, se puede utilizar esta opción²¹. Porter describió la técnica de perfusión del hígado in situ. La misma permitía tiempos de isquemia mayores a dos horas. Pichlmayr ha descrito una opción denominada resección ex-situ, ex-vivo, (cirugía de banco) seguida de autotrasplante¹⁵¹⁻²¹⁵. La misma es compleja pues requiere la división y reconstrucción del pedículo hepático. Hanson publica en Lancet en 1991 una modificación sin división del pedículo portal¹¹³. El hígado es enfriado perfundiéndolo la vena porta, y a posteriori se coloca el enfermo en "bypass" veno-venoso, derivando la sangre esplénica y sistémica a la vena cava superior permitiendo inclusiones de 4 a 6 horas. El órgano es movilizado y exteriorizado fuera del abdomen solamente por sección de las venas suprahepáticas. Esta técnica, en circunstancias excepcionales, permite la resección sin realizar el autotras-

plante.

Trasplante hepático

Esta indicación ha sido excepcional en el Registro Cooperativo de Trasplante Hepático Europeo¹⁹⁰⁻²¹⁴. Fue excluido también en la Conferencia de Consenso del National Institute of Health, llevada a cabo en 1984 en Estados Unidos de América. Dada la alta incidencia de recurrencias con malos resultados, esta terapéutica se considera de excepción dada la escasez de órganos en el mundo¹⁹⁰⁻²⁰¹. La Universidad de Pittsburgh ha continuado con protocolos de investigación en la materia. Ha empleado los denominados trasplantes en racimo (cluster transplants) para el tratamiento de tumores insulares y carcinoides con metástasis múltiples de hígado⁶⁻²²³. Se han desarrollado protocolos de investigación para una mejor elección de los pacientes¹¹¹. Gulianikar y colaboradores publican en el Transplantation Proceeding, de agosto de 1991, la utilización de citometría de flujo para una mejor selección de los

pacientes, previo a incluirlos en lista de espera. Olthoff y Alsina publican experiencias justificando este método, ante metástasis de tumores neuroendocrinos o de bajo crecimiento¹⁹⁹. Como describiera Starzl, a dichos pacientes se les debe asociar a veces, el trasplante de otros órganos como páncreas e intestino delgado²⁰⁸.

Re-resección por metástasis que recurren en el hígado

Este tipo de cirugía iterativa puede ser considerado ante la recidiva de las metástasis en ausencia de enfermedad extrahepática¹²⁹⁻²⁶⁷. Las recurrencias generalmente son múltiples, aunque en algunos casos pueden quedar confinadas a un sólo lóbulo, o ser únicas⁹⁶. Este tipo de cirugía se debe practicar obedeciendo las mismas reglas que rigen a la resección primaria⁷¹. Su ejecución presenta las dificultades creadas por la cirugía que le antecedió, gravándose por lo tanto con una morbilidad mayor, que ronda de acuerdo a distintas publicaciones alrededor del 50%¹¹⁹. Las reoperaciones a continuación de las segmentectomías, son mucho más fáciles que luego de las grandes hepatectomías³¹⁻³²⁻²⁵⁶⁻²⁵⁷.

En el trabajo cooperativo de la Association Francaise de Chirurgie¹⁹⁷ (AFC), a 1818 pacientes a los cuales se los sometió a resección completa por medio de 1979 hepatectomías, 161 (8%) fueron efectuadas por enfermedad recurrente.

De ellas, 142 tuvieron 2, y 15, 3 resecciones. El índice de resecabilidad es difícil de evaluar en un estudio multicéntrico, dado que no todos los grupos tienen el mismo nivel de agresividad ante este tipo de lesiones. Aun así, oscila entre el 25% y el 53%. La bilateralidad de las lesiones, no alejó la posibilidad de efectuarla, ya que el 21% de los pacientes en esta serie así las presentaban. Se puede estimar que la posibilidad de resecar una lesión recurrente se incrementa, cuando más conservador se fue con el parénquima hepático en la primer cirugía, observando al mismo tiempo las reglas de la oncología quirúrgica¹⁰⁹⁻¹²².

La mortalidad de este procedimiento fue del 1,2% en la serie de la AFC, y del 2,1%, en el resto de la literatura. La

recurrencia fue del 60% para la AFC, mientras que la serie acumulativa del resto de la bibliografía, mostró un 49%. Vogt y col, informan de supervivencias libres de enfermedad entre los 19 y 44 meses posteriores a una tercera resección. El estudio de la AFC, que incluye más de 150 resecciones por metástasis recurrentes, y es la mayor publicada hasta la fecha, confirma la impresión vertida por las series menos numerosas. Esto significa que las lesiones recurrentes que técnicamente son resecables, deben ser consideradas en términos de riesgo quirúrgico y supervivencia potencial. Los resultados de estas resecciones iterativas, nos muestran la importancia de un cuidadoso seguimiento clínico y de laboratorio después de la cirugía primaria, con el objeto de detectar lesiones asintomáticas, pero con potencialidad curativa¹⁰⁸.

A 10 pacientes que habían recidivado de los 97 resecados por metástasis de cáncer colorrectal se les realizó laparotomía exploratoria: 5 fueron hepatectomizados por segunda vez y 1 en tres oportunidades. Los 4 restantes no pudieron ser resecados. El procedimiento no acusó mortalidad postoperatoria.

Resecciones sincrónicas de colon e hígado

La asociación de ambas cirugías generalmente ha sido desalentada, argumentando el aumento de morbilidad por asociar una cirugía potencialmente contaminante con una limpia, el prolongado tiempo quirúrgico que consume ambos procedimientos, la vía de abordaje no siempre conveniente para tener acceso a las metástasis de hígado y a los tumores de colon sigmoide, o recto²⁵⁸⁻²⁸⁶. En 26 de nuestros 97 casos resecados asociamos ambos procedimientos.

El desarrollo tanto de la cirugía colorrectal, así como de la hepática, hacen posible no sólo la resección de pequeñas metástasis asociadas a resecciones colónicas, sino que en equipos entrenados, se pueden realizar cirugías de magnitud tanto de hígado como de colorrecto en forma sincrónica, sin que por ello aumenten los índices de morbilidad²⁷. En 9 de los 26 casos se asociaron hepatectomías mayores con cirugía colorrectal de magnitud.

XIV.- RESULTADOS

Mortalidad Operatoria

En el período comprendido entre marzo del 82 y agosto del 92 laparotomizamos 161 enfermos portadores de metástasis hepáticas de los cuales pudimos resecar 120 (Índice de Resecabilidad: 74,5%). La mortalidad global de la

serie de 120 pacientes resecados por presentar metástasis hepáticas fue de 2 pacientes (1,7%).

La primera paciente portadora de una metástasis hepática de melanoma de retina falleció en el acto quirúrgico como consecuencia de un accidente hemorrágico. La segunda enferma, que falleció en el 9º día del postoperatorio

era portadora de metástasis de un vipoma pancreático. Presentó una insuficiente regeneración hepática probablemente como consecuencia de su falta de páncreas, resecado en cirugías previas (ausencia de factores hepatotróficos). En 97 pacientes portadores de metástasis colorectales resecados no tuvimos que lamentar mortalidad post-operatoria.

Días de internación

La mediana de internación para toda la población estudiada fue de 9 días (rango: 0 - 68 días). La mediana de permanencia en terapia intensiva fue de 48 hs. (rango: <6 - 600 hs.).

Complicaciones postoperatorias

Las complicaciones inmediatas se describen en el Cuadro 21. No se detectaron diferencias significativas ($p > 0.05$) en la insuficiencia hepática entre cirugías mayores y menores aunque existe una tendencia de mayor incidencia en las primeras. Como muestra el Gráfico 1, hemos hallado una relación entre la aparición de atelectasia o derrame y las horas de asistencia respiratoria mecánica a que fueron sometidos los pacientes. Aquellos respirados mecánicamente entre 1 y 12 hs. aumentaron la posibilidad de complicación pulmonar unas 7 veces y los que fueron asistidos más de 12 hs., unas 11 veces⁶⁵). El Gráfico 2 muestra la relación existente entre las horas de respirador y la cantidad de cristaloideos infundida. La duplicación de la cantidad de cristaloideos implicaría una duplicación en las horas de respirador. La insuficiencia hepática se objetivó por la caída del tiempo de protrombina y del factor V. De las 63 hepatectomías mayores, 9 (14,3%) presentaron

CUADRO 21
Complicaciones postoperatorias

Complicación	n	%
Derrame	38	31,7
Insuficiencia hepática	12	10,0
Atelectasia	11	9,5
Absceso	9	7,5
Sepsis	8	6,7
Sangrado	4	3,3
Fístula biliar	4	3,3

caída en la síntesis de factores mientras que en los 57 hepatectomías menores se presentó en 3 (5,3%).

No se detectaron diferencias significativas en la insuficiencia hepática entre cirugías mayores y menores, aunque existe una tendencia de mayor incidencia en las primeras.

Regeneración hepática

La regeneración hepática se evaluó en el postoperatorio

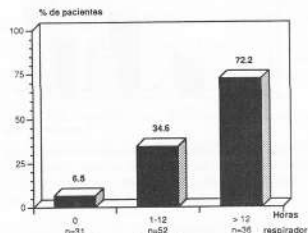


Gráfico 1.- Relación entre % de pacientes con atelectasia/derrame y horas de respirador; n= Cantidad de pacientes; sin datos: 1 paciente. (Test de Bartholomew para el análisis del gradiente de proporciones ordenadas cualitativamente, $p < 0.01$).

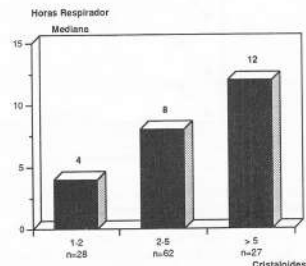


Gráfico 2.- Relación entre horas de respirador y cristaloideos infundidos; n= cantidad de pacientes; sin datos 3 pacientes. (Extensión del tes de la mediana, $p = 0.05$, coeficiente de correlación de Spearman $r_s = 0.22$, $p < 0.02$, coeficiente de correlación de Kendall $r_k = 0.16$, $p < 0.02$).

Complicación	Hepatectomías	Cantidad de pacientes	p
		n %	
Insuficiencia Hepática	Mayores (n = 63)	9 14,3	NS
	Menores (n = 57)	3 5,3	

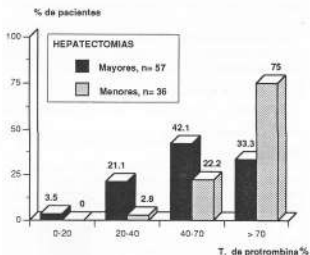


Gráfico 3.- Capacidad de síntesis de protrombina en hepatectomías mayores y menores en pacientes con metástasis hepáticas; n= cantidad de pacientes; sin datos: 27 pacientes. (χ^2 , $p<0.01$).

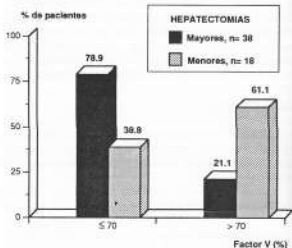


Gráfico 4.- Capacidad de síntesis de factor V en hepatectomías mayores y menores. Diferencias significativas según el tipo de resección. (Test de χ^2 , $p<0.01$)

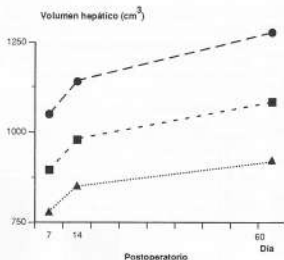


Gráfico 5.- Evolución del volumen del hígado en pacientes con exclusión vascular total, con Pringle y sin clampeo. D.S. =Raíz cuadrada del cuadrado medio del error del análisis de varianza unidado. En los tres grupos se detectan cambios significativos del volumen hepático ($p<0.01$). No se detecta interacción entre el crecimiento hepático y el clampeo ($p<0.05$), pudiéndose asumir paralelismo de las curvas. Los valores medios del volumen hepático difieren entre grupos ($p<0.01$).

con los indicadores de síntesis hepática (tiempo de protrombina y factor V) y por medición del volumen hepático mediante tomografía axial computada (TAC) a la semana, a los 14 días y a los 60 días del postoperatorio⁵¹.

Los Gráficos 3 y 4 muestran que la síntesis de protrom-

bina y factor V se ve disminuida en las hepatectomías mayores, con más frecuencia.

El Gráfico 5 muestra la influencia del "clampeo" en la regeneración del volumen hepático.

XV.-SUPERVIVENCIA Y SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD

Población general

En el Cuadro 22a se describen los resultados del análisis actuarial univariado de los 120 pacientes resecados, portadores de metástasis de diferente etiología.

La supervivencia global a 1, 3 y 5 años fue de 92%, 51% y 33% respectivamente. Se analizó además la influencia del sexo, la edad y el tiempo de latencia entre la aparición de la metástasis y el tumor primario. Los hombres mostraron una mayor probabilidad de supervivencia que las mujeres ($p < 0.05$). No se detectaron diferencias signifi-

cativas ($p > NS$) en edad, aunque la tendencia indica que la probabilidad de supervivencia es menor en pacientes mayores de 60 años, y resecados en forma metacrónica.

El Cuadro 22b referido a la supervivencia libre de enfermedad de la misma población no permite detectar diferencias estadísticamente significativas en los factores pronósticos estudiados.

Población con metástasis hepáticas de origen colorrectal

En el Cuadro 23a se describen los resultados del análisis

CUADRO 22 a
Supervivencia actuarial en pacientes sometidos a resección hepática por metástasis

Variable	Muertos		Supervivencia actuarial (%)			Logrank Test
	n	Muertos	1 año	3 años	5 años	
Supervivencia global	118	49	93 ± 3 (88)	52 ± 6 (27)	34 ± 7 (8)	—
Sexo	Mujeres	48	93 ± 4 (31)	34 ± 10 (6)	20 ± 9 (2)	$p < 0.05$
	Hombres	70	93 ± 3 (57)	62 ± 7 (21)	39 ± 9 (6)	
Edad	≤ 60 años	60	89 ± 4 (42)	64 ± 9 (12)	46 ± 10 (6)	n. s.
	> 60 años	58	96 ± 3 (46)	50 ± 8 (15)	24 ± 9 (2)	
Tiempo latencia	Sincrónicos	40	89 ± 5 (27)	58 ± 10 (9)	43 ± 12 (1)	n. s.
	Metacrónicos	78	93 ± 3 (61)	48 ± 7 (18)	30 ± 8 (7)	

CUADRO 22 b
Tiempo libre de enfermedad en pacientes sometidos a resección hepática por metástasis

Variable	n	Reci-divas	Supervivencia actuarial (%)			Logrank Test
			1 año	3 años	5 años	
Supervivencia global libre de enfermedad	118	66	75 ± 4 (72)	29 ± 5 (18)	23 ± 5 (7)	—
Sexo	Mujeres	48	62 ± 8 (21)	23 ± 9 (4)	16 ± 9 (1)	n. s.
	Hombres	70	82 ± 5 (51)	33 ± 7 (14)	27 ± 7 (6)	
Edad	≤ 60 años	60	74 ± 6 (36)	28 ± 7 (10)	23 ± 7 (5)	n. s.
	> 60 años	58	76 ± 6 (36)	31 ± 8 (8)	22 ± 8 (2)	
Tiempo latencia	Sincrónicos	40	71 ± 8 (22)	35 ± 10 (7)	— (0)	n. s.
	Metacrónicos	78	76 ± 5 (50)	26 ± 6 (11)	19 ± 6 (7)	

CUADRO 23 a
Supervivencia actuarial en pacientes sometidos a resección hepática por metástasis de origen colorrectal

Variable	n	Muertos	Supervivencia actuarial (%)			Logrank Test
			1 año	3 años	5 años	
Supervivencia global	97	43	91 ± 3 (70)	49 ± 7 (20)	29 ± 7 (7)	—
Localización tumor primario	Recto	33	93 ± 5 (24)	55 ± 12 (9)	26 ± 12 (2)	n.s.
	Derecho	15	71 ± 12 (11)	46 ± 15 (4)	31 ± 16 (2)	
	Izquierdo	46	93 ± 4 (34)	42 ± 10 (7)	28 ± 10 (2)	
Tiempo de latencia	Sincrónico	34	82 ± 7 (21)	51 ± 12 (6)	40 ± 13 (2)	n.s.
	≤ 2 años	47	93 ± 4 (37)	50 ± 10 (10)	24 ± 10 (4)	
	> 2 años	16	80 ± 10 (12)	42 ± 16 (4)	31 ± 15 (1)	
Dukes	B	28	96 ± 4 (24)	69 ± 10 (13)	46 ± 21 (6)	p < 0,01
	C1	39	86 ± 6 (26)	30 ± 11 (5)	10 ± 9 (1)	
	C2	21	80 ± 9 (15)	11 ± 10 (1)	— (0)	
Ganglios (+)	1 - 5	21	85 ± 8 (14)	24 ± 14 (2)	12 ± 11 (1)	n. s.
	> 5	15	86 ± 9 (12)	37 ± 19 (3)	— (0)	
C. E. A.	Normal	8	100 ± 0 (6)	66 ± 18 (3)	42 ± 30 (1)	n. s.
	Elevado	58	91 ± 4 (43)	55 ± 9 (13)	31 ± 10 (3)	
Quimio preoperatoria (neoadyuvancia)	Sí	17	91 ± 8 (11)	27 ± 16 (3)	— (0)	n. s.
	No	80	90 ± 4 (59)	50 ± 7 (17)	33 ± 8 (7)	
Tumor extrahepático	Con	7	100 ± 0 (5)	27 ± 23 (1)	— (0)	n. s.
	Sin	87	90 ± 3 (62)	48 ± 8 (17)	34 ± 8 (7)	
Resección	Mayor	49	91 ± 4 (37)	45 ± 9 (10)	26 ± 9 (5)	n.s.
	Menor	48	86 ± 5 (33)	53 ± 11 (10)	36 ± 11 (2)	
Cirugía asociada	Con	39	85 ± 6 (26)	40 ± 10 (6)	33 ± 11 (1)	n. s.
	Sin	58	93 ± 4 (44)	55 ± 9 (14)	30 ± 9 (6)	
Clampeo	Exc. vasc. tot.	13	92 ± 8 (11)	42 ± 24 (3)	— (0)	n. s.
	Pringle	22	89 ± 7 (12)	46 ± 19 (3)	— (0)	
	Sin clampeo	62	92 ± 4 (47)	48 ± 8 (14)	27 ± 8 (7)	
N° de metástasis hepáticas	1	37	94 ± 4 (24)	63 ± 11 (10)	37 ± 14 (3)	n. s.
	2 - 3	48	87 ± 5 (36)	37 ± 9 (9)	28 ± 9 (4)	
	> 3	10	80 ± 13 (9)	16 ± 15 (1)	— (0)	
Peso pieza resección	≤ 100 g	27	87 ± 7 (19)	50 ± 14 (5)	30 ± 14 (1)	n. s.
	> 100 g	57	92 ± 4 (43)	51 ± 9 (14)	31 ± 9 (6)	
Diam. máx. metástasis hepáticas	1 - 3 cm	40	89 ± 6 (28)	54 ± 11 (11)	43 ± 11 (5)	p = 0,05
	3 - 6 cm	19	94 ± 6 (15)	47 ± 14 (5)	31 ± 16 (2)	
	> 6 cm	35	87 ± 6 (26)	36 ± 12 (4)	— (0)	
Margen de resección	(+)	12	73 ± 14 (8)	14 ± 13 (1)	— (0)	p ≤ 0,01
	(-) ≤ 1 cm	60	91 ± 4 (43)	41 ± 9 (9)	31 ± 9 (2)	
	(-) > 1 cm	25	100 ± 0 (19)	77 ± 12 (10)	50 ± 15 (5)	
Plasma/ glóbulos rojos	Sí	66	92 ± 4 (50)	43 ± 8 (13)	24 ± 8 (4)	n. s.
	No	30	89 ± 7 (20)	65 ± 11 (7)	42 ± 16 (3)	
Quimio postoperatoria (adyuvancia)	Sí	56	96 ± 3 (39)	44 ± 10 (7)	— (0)	n. s.
	No	41	85 ± 6 (31)	52 ± 9 (13)	36 ± 9 (7)	
Quimioterapia local	Sí	8	86 ± 13 (6)	64 ± 21 (3)	— (0)	n. s.
	No	89	92 ± 3 (64)	47 ± 7 (17)	27 ± 7 (8)	

n = Cantidad de pacientes sometidos a resección hepática. E. S.: Error standard ; () = Cantidad de pacientes expuestos al riesgo; n. s. = No significativo (p > 0,05). Exc. vasc. tot.: Exclusión vascular total.

CUADRO 23 b

Supervivencia libre de enfermedad en pacientes sometidos a resección hepática por metástasis de origen colorrectal

Variable		n	Reci	Supervivencia actuarial (%)			Logrank
				divas	1 año	3 años	
Supervivencia global		97	56	72 ± 5 (56)	27 ± 6 (13)	20 ± 6 (6)	—
Localización tumor primario	Recto	33	18	83 ± 7 (21)	29 ± 10 (5)	17 ± 9 (2)	n. s.
	Derecho	15	11	57 ± 13 (8)	32 ± 14 (3)	21 ± 13 (3)	
	Izquierdo	46	25	69 ± 7 (26)	25 ± 9 (5)	— (0)	
Tiempo latencia	Sincrónico	34	17	69 ± 9 (17)	35 ± 11 (5)	35 ± 11 (2)	n. s.
	< 2 años	47	30	73 ± 7 (30)	25 ± 8 (6)	13 ± 6 (3)	
	> 2 años	16	9	68 ± 12 (9)	23 ± 14 (2)	23 ± 14 (1)	
Dukes	B	28	10	92 ± 6 (23)	57 ± 12 (11)	22 ± 17 (6)	p<0,01
	C1	39	25	63 ± 8 (20)	10 ± 7 (2)	— (0)	
	C2	21	17	48 ± 11 (8)	— (0)	— (0)	
Ganglios (+)	1 - 5	21	15	64 ± 11 (11)	10 ± 9 (1)	— (0)	n. s.
	> 5	15	11	66 ± 13 (9)	10 ± 9 (1)	— (0)	
C. E. A.	Normal	8	4	71 ± 17 (5)	56 ± 18 (3)	36 ± 27 (1)	n. s.
	Elevado	58	34	72 ± 6 (35)	28 ± 8 (7)	16 ± 7 (2)	
Quimio preoperatoria	Sí	17	12	61 ± 14 (8)	— (0)	— (0)	p<0,01
	No	80	44	72 ± 5 (48)	33 ± 7 (13)	24 ± 7 (6)	
Tumor extrahepático	Con	7	5	80 ± 18 (5)	— (0)	— (0)	n. s.
	Sin	87	48	69 ± 5 (48)	30 ± 7 (12)	18 ± 7 (6)	
Resección	Mayor	49	30	72 ± 7 (29)	25 ± 8 (6)	11 ± 7 (4)	n. s.
	Menor	48	26	71 ± 7 (27)	29 ± 9 (7)	24 ± 9 (2)	
Cirugía asociada	Con	39	23	65 ± 8 (20)	22 ± 9 (4)	22 ± 9 (1)	n. s.
	Sin	58	33	74 ± 6 (36)	27 ± 8 (9)	16 ± 7 (5)	
Clampeo	Exc. vasc. tot.	13	8	76 ± 12 (9)	22 ± 14 (1)	— (0)	n. s.
	Pringle	22	8	66 ± 12 (9)	38 ± 18 (2)	— (0)	
	Sin clampeo	62	40	73 ± 6 (38)	26 ± 7 (10)	17 ± 6 (6)	
Nº de metástasis hepáticas	1	37	18	77 ± 8 (21)	36 ± 10 (6)	19 ± 11 (2)	n. s.
	2 - 3	48	30	69 ± 7 (28)	24 ± 8 (6)	20 ± 8 (4)	
	> 3	10	8	60 ± 16 (6)	13 ± 8 (1)	— (0)	
Peso pieza resección	≤ 100 g	27	17	64 ± 10 (14)	22 ± 11 (3)	15 ± 10 (1)	n. s.
	> 100 g	57	30	73 ± 6 (34)	36 ± 8 (10)	27 ± 8 (5)	
Diam. máx. metástasis hepáticas	1 - 3 cm	40	23	73 ± 7 (23)	31 ± 9 (8)	27 ± 9 (5)	n. s.
	3 - 6 cm	19	11	76 ± 11 (12)	28 ± 15 (4)	14 ± 12 (1)	
	> 6 cm	35	21	68 ± 9 (20)	13 ± 8 (1)	— (0)	
Margen de resección	(+)	12	9	56 ± 15 (6)	— (0)	— (0)	p≤0,01
	(-) ≤ 1 cm	60	36	75 ± 6 (31)	19 ± 7 (5)	13 ± 7 (1)	
	(-) > 1 cm	25	11	90 ± 6 (19)	58 ± 12 (8)	43 ± 13 (5)	
Plasma/ glóbulos rojos	Sí	66	42	72 ± 6 (39)	21 ± 6 (8)	14 ± 6 (4)	n. s.
	No	30	14	71 ± 9 (17)	45 ± 12 (5)	34 ± 13 (3)	
Quimio postoperatoria (adyuvancia)	Sí	56	30	69 ± 7 (28)	15 ± 7 (2)	— (0)	n. s.
	No	41	26	75 ± 7 (28)	38 ± 9 (11)	27 ± 8 (6)	
Quimioterapia local	Sí	8	5	75 ± 15 (5)	19 ± 17 (1)	— (0)	n. s.
	No	89	51	72 ± 5 (51)	28 ± 6 (12)	20 ± 6 (6)	

n = Cantidad de pacientes sometidos a resección hepática; E. S.: Error standard; () = Cantidad de pacientes expuestos al riesgo; n. s. = No significativo (p > 0,05). Exc. vasc. tot.: Exclusión vascular total.

sis actuarial univariado de supervivencia en los pacientes resecados por presentar metástasis de cáncer colorrectal teniendo en cuenta los siguientes factores pronósticos:

- localización del tumor primario,
- tiempo de latencia,
- estadificación del tumor de colon según la clasificación de Dukes,
- número de ganglios del tumor primario, nivel en sangre de antígeno carcino-embionario (CEA),
- quimioterapia pre-operatoria, presencia de tumor extrahepático,
- tipo de resección, cirugía asociada, maniobras de "clampeo",
- número de metástasis,
- peso de la pieza resecada,
- diámetro máximo de las metástasis,
- margen de resección, plasma o glóbulos rojos transfundidos,
- quimioterapia adyuvante y quimioterapia local.

La supervivencia global a 1, 3 y 5 años fue de 91, 48 y 29%. Se detectaron diferencias significativas cuando se tuvieron en cuenta los siguientes factores pronósticos:

- estadificación del tumor primario según Dukes ($p < 0.01$),
- diámetro máximo de las metástasis resecadas ($p = 0.05$)
- y margen de resección ($p < 0.01$).

Analizando tendencias en la probabilidad de supervivencia a 3 y 5 años, puede observarse una menor probabilidad de supervivencia cuando: el paciente recibió quimioterapia preoperatoria, la metástasis se acompañó de tumor extrahepático, se utilizó "clampeo" vascular, el número de metástasis fue mayor a 3, se transfundió con plasma o glóbulos rojos, se administró quimioterapia postoperatoria o se administró quimioterapia local.

En el Cuadro 23b referido a la supervivencia libre de enfermedad de la misma población se detectaron diferencias estadísticamente significativas para la estadificación del tumor primario según la clasificación de Dukes ($p < 0.01$), la quimioterapia preoperatoria ($p < 0.01$) y el margen de resección tumoral ($p < 0.01$).

Analizando las tendencias en la probabilidad de supervivencia libre de enfermedad a 3 y 5 años, puede observarse una menor probabilidad cuando el antígeno carcino-embionario es elevado, el paciente presentó tumor extrahepático, el número de metástasis hepáticas fue mayor a 3, el diámetro máximo del nódulo hepático fue mayor a 6 cm, se administró quimioterapia postoperatoria o se administró quimioterapia local.

En los Gráficos 6a y 6b se observan las curvas actuariales en la población de los 120 pacientes sometidos a resección hepática por metástasis y en los 97 pacientes sometidos a resección hepática por metástasis de origen colorrectal respectivamente.

En los Gráficos 7a, 7b y 7c se puede observar la supervivencia y aquella libre de enfermedad con los factores pronósticos que mostraron diferencias significativas o cierta tendencia.

% de supervivencia

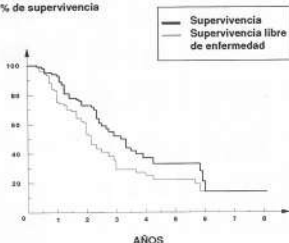


Gráfico 6a.- Supervivencia actuarial en pacientes sometidos a resección hepática por metástasis.

% de supervivencia

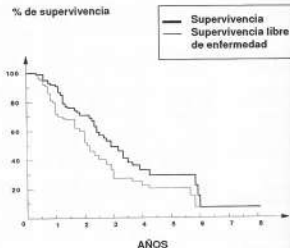
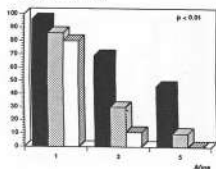


Gráfico 6b.- Supervivencia actuarial en pacientes sometidos a resección hepática por metástasis de origen colorrectal

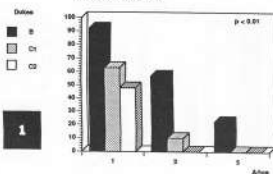
Supervivencia

Supervivencia actuarial (%)

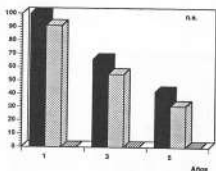


Supervivencia libre de enfermedad

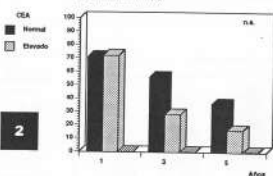
Supervivencia actuarial (%)



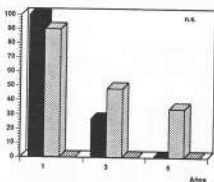
Supervivencia actuarial (%)



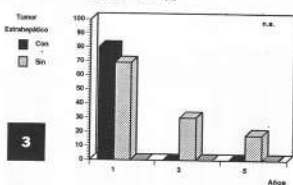
Supervivencia actuarial (%)



Supervivencia actuarial (%)



Supervivencia actuarial (%)



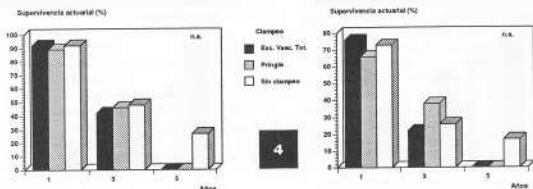
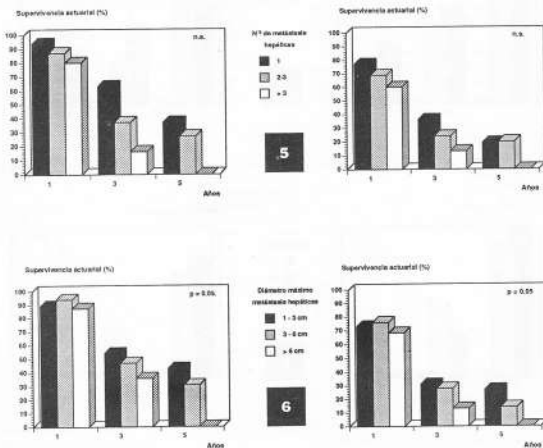


Gráfico 7a (Nº 1 a 4). - Supervivencia y supervivencia libre de enfermedad según diferentes variables en pacientes sometidos a resección hepática por metástasis de origen colorrectal. n.s. = no significativo ($p > 0.05$).



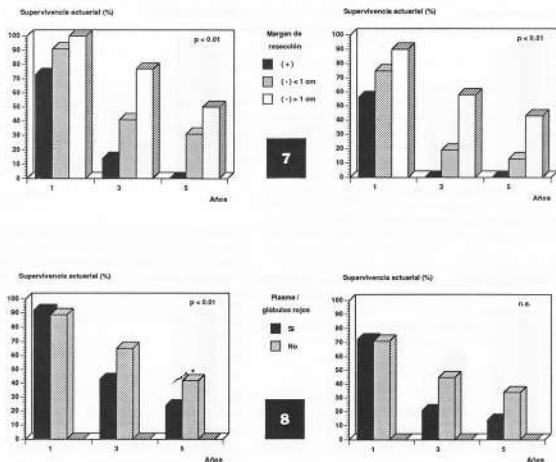
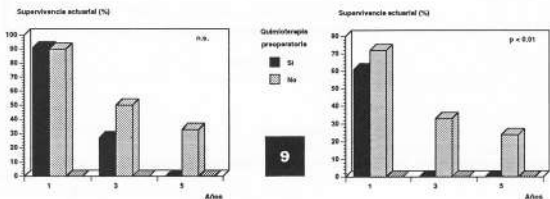


Gráfico 7b (Nº 5 a 8) .- Supervivencia y supervivencia libre de enfermedad según diferentes variables en pacientes sometidos a resección hepática por metástasis de origen colorrectal. n.s. = no significativo ($p > 0.05$).



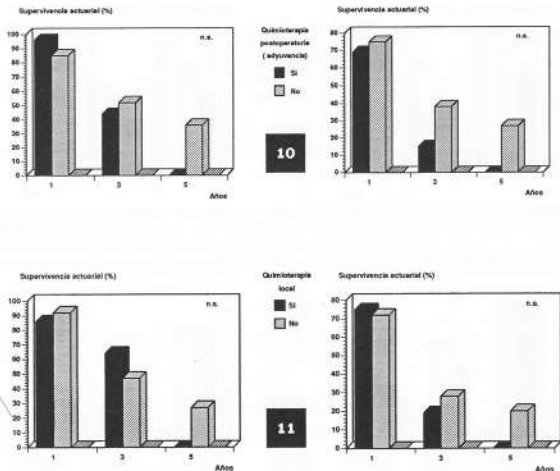


Gráfico 7 c (N° 6 a 9) .- Supervivencia y supervivencia libre de enfermedad según diferentes variables en pacientes sometidos a resección hepática por metástasis de origen colorrectal. n.s. = no significativo ($p > 0.05$).

XVI.- ANALISIS MULTIVARIADO

Supervivencia y supervivencia libre de enfermedad

Con el objeto de verificar el peso estadístico de los diferentes factores pronósticos en la probabilidad de supervivencia y supervivencia libre de enfermedad en pacientes con metástasis hepáticas de origen colorrectal, se conformó un modelo que tuviese en cuenta los factores que mostraron diferencias estadísticamente significativas o alguna tendencia en nuestro análisis univariado.

Supervivencia

En el primer paso del análisis los factores pronósticos a ser incluidos fueron de mayor a menor significación: 1) estadificación del tumor primario según Dukes, 2) margen de resección y 3) diámetro máximo de las metástasis hepáticas. Una vez aceptada la estadificación según Dukes, sólo pudo ingresar como factor pronóstico el diámetro máximo de las metástasis obteniéndose la siguiente expresión matemática.

Ello significa que el riesgo de muerte de un paciente con Dukes C2 y diámetro máximo de las metástasis mayor de 6 cm es unas 30 veces mayor que un paciente con Dukes B y un diámetro máximo de las metástasis entre 1 y 3 cm.

El hecho que el margen de resección no quede incluido en la función de riesgo se debe a que en los pacientes con Dukes C2 figuran pacientes con margen menor de 1 cm y todos los pacientes con margen positivo y en los pacientes con Dukes B sólo figuran pacientes con margen menor de 1 cm y margen mayor de 1 cm.

El cálculo de los coeficientes de correlación de Spearman y de Kendall entre Dukes, margen y diámetro máximo de la metástasis sólo muestra una correlación significativa entre Dukes y margen ($r_s = 0,44$, $r_k = 0,41$, $p < 0,01$). Como Dukes pesa estadísticamente más que el margen, este último se ve desplazado en el análisis.

$$\ln(h/h_0) = 1.2271 \text{ Dukes} + 0.4678 \text{ Diám. Máx. Metást.}$$

h = función de riesgo que depende del tiempo de evolución y mide la proporción de muertes en un intervalo de tiempo, respecto al número de sobrevivientes al comienzo de dicho intervalo, dividido por la duración del mismo.

h₀ = función de riesgo suponiendo que no hay efecto por factores pronósticos. (Dukes B, Diám. Máx. Metást.: 1-3 cm).

Dukes = 0, 1, 2 (0=B, 1=C1, 2=C2).

Diám. Máx. Metást. = 0, 1, 2 (0=1-3 cm, 1=3-6 cm, 2=>6 cm).

Cuando Dukes = 2 (Dukes C2) y el Diám. Máx. Metást. = 2 (> 6 cm):

$$h/h_0 = 30$$

Supervivencia libre de enfermedad

En el primer paso del análisis los factores pronósticos a ser incluidos fueron de mayor a menor significación: estadificación del tumor primario según Dukes, margen de

resección y quimioterapia preoperatoria.

Una vez aceptada la estadificación según Dukes, sólo pudo ingresar como factor pronóstico la quimioterapia preoperatoria obteniéndose la siguiente expresión matemática:

$$\ln(h/h_0) = 1.0331 \text{ Dukes} + 0.9288 \text{ Quimio. Preop.}$$

h = función de riesgo que depende del tiempo de evolución y mide la proporción de recidivas en un intervalo de tiempo, respecto al número de pacientes sin recidiva al comienzo de dicho intervalo, dividido por la duración del mismo.

h₀ = función de riesgo suponiendo que no hay efecto por factores pronósticos. (Dukes B y quimioterapia preoperatoria)

Dukes = 0, 1, 2 (0=B, 1=C1, 2=C2).

Quim. Preop. = 0, 1 (0=no, 1=sí).

Cuando Dukes = 2 (Dukes C2) y se efectúa quimioterapia preoperatoria:
h/h₀ = 20

Ello significa que el riesgo de recidivar de un paciente con Dukes C2 que recibe quimioterapia preoperatoria es 20 veces mayor que un paciente con Dukes B sin quimioterapia preoperatoria.

En la explicación del por qué, no queda incluido el margen de resección en la función de riesgo, ya que es la misma que la descrita en el punto anterior.

XVII.-RECIDIVAS

De los 120 pacientes resecados, el 37.5% recidivó en el hígado, el 25.8% en el pulmón, el 15% en el peritoneo, el 4.2% en cerebro, el 1.7% en hueso, en 1.7% en glándulas suprarrenales y el 0.8% en pared abdominal.

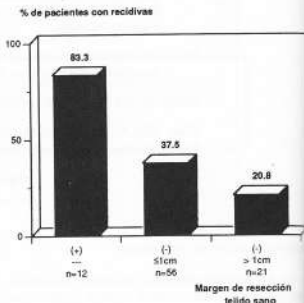
La Figura 8 muestra el % de pacientes con recidiva hepática según el margen de resección.

La alta incidencia registrada cuando el margen fue positivo (83.3%) se redujo a la mitad cuando fue <1 cm y a la cuarta parte cuando superó el cm libre de enfermedad ($p < 0.01$).

Figura 8.- Relación entre margen de resección en pacientes con metástasis de origen colorrectal y la aparición de recidivas hepáticas.

Sin datos: 5 pacientes.

(Test de Bartholomew para el gradiente de proporciones ordenadas cualitativamente, $p < 0.01$).



XVIII-METODOS ALTERNATIVOS DE TRATAMIENTO DE LAS METASTASIS HEPATICAS

Criocirugía

Este método se basa en la utilización del frío (-196°C) para destruir las colonias metastásicas⁵⁰. Ravikumar y Steele, del New England Deaconess Hospital, describieron en 1988 dicha técnica con monitoreo ecográfico intraoperatorio²¹⁷.

Se la utiliza para tratar tumores irresecables ubicados en ambos lóbulos. El diámetro de los transductores oscila entre 8 y 12 mm. Luego de movilizar el hígado y de proteger las vísceras adyacentes, se introducen los trócares hasta el centro de las lesiones metastásicas, iniciándose la circulación del nitrógeno líquido. La misma continúa hasta que la imagen ecográfica muestra las consecuencias de este enfriamiento.

En el inicio de la experiencia, los autores resecaban los tumores luego de enfriarlos para evaluar anatomopatológicamente el efecto de la terapéutica instituida. En la actualidad las lesiones se dejan in-situ²¹⁸. El método ha dado resultados exitosos en el control de tumores metastásicos de colon o recto y neuroendócrinos. Las curvas de supervivencia actuarial y libres de tumor, son superponibles a las publicadas luego de resección quirúrgica. Las lesiones no deben exceder los 5 cm de diámetro.

Es útil para tratar también recurrencias metastásicas que no pueden ser resecadas, o lesiones múltiples ubicadas en el centro del parénquima hepático.

La morbilidad postoperatoria es baja, como así también el tiempo de internación²¹⁹. Sugieren que la criocirugía es un método alternativo a la resección hepática en pacientes con reserva funcional marginal, en los cuales una cirugía mayor esta contraindicada.

También es significativa la disminución de la sintomatología en metastásis de tumores neuroendócrinos, convirtiéndose el procedimiento no sólo en alternativo ante la cirugía, sino también ante la quimioembolización y quimioterapia.

Alcoholización

La inyección de alcohol absoluto a 96 grados en el centro de un tumor, precipita la deshidratación celular y trombosis vascular, con la eventual necrosis de la lesión¹⁹. Las experiencias iniciales de Livraghi¹⁶⁶ y colaboradores se iniciaron con el tratamiento de hepatocarcinomas. El perfeccionamiento de la técnica expandió el rango de sus

indicaciones, empleándose también con éxito en el tratamiento de las metastásis¹⁶⁶. Las mismas deben estar limitadas en número y ser menores de 3 cm de diámetro. Cuando exceden estas dimensiones, se la puede usar en combinación con la quimioembolización. Las agujas multiperforadas para la inyección del alcohol ofrecen una mejor difusión del mismo dentro de la lesión. Debe aplicarse asociado a Lipiodol, para hacer posible el seguimiento posterior, cuando la lesión tiende a desaparecer.

Es un método paliativo, útil, simple y barato. Requiere menos de 24 horas de hospitalización. Aún no existen estudios que hayan probado beneficios en términos de supervivencia.

Radiación intersticial

La radiación externa convencional es poco recomendable para la paliación de las metastásis hepáticas, dado que dosis superiores a 3000 rads (requeridas para obtener un efecto tumoricida) son dañinas para el parénquima hepático, acarreado el riesgo de necrosis y fibrosis biliar⁸⁴. Tratando de superar este problema, se ha desarrollado la técnica de radiación intersticial.

La racionalidad de la misma se basa en la aplicación de altas dosis dentro del tumor con pequeño efecto en el parénquima periférico¹²¹. Se utilizan las semillas de Iridium¹⁹², las cuales son depositadas dentro de las metastásis, con trócares especiales guiados por ecografía intraoperatoria, o en forma percutánea evitando la laparotomía del enfermo. A pesar de parecer razonable la utilización del método, los resultados no parecen superiores a los métodos alternativos de tratamiento local antes mencionados¹⁷⁷. Su costo y complicaciones han limitado el uso.

Hipertermia

El concepto de tratar los tumores por medio del calor, tiene su temprana comunicación en el Papiro Quirúrgico de Edwin Smith, que data del 1700 A. C. El atractivo uso de la hipertermia tiene su fundamento en la alta sensibilidad de la célula neoplásica a la elevación de la temperatura, comparada con los tejidos normales.

Estudios más recientes han demostrado que dichas diferencias no son tan importantes, excepto en presencia de pH tisulares bajos. Por lo tanto, para ser empleadas estas técnicas, el calor a aplicar debe estar focalizado, para evitar

así daño a las células normales.

Radiofrecuencia y ondas de choque

La hipertermia regional puede ser inducida en el parénquima, usando radiofrecuencia o microondas en forma no invasiva o con aplicadores intrahepáticos¹⁹¹. La energía del aplicador externo debe pasar a través del tejido normal en forma aislada antes de descargar su energía en la lesión marcada previamente. Por lo tanto el aplicador debe penetrar previamente en forma cruenta a través del parénquima hepático. Las experiencias en la materia se encuentran en plena etapa experimental. Nagata y col.¹⁹¹ trabajan en la Universidad de Kyoto desde 1983, con este tipo de tecnología aplicada a tumores del hígado. Comunican que las metástasis, son más susceptibles al tratamiento que el hepatocarcinoma.

Hipertermia con láser

La misma puede aplicarse con métodos quirúrgicos, o en forma percutánea con la guía del ultrasonido 245. Una fibra de cuarzo es aplicada dentro del tumor bajo control ecográfico, unida al equipo de ND-YAG laser. Hashimoto¹¹⁵ ha tratado una serie de pacientes con esta tecnología, encontrando una disminución en los valores de CEA, aunque sin mostrar ninguna diferencia en términos de supervivencia. Una experiencia llevada a cabo en Londres, usando el láser en forma percutánea, mostró beneficios en una serie de 8 pacientes, aunque los mismos fueron parciales y transitorios. Aunque no se puede sacar conclusiones de estas experiencias, el láser puede ser efectivo para el tratamiento de metástasis superficiales pequeñas. No parece tener utilidad para tratar lesiones grandes y profundas, cercanas a las grandes estructuras vasculares.

Inyección de microesferas

La radiología intervencionista ha permitido la introducción de microesferas degradables de almidón absorbidos con quimioterápicos. También se utilizan esferas no degradables, para transportar radioisótopos. Al efecto del fármaco asociado se agrega el de la isquemia del tumor, con aumento de penetración de la droga en la célula.

Ligadura de la arteria hepática

Se la utilizó con el objeto de disminuir el aporte sanguíneo tumoral y así controlar temporalmente el crecimiento⁷⁵.

El método se basa en la súbita interrupción del flujo sanguíneo del tumor, con persistencia del aporte de sangre portal al parénquima hepático sano. Se ha demostrado que

el flujo sanguíneo tumoral cae en un 90% a 95% luego de la ligadura, mientras que disminuye sólo un 35% en el tejido normal¹³². El advenimiento de las técnicas de cateterización percutáneas selectivas, han desplazado totalmente a este método. La mortalidad operatoria del mismo es del 10%, los beneficios son sólo subjetivos, y la analgesia no se prolonga por más de 2 meses en la mayoría de los pacientes²³.

Recientemente se han descrito métodos de oclusión intermitente con la ayuda de balones adosados cerca de la arteria hepática²⁴. La asociación de la isquemia temporaria con el uso de quimioterápicos ha permitido la reducción del volumen tumoral y la calcificación de las zonas de necrosis²¹¹. Un estudio multicéntrico controlado en Europa ha comparado recientemente la ligadura de la arteria hepática, con la asociación o no de quimioterapia por vía portal de 5 fluorouracilo. Los resultados no han sido mejores que el grupo que recibió sólo quimioterapia por vía portal¹⁰³.

Radiación externa

La poca tolerancia del tejido hepático restringe la utilización de la terapia radiante¹⁵⁹. La dosis admisible es insuficiente para controlar el crecimiento de la mayoría de las metástasis¹¹⁶. Se han utilizado sensibilizadores como el Mesonidazol para optimizar su aplicación¹⁴⁸. Se ha observado una disminución del dolor en el 87% de los pacientes tratados, durante un promedio de 13 semanas. Las tomografías seriadas, demostraron una respuesta parcial del tumor, en sólo el 7% y respuesta marginal en el 13% de los casos.

Uso de anticuerpos monoclonales en el tratamiento del hígado metastásico

Améndola y col. publicaron en 1990 su experiencia con el uso de anticuerpos monoclonales antitumorales específicos, para el diagnóstico y tratamiento de neoplasias⁶²⁻⁶³. Los anticuerpos monoclonales son marcados con agentes citotóxicos específicos o radionucleótidos, capaces de matar células predeterminadas.

El autor informa los resultados de un estudio piloto, usando el efecto tumoricida de la inmunoglobulina murina 17-1a g(IgG), en pacientes portadores de metástasis hepáticas de diverso origen⁷. El período de observación de los pacientes osciló entre 6 y 36 meses, siendo la tolerancia excelente. La respuesta fue total en sólo el 8%, 38% tuvieron una respuesta parcial y el 54% no mostró ningún cambio.

Afirman haber prolongado la supervivencia de los pacientes si se compara con la evolución de los controles históricos (la supervivencia media de la serie fue de 15 meses).

XIX.-QUIMIOTERAPIA INTRA-ARTERIAL PALIATIVA (QUIRURGICA)

Está indicada para pacientes con metástasis hepáticas no resecables, confinadas al hígado¹⁷⁹. No debe considerarse ante la presencia de enfermedad extrahepática. Es necesaria la realización de un extenso chequeo previo a la implantación del catéter¹¹⁸. El mismo incluirá examen físico, colonoscopia, angiografía selectiva del tronco celíaco y arteria mesentérica superior, TAC de pelvis, abdomen y tórax, y ante la duda centellograma óseo.

Dado que la metástasis se nutre con un alto porcentaje de circulación arterial, la infusión por dicha vía de quimioterápicos, aumenta la exposición del tumor a los mismos y disminuye los efectos colaterales sistémicos, dado el alto nivel de extracción hepática.

El catéter se implanta quirúrgicamente. La técnica a utilizar depende de la variante de distribución arterial, por lo cual es necesario contar con una angiografía previa.

Técnica de colocación

Luego de explorar la cavidad abdominal y descartar enfermedad extrahepática, se secciona el epiplón gastroduodenal, se reclina el estómago hacia la izquierda, para dejar expuesta la cara posterior del duodeno y la arteria gastroduodenal en su nacimiento.

Se disecciona la misma distalmente 2 o 3 cm, para obtener buen control al posicionar el catéter. Se liga la arteria pilórica, para evitar el reflujo duodenal del fármaco durante su infusión. Si emergiendo de la gastroduodenal existiera alguna rama pancreático-duodenal, se debe ligar y seccionar.

El catéter se llena de solución fisiológica con heparina (500 UI por l), y se introduce a través de una pequeña arteriotomía en la gastroduodenal. La punta no debe emerger en la luz de la arteria hepática, sino que llegará justo al nacimiento de la gastroduodenal. Se fija en dicha posición con dos ligaduras de seguridad. Se realiza colecistectomía de rutina para evitar la colecistitis aguda química. Deben ligarse todas las ramas accesorias de la arteria hepática izquierda que retornen hacia la curvatura menor gástrica a través del epiplón menor. Antes de finalizar la cirugía, se verifica la correcta perfusión del hígado inyectando azul de metileno o fluoresceína, a través del reservorio de infusión⁵⁵. Si dicha distribución se confirma y no existe distribución del colorante en el pílono o el duodeno es señal que no existen ramas colaterales retrógradas. La implantación del reservorio se realiza en un bolsillo del tejido celular subcu-

táneo por encima de la aponeurosis y sobre alguna estructura ósea que dé firmeza a su compresión (costilla o esternón). Como última maniobra, se debe lavar el reservorio con solución salina y heparina.

Variantes anatómicas

Cuando existieran ramas de la arteria hepática provenientes de la arteria gástrica izquierda, de la gastroduodenal o de la mesentérica superior, dicho diagnóstico se tendrá previo a la cirugía con la lectura arteriográfica.

Existen varias opciones:

- 1) En caso de ser tres arterias hepáticas, se puede ligar la rama derecha y la izquierda y perfundir el parénquima sólo por la media⁵⁵. Está demostrado que una vez ligadas las arterias previamente citadas, se abren comunicaciones entre los distintos segmentos y así el órgano entero se perfunde por el único vaso conservado.
- 2) Si se conoce la existencia de ramas derechas provenientes de la arteria mesentérica superior, se pueden colocar varios catéteres⁵⁵. Nosotros no aconsejamos esta opción, por ser muy complicada la técnica pues la rama hepática derecha no tiene colaterales para insertar el catéter. En dicho caso debe ligarse, tal cual se describiera en el punto 1, la rama derecha, y así redistribuir la perfusión arterial a través de su rama media.

En caso de no existir una irrigación, y proveñir la sangre de una arteria rama de la mesentérica superior, está descrita la introducción del catéter por la rama izquierda de su bifurcación.

El desarrollo de la radiología intervencionista permite en la actualidad ocluir los sectores arteriales de derivación que se quieran excluir previo a la cirugía.

Puede concluirse que la inserción de catéteres intraarteriales para la infusión de quimioterapia, requiere de una angiografía preoperatoria y la prolija disección de los troncos arteriales, evitando así, la trombosis de los vasos, la perfusión incompleta del hígado, o la instilación del fármaco en tejidos extrahepáticos.

Control postoperatorio

Aunque se haya realizado el control intra operatorio con fluoresceína o azul de metileno, es absolutamente necesario chequear en el post operatorio con macroagregados de albúmina o Tc99. Este procedimiento se llevará a cabo antes de comenzar la perfusión. En ciertos casos se detecta perfusión extra-hepática, que es contraindicación para comenzar con el procedimiento. En dicha situación se apelará a las bondades de la radiología intervencionista y se ocluirá así la arteria no detectada previamente. La respuesta tumoral, y por ende la supervivencia, mejoran con una buena perfusión. Este "test" puede repetirse durante el tratamiento, si alguna anomalía ocurriese ⁷².

Existen diferentes técnicas para infundir el quimioterápico. Los resultados son similares cuando el equipo encargado de aplicarla está entrenado. Se puede administrar por catéteres externos, los cuales son incómodos, o implantarse reservorios subcutáneos que infunden la droga con un régimen previamente fijado en forma ambulatoria (Infusaid 400 R). La desventaja de estos últimos es su costo elevado, imposible de alcanzar en nuestro medio ¹²⁴.

Las respuestas tumorales objetivas oscilan entre el 30% y 80%, con una supervivencia media entre 12 y 16 meses, dependiendo del grado de invasión tumoral, y de la calidad de perfusión lograda.

Nuestra experiencia

Entre julio de 1988 y julio de 1992 colocamos 27 reservorios intra-arteriales en otros tantos pacientes portadores de metástasis de cáncer colorrectal irresecables. En todos ellos se había descartado previamente enfermedad

extrahepática. Los catéteres se conectaron a depósitos subcutáneos. Para la infusión de drogas se unieron a bombas de infusión continua.

De acuerdo a la estadificación del tumor primario según Dukes, 6 pacientes pertenecían al grupo B, 13 al C1 y 5 al C2.

El esquema y dosis de citostáticos infundidos fue:

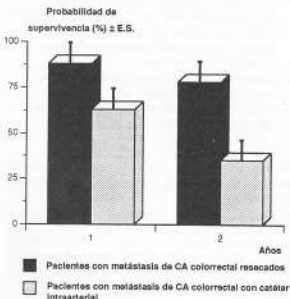
5-Fluorouracilo	1g/m2/día en infusión continua
Mitomycin C	3mg/m2/día en bolo
Leucovorina	35 mg/m2/día en bolo

Estas drogas se administraron cada 21 días durante 3 días consecutivos hasta completar 9 ciclos.

La respuesta se evaluó dosando mensualmente el CEA y midiendo la variación del tamaño de las lesiones mediante tomografía axial computada.

El 60% de la población tratada mostró disminución del CEA (disminución $\geq$ 50% del valor basal) y el 77% disminuyó el tamaño de las metástasis (disminución $\geq$ 30% del volumen de base).

La Figura 9 muestra las diferencias en la probabilidad de supervivencia a 1 y 2 años entre nuestros pacientes resecados con intención curativa y los 27 pacientes a los cuales en forma paliativa se les colocó dispositivos intra-arteriales. Cinco pacientes presentaron complicaciones inherentes al método: una trombosis arterial intraoperatoria, dos hemorragias digestivas por lesión duodenal del fármaco, dos reservorios fueron retirados por infección y por decúbito en la piel. Las citolisis frecuentemente observadas y la colangitis postinfusión, las consideramos como la evolución natural de la quimioterapia local bien aplicada.



Dukes	n	%
B	6	22.2
C ₁	13	48.1
C ₂	5	18.5
S/D *	3	11.1

Resección	n	%
CEA	15	60.0
S/D CEA	2	
Volumen Tumoral	20	76.9
S/D TAC	1	

n = 27

Figura 9.- Catéteres arteriales en pacientes no resecados. n = Cantidad de pacientes. * : referidos a los pacientes con datos. S/D: sin datos

XX.- QUIMIOTERAPIA ENDOVASCULAR (NEOADYUVANCIA POR CATETERISMO SELECTIVO)

En grandes tumores metastásicos, con dudosa posibilidad de resección, y en aquellos con imposibilidad resectiva dada la multiplicidad o las características locales de invasión, se puede intentar este tipo de terapéutica⁸⁻¹⁸⁸.

La misma consiste en la cateterización con método percutáneo de la arteria hepática, y la infusión de citotóxicos adecuados en grandes dosis y en forma continua,

durante 5 a 7 días¹¹⁰⁻¹²⁴⁻²⁶⁰.

La diferente respuesta tumoral no sólo puede transformarse en resecable un tumor que previamente no lo era, sino que nos permite conocer qué paciente tendrá una mejor respuesta a una futura colocación de un reservorio de infusión definitivo (Paul Sugarbaker, comunicación personal)⁶⁸.

XXI.-TRATAMIENTO ENDOVASCULAR DE LAS METASTASIS HEPATICAS

El tratamiento endovascular está dirigido fundamentalmente a los tumores hepáticos malignos irresecables. La racionalidad del mismo se basa en el doble aporte de flujo vascular que recibe el hígado sano (vena porta y arteria hepática), a diferencia del tejido tumoral, que se encuentra irrigado casi exclusivamente por ramas arteriales²²⁵. Ello posibilita la administración de drogas antitumorales directamente en el seno tumoral, a través del cateterismo selectivo de la arteria aferente al tumor⁶⁴⁻²⁵⁰.

Esta forma de administración, aumenta la concentración intra-tumoral del agente antitumoral infundido (por 20 comparado con la quimioterapia convencional) disminuyendo su pasaje sistémico y su toxicidad general. Si además se realiza una oclusión arterial por embolización, se disminuye la velocidad circulatoria, con lo cual aumenta el tiempo de contacto entre el citotóxico y las células tumorales. Se ha comprobado experimentalmente que la embolización multiplica por tres la concentración de adriamicina en el seno de un tumor²²⁴.

Produce además un efecto citotóxico directo por isquemia, potenciando así la acción de algunos agentes como la mitomicina y la adriamicina. Para poder ocluir el sistema arterial hepático, es necesario que el sistema portal esté permeable y sea hepatopeto, y así garantizar la oxigenación hepática y la función celular²³⁰.

La administración intra-arterial de drogas antitumorales puede realizarse de varias maneras. Una de ellas, la quimioterapia intra-arterial pura (quimioinfusión), la otra, la quimioterapia asociada a un vector lipídico con afinidad para fijarse al tejido tumoral (quimiolipíodol)²⁷⁹. Esta última técnica se completa con embolización (quimioembolización)²⁹⁰.

El tipo de técnica a emplear depende de diferentes

circunstancias, la sintomatología del paciente, la función hepática, la anatomía arterial, la permeabilidad de la porta, el objetivo terapéutico, etc. La principal aplicación de la terapia endovascular está dirigida a aquellos tumores de localización intra-hepática que no tienen indicación quirúrgica inmediata y donde la quimioterapia sistémica tiene poca eficacia²⁶².

El método endovascular más eficaz es la quimioembolización¹³¹. Se indica no sólo en metastasis irresecables, sino también como tratamiento prequirúrgico de lesiones gigantes centro-hepáticas, que tengan íntimo contacto con los grandes vasos, con el fin de reducir el tamaño tumoral. Es muy eficaz como tratamiento sintomático del dolor (75% de respuesta positiva durable) o síndromes febriles (60% de respuesta positiva).

Es excelente para el tratamiento de tumores funcionantes (metástasis de tumores insulares funcionantes y en el síndrome carcinoide). Aquí la respuesta es superior al 85%.

Comenzamos a utilizar esta alternativa terapéutica hace dos años. En ese período realizamos 71 sesiones terapéuticas hepáticas en 35 pacientes (20 hepatocarcinomas y 15 metástasis). Los resultados se expresan en el Cuadro 24.

La terapéutica se efectuó por cateterismo selectivo de la arteria aferente al tumor luego de punción percutánea de la femoral o humeral. Las drogas usadas variaron con la histología de las metástasis y fueron infundidas en una emulsión de lipíodol ultra fluido. La embolización complementaria se realizó con fragmentos de gelatina o micro-partículas de polivinil alcohol de acuerdo al objetivo terapéutico. Este procedimiento debe ser siempre ejecutado por un equipo con experiencia en terapéutica endovascular, pues de lo contrario puede acarrear, elevada morbi-

mortalidad.

Las complicaciones descritas en la literatura son graves y numerosas: insuficiencia hepática, renal, abscesos, septicemia, colecistitis, colangitis, pancreatitis, úlceras gastroduodenales, hemorragias digestivas, etc. Casi todas ellas, pueden evitarse con una técnica cuidadosa y un adecuado manejo clínico²³⁰⁻²³¹. Hemos tenido 2 casos de síndrome febril postratamiento.

Habitualmente los pacientes presentan síntomas (dolor en hipocondrio derecho, hipotermia, movilización enzimática, etc.), que no deben confundirse con complicaciones, sino que forman parte de la evolución natural secundaria a la citólisis y necrosis tumoral.

La embolización portal y la redistribución vascular hepática no van dirigidas directamente al tratamiento de las

metástasis del hígado²²⁶.

La embolización portal de segmentos tumorales induce a una hipertrofia compensadora de los otros segmentos, con lo cual este procedimiento está indicado en forma prequirúrgica para hipertrofiar un lóbulo remanente pequeño ante la necesidad de una gran hepatectomía contralateral. La redistribución arterial, hepática puede lograrse con una embolización arterial proximal. De tal manera, que si un hígado está vascularizado con 2 o 3 pedículos diferentes, la embolización proximal de alguna de las aferencias arteriales, permite transformarlo en un hígado portador de una sola arteria. Podrá entonces realizarse una administración intra-arterial del quimioterápico a la totalidad del órgano, a través del único pedículo permeable, que por anastomosis intra-hepáticas se distribuirá por todo el hígado.

CUADRO 24
Resultados del tratamiento endovascular de las metástasis hepáticas

Caso	Metástasis	Síntomas	Objetivo		Nº	Respuesta		Seguimiento (meses)	Comentarios
			Onc.	Sint. Proced.		Oncológica	Sintomática		
1	Carcinoide	Dolor	+	+	3	Dism. tamaño	Parcial	18	Recidiva post hepatectomía
2	Colon	Dolor	-	+	1	—	Total	1*	Estadio terminal QT EV previa
3	Colon	Astenia	+	+	1	Sin cambios	Sin cambios	4*	—
4	Carcinoide	S. carcinoide	-	+	4	Dism. tamaño	Total	17	Recidiva post hepatectomía QT EV previa
5	Carcinoide	S. carcinoide	-	+	1	—	Total	3*	QT EV previa. Muerte por insuf. cardíaca
6	Utero	Dolor	-	+	1	—	Parcial	6*	MTS a distancia
7	Colon	—	+	-	2	Dism. tamaño	—	9	Recidiva post hepatectomía
8	Colon	Astenia	-	+	3	Sin cambios	Parcial	9	Recidiva post hepatectomía
9	Sarcoma	Astenia	+	+	2	—	Parcial	6	Laparotomía
10	Carcinoide	S. carcinoide	+	+	1	Sin cambios	Total	6	Resistencia QT EV previa
11	Glucagonoma	Hiper glucemia	+	+	1	Dism. tamaño	Parcial	5	Resistencia de QT
12	Colon	Dolor	+	+	1	Dism. tamaño	Total	5	Resistencia a QT EV
13	Colon	Dolor	+	+	1	Dism. tamaño	Total	4	Resistencia a QT EV
14	Colon	Dolor	+	+	1	Dism. tamaño	Total	17	Tumor gigante complementado con hepatectomía exitosa (70% necrosis tumoral)
15	Mama	—	+	-	2	—	—	2	Resistencia a QT EV

Onc.: Oncológico; Sint.: Sintomático; QT: Quimioterapia; Proced.: Procedimientos; *: Obito En todos los casos los pacientes tenían progresión oncológica previa evidente comprobada por TAC. 13/15 pacientes habían tenido tratamientos previos de hepatectomía y quimioterapia sistémica

XXII.- QUIMIOTERAPIA INTRAPORTAL

El objetivo de este procedimiento es diferente al tratamiento intraarterial de lesiones irresecables¹⁵⁵. Se intenta con el mismo, esterilizar microlesiones no detectadas en el

intra-operatorio ni siquiera con la ecografía⁹⁵⁻²⁰⁶. Estas micrometástasis reciben todo su aporte sanguíneo por vía portal. Los cateteres se pueden colocar, vía la vena umbi-

lical repermeabilizada, o en la vena cólica derecha. La posición ideal sería el tronco gastro-cólico de Henle. Siempre se debe estudiar la ubicación del catéter con angiografía, antes de comenzar la infusión. Un estudio

randomizado con un número limitado de pacientes, es llevado a cabo por la EORTC, y cuando se combinó con la ligadura arterial, no mostró capacidad para mejorar la supervivencia⁹⁵.

XXIII.- QUIMIOTERAPIA SISTEMICA VS QUIMIOTERAPIA REGIONAL EN EL TRATAMIENTO DE LAS METÁSTASIS HEPATICAS DE ORIGEN COLONICO

Kemeny y col. del Memorial Sloan-Kettering Cancer Center de Nueva York, fueron los primeros en publicar los resultados de un estudio randomizado usando quimioterapia sistémica vs. intra-arterial para el tratamiento de metástasis hepáticas de origen colorrectal¹⁴¹⁻¹⁴². Con posterioridad, aparecieron 7 estudios similares publicados por distintas escuelas cuyos resultados fueron los siguientes⁴⁸⁻¹⁴²⁻¹⁴⁴⁻¹²⁰⁻¹⁷⁶⁻²²⁹⁻²³⁵; (Ver cuadro adjunto).

Los resultados, fueron 2 a 3 veces superiores con la quimioterapia intra-arterial en términos de respuesta tumoral, pero ninguno de estos estudios mostró diferencias significativas en términos de prolongación de supervivencia⁴⁸. Ya sea porque ellos incorporaron cruzamiento entre los grupos ante la falta de respuesta, o porque muchos pacientes tenían adenopatías positivas en el pedículo portal, o el número pequeño de las muestras, lo cierto es que sólo un estudio francés (Rougier), que randomizó 166 pacientes, fue el único que mostró incremento en la supervivencia ($p < 0.02$). El estudio de Martin y col. de la Clínica Mayo, concluye que no pueden recomendar el uso de floxuridina intra-arterial en la práctica clínica, por no encontrar diferencias en la supervivencia, y ver el método asociado a una alta morbilidad. Concluye que la alta respuesta tumoral, provee la base racional para asociar esta terapia en futuros estudios, asociada con la terapia sistémica para disminuir la recidiva sistémica¹¹⁴⁻²¹³.

Así, aunque la quimioterapia intraarterial posee un marcado beneficio en términos de control del crecimiento tumoral, se deberán hallar fármacos más eficaces, para extender el impacto en término de supervivencia³⁶⁻³⁸⁻⁶⁹⁻²⁹⁷. El uso de la vía arterial no previene la recidiva sistémica²³⁶. La misma aparece en el 50 al 70% de la población tratada, entre el 6 y el 18 mes de seguimiento. La toxicidad de las drogas depende de la técnica utilizada¹⁰⁶⁻¹⁰⁵⁻¹⁸¹. Así, con las bombas implantadas, se observa hepatitis en el 60% de los pacientes, y colangitis esclerosante en el 20%. La inflamación gastroduodenal puede ocurrir, como el desarrollo de úlceras que no se previenen con bloqueantes H_2 . Estas complicaciones disminuyen con la mejor perfusión del órgano. La trombosis arterial ocurre en el 50% de los casos antes del 6º mes de implantado el dispositivo.

Las líneas de investigación exploran la posibilidad de asociar ambas vías con 5-FU y ácido folínico, para asociar al mejor tratamiento local la disminución de recidivas sistémicas¹. También, para disminuir la toxicidad de la infusión continua, se están conociendo los resultados de la cronoquimioterapia, con la cual se utilizan los ritmos circadianos del organismo y los momentos óptimos en el tiempo, para lesionar la célula tumoral¹⁴⁶⁻¹⁶¹⁻¹⁶⁷⁻²⁹⁵.

Drogas como el Pirarubicin, con una acumulación intrametastática más importante, evitarán sin duda también sus efectos tóxicos¹⁴³⁻¹⁴⁵⁻¹⁷⁰.

Estudio	n	I/A	I/V	Respuesta	Supervivencia
Kemeny N. ³⁹	99	FUDR*	FUDR IV	50% vs. 20% **	NS
Chang M. ¹¹	64	FUDR*	FUDR IV	62% vs. 17% **	NS
Hohn D. ²⁶	144	FUDR*	FUDR IV	42% vs. 10% **	NS
Martin JK. ⁵²	69	FUDR*	5 FU IV	54% vs. 21% **	NS
Rougier Ph. ⁷¹	163	FUDR*	Sintomático o 5 FU IV	49% vs. 13% **	p<0.02
Hottenrot	46	FUDR* IV 5 FU	IA-FUDR*	NS	NS
Safi	44	FUDR* IV 5 FU	IA-FUDR*	48% vs. 52% **	NS

* Bomba implantable (Implantable pump - Infusaid 400) ** $p < 0.01$. I/A: Intraarterial, I/V: Intravenosa.

XXIV.- RESECCIONES COMBINADAS CON QUIMIOTERAPIA INTRAARTERIAL

Patt y col. del M D Anderson²¹⁰, trataron pacientes que luego de la resección de metástasis colorrectales, presentaban márgenes escasos o positivos.

Encontraron que el número de lesiones, así como el borde de resección, eran los indicadores de pronóstico más importantes en cuanto a la supervivencia. Entre 10 pacientes con márgenes positivos, 6 continuaban vivos cuando el trabajo se publicó, con una supervivencia media de 52 meses. La misma es superponible con aquella de enfermos con margen libre (4 de 10), con 30 meses promedio de supervivencia, luego de la resección. Los autores enfatizan los beneficios de la quimioterapia local agresiva luego de resecciones con márgenes escasos o positivos, o en pacientes con metástasis múltiples, que poseen un peor pronóstico¹⁵⁴.

Hodson y col.¹¹⁷⁻¹¹⁸ estudiaron pacientes sometidos a quimioterapia intrahepática como único tratamiento, o como adyuvante, asociándola con resecciones hepáticas radicales o parciales, embolización arterial, o ligadura portal selectiva. Los resultados, mostraron una curva de supervivencia promedio de 18 meses en los 27 enfermos tratados, concluyendo que cuanto más agresivo es el tratamiento, mejores son los resultados. No dependieron solamente de la estadificación tumoral, sino también de la extensión de la resección¹⁶. Sugieren los autores que la quimioterapia intraarterial sola es inadecuada para el tratamiento de metástasis de cáncer colorrectal, y que la adición de otras modalidades de tratamiento mejora los resultados

145-210.

En 1990, Wagman y Kemeny²²⁸, evaluaron durante un período de 24 a 32 meses un grupo de 75 pacientes en forma prospectiva y randomizada, tratando de concluir sobre los beneficios de la quimioterapia intraarterial luego de la resección hepática.

Los autores concluyeron que la resección de metástasis con o sin quimioterapia adyuvante endovenosa o intraarterial, no muestra ventajas en la supervivencia en pacientes a los que se le asocia esta terapia a la cirugía resectiva curativa.

A pesar de esta conclusión, encuentran que la recidiva con una lesión única, se prolonga de 8.7 meses a 31.8 meses, cuando se asocia la quimioterapia intraarterial post resección. Este resultado significa un cambio importante en la evolución natural de la enfermedad.

Concluyen finalmente que los enfermos estadificados como Dukes B, con lesiones múltiples o solitarias reseccables, tienen un pronóstico más favorable. Dada esta ventaja en el pronóstico, piensan que este grupo debería recibir una terapia más agresiva, ergo, resección más quimioterapia adyuvante.

En 8 pacientes de los 97 portadores de cáncer colorrectal reseccados asociamos la colocación de catéteres intraarteriales, cuando el margen fue insuficiente. La curva actuarial de supervivencia muestra una supervivencia a 3 años de $66\% \pm 21$ y una supervivencia libre de enfermedad de $19\% \pm 16$.

XXV.- OBSERVACION SIN ADYUVANCIA

Palmer y col.²⁰⁵ del Roswell Park Memorial Institute en Buffalo New York, publicaron en el *Diseases of the Colon and Rectum* un interesante trabajo.

En el mismo señalan que a pesar de que los regímenes adyuvantes mejoran la respuesta tumoral no incrementan significativamente la supervivencia y pueden causar elevada morbilidad.

El propósito del estudio fue evaluar la supervivencia de pacientes con metástasis hepáticas irresecables de cáncer colorrectal, a los que prospectivamente se les ofreció no utilizar quimioterapia para evaluar si esta opción era aceptable a larga data.

Cuando el trabajo se escribió, la supervivencia media de los 30 pacientes no tratados era de 16 meses. El promedio desde el momento en que se diagnosticó su tumor primario era de 35 meses.

La calidad de vida no fue influenciada adversamente al no recibir tratamiento. Por el contrario se evitó en los mismos el traumático ritual semanal de la quimioterapia, con sus inconvenientes y morbilidad asociada. Cada queja de dolor fue uniformemente controlada con analgésicos orales.

A sí aunque estos pacientes requirieron hospitalización para hidratación parenteral antes de la muerte, la mayoría

permaneció activo y en casa durante el curso de su enfermedad. Palmer y cols. señalan que la extensión de la enfermedad hepática en enfermos portadores de metástasis, así como los estudios funcionales del hígado y el estado del paciente, son los tres factores que influyen en la supervivencia de los pacientes.

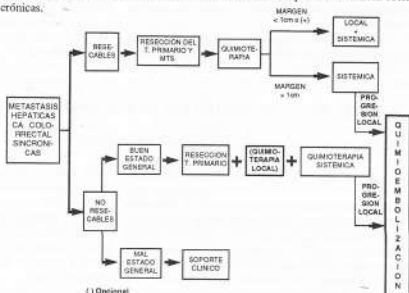
Enfatizan, que con las modalidades de tratamiento a nuestra disposición (especialmente con los agentes quimioterápicos relativamente inefectivos), la supervivencia puede ser tan buena o mejor en calidad sin drogas que con su aplicación.

Sugieren a futuros investigadores la inclusión en estudios controlados de brazos con pacientes no tratados. Después de una apropiada explicación de las opciones disponibles en la actualidad, el médico puede aceptar con tranquilidad, la decisión del paciente de evitar la quimioterapia para el tratamiento de metástasis hepáticas del cáncer colorrectal¹⁴⁹⁻²⁰⁵.

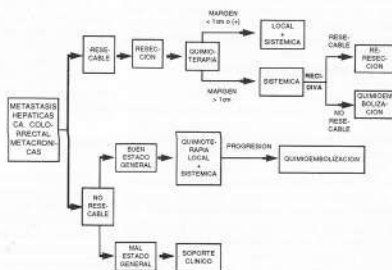
Sistemática de tratamiento de las metástasis hepáticas de cáncer colorrectal sincrónicas y metacrónicas

En los algoritmos 1 y 2 se resume la sistemática de tratamiento basada en nuestra experiencia y la bibliografía internacional.

Algoritmo 1.- Sistemática de tratamiento de las metástasis hepáticas de cáncer colorrectal sincrónicas.



Algoritmo 2.- Sistemática de tratamiento de las metástasis hepáticas de cáncer colorrectal metacrónicas.



XXVI.- OPCIONES TERAPEUTICAS PARA PACIENTES PORTADORES DE METASTASIS DE TUMORES INSULARES Y CARCINOIDES

Los tumores carcinoides e insulares representan menos del 1% de todas las lesiones malignas. Difieren del resto por su capacidad de sintetizar una variedad de péptidos y aminas, y por su relativo curso clínico indolente. Generalmente, el diagnóstico se halla demorado, pues los pacientes presentan un sinnúmero de síntomas, que son interpretados

como inespecíficos y tratados en forma sintomática. La producción de péptidos, es común en el 70 % de los tumores neuroendocrinos del aparato digestivo. Durante la historia natural, pueden predominar varios péptidos. Su presencia elevada no se asocia necesariamente con el síndrome atribuido a su acción fisiológica. Debido a su

síndrome hormonal, aquellos tumores que segregan, son diagnosticados en un estadio más temprano que aquellos que no lo hacen.

Estos últimos generalmente se presentan al diagnóstico como grandes masas con compromiso hepático, con exce-

lente estado nutricional y físico. El mejor tratamiento es la resección quirúrgica cuando es posible.

Para los pacientes con lesiones sintomáticas avanzadas, existen un conjunto de opciones terapéuticas sistémicas y regionales⁵.

XXVII.-TRATAMIENTO DE LAS METASTASIS DE TUMORES CARCINOIDES

Representan el 60% de los tumores neuroendócrinos. Pueden originarse en cualquier lugar del organismo, aunque los de aparato digestivo representan el 90%. El tamaño del primario, representa el factor pronóstico más importante. En pacientes con lesiones menores o iguales a 1 cm, la curación se logra en el 95%, mientras que en tumores entre 1 y 2 cm, existe un 50% de posibilidad de haber desarrollado metástasis. Pacientes con lesiones superiores a 2 cm., tienen 95% de posibilidad de tener secundarismos. Estos productores de serotonina y otros péptidos, presentan un síndrome, cuya severidad en algunas circunstancias obliga a denominarlo maligno. Aproximadamente, el 80% de los pacientes, con lesiones avanzadas presentan síndrome carcinoide. El sitio más común de metástasis lo constituyen: los ganglios linfáticos, el hígado, el pulmón, los huesos y la cavidad peritoneal. La causa más frecuente de muerte es la insuficiencia hepática (90%).

Rol de la cirugía

En tumores con metástasis hepáticas, la resección quirúrgica ofrece supervivencias a 5 años que oscilan entre el 15% y 65% dependiendo de la estadificación del tumor primario¹⁹³. En pacientes sintomáticos, las resecciones totales o la simple reducción celular, producen remisión del síndrome y en ocasiones prolongadas paliaciones¹⁸⁹.

Dos de nuestros 120 pacientes resecados presentaron metástasis de este origen. El tumor primario de uno de ellos fue el ileon terminal, en el otro el origen permanece desconocido. El primer paciente se encuentra libre de enfermedad 3 años después de la cirugía y el segundo luego de una segunda resección hepática y 4 secciones de quimioembolización presenta recidiva hepática y pulmonar 3.5 años después de la primera intervención.

Terapia sintomática

Los pacientes sin oportunidad quirúrgica, con enfermedad avanzada, entran en alguna de las siguientes categorías: a) asintomáticos, b) ocasionalmente sintomáticos, c) con severos síntomas. El mejor tratamiento para los asintomáticos es no tomar ninguna conducta activa y citarlos

cada 3 meses si no son resecados. Los síntomas ocasionales, se deben tratar en forma poco agresiva con medicación. Sólo los enfermos severos, se deben tratar en forma prolongada. La diarrea y los broncoespasmos tienen buena respuesta sintomática. Los "flashes" (sofocaciones) se atemperan con ciproheptidina o con clorhidrato de difenhidramina. La eliminación del alcohol disminuye a veces la sintomatología.

Somatostatina y análogos

Es la responsable de inhibir la liberación de péptidos endógenos. El octapéptido análogo de la somatostatina (SMS 201-995) con una vida media de 3 a 4hs, tiene una probada efectividad en el control del síndrome carcinoide. El compuesto por sí mismo no tiene actividad antitumoral. Se recomienda comenzar con una dosis de 50 mg cada 8/hs, aunque en algunos pacientes dosis superiores a 500 mg son necesarias.

Quimioterapia

En general los carcinoides son resistentes a la quimioterapia. El 5 fluorouracilo y el Doxorubicin, son considerados los dos agentes más efectivos y probados. Por el contrario, la estreptozotocina y la decarbazina son relativamente inefectivos. La utilización de simples agentes producen en forma excepcional respuestas completas, teniendo remisiones de 6 meses en un 15% a 25%. Las combinaciones de agentes quimioterapéuticos produce remisiones de hasta un 35%³⁷. Se puede caracterizar el efecto de las drogas combinadas como de bajas respuestas, (menor del 35%), corta duración de la respuesta, (menor de 9 meses) y remisión completa rara.

Tratamiento biológico

El uso de Interferón produce respuestas tumorales objetivas en el 20% de los pacientes, con una respuesta hormonal del 39%.

Se está estudiando el sinergismo que produce a la

acción citolítica de la doxorubicina la asociación con alfa Interferón.

Oclusión vascular

Estos tumores con una importante vascularización, son pasibles de terapéuticas basadas en la oclusión vascular. Al impedir la irrigación arterial, el tumor, y parte del tejido normal se necrosa parcialmente. El parénquima hepático se regenera en 4 a 6 semanas. Las células tumorales sobrevivientes reacondicionan su vascularización a punto de partida de otras colaterales.

El crecimiento es muy lento, lo cual representa una

ventaja para los tratamientos oclusivos. El método más moderno y efectivo es la microembolización, que permite la repetición del procedimiento¹¹². La selección criteriosa de los enfermos es un pilar importante sobre el cual se basa el éxito de este tratamiento. El reemplazo del parénquima no debe superar el 75%, la albúmina debe ser mayor de 3 gr/dl, la bilirrubina menor de 1.5 mg/dl, y la creatinina menor de 2 mg/dl.

El intervalo entre los procedimientos debe ser de 6 semanas, aunque las embolizaciones se pueden realizar cada 3 o 6 meses, dependiendo de la respuesta de cada paciente. El trabajo en equipo, así como la presencia de un excelente radiólogo intervencionista son imprescindibles.

XXVIII.- TRATAMIENTO DE LAS METASTASIS DE TUMORES INSULARES

Aparecen con más frecuencia en la cola y el cuerpo del páncreas. Como no existen diferencias histológicas entre las formas benignas y malignas, la distinción puede ser hecha solamente por la presencia de metástasis o de invasión local.

El 60% de los tumores insulares son insulinomas, y de estos, el 10% tienen un curso maligno. Los no secretores, son malignos en un 30% a 40%. Los gastrinomas lo son en un 20%, mientras que los glucagonomas y vipomas tienen un alto porcentaje de comportamiento agresivo. Los tumores secretores, se diagnostican por esta característica, generalmente en un estadio menos avanzado que los no secretores.

Papel de la cirugía

Tanto para los primarios como secundarios de esta estirpe, la cirugía es el único tratamiento en la actualidad, capaz de ofrecer una curación potencial¹⁹⁸.

Tiene un papel preponderante como paliativo, cuando otras opciones terapéuticas han fracasado y la citorreducción es el único medio de disminuir el nivel de péptidos circulante y así paliar los síntomas¹⁸⁷.

De los 120 pacientes portadores de metástasis hepáticas, 7 fueron de origen insular (3 insulinomas, 1 gastrinoma, 1 glucagonoma, 1 vipoma y 1 metástasis de células insulares no bien definidas).

De los 7 pacientes resecados, 1 portador de metástasis de un vipoma falleció en el postoperatorio inmediato. De los 6 restantes, 2 fallecieron a los 18 y 24 meses de seguimiento. Los 4 restantes se encuentran vivos a los 12,

16, 20 y 26 meses respectivamente.

Terapia sintomática

Los bloqueantes H₂, y el omeprazol, son excelentes para tratar los síntomas dependientes de la hiperacidez. Esta terapia se puede continuar, siempre y cuando el crecimiento tumoral, no produzca compromiso de órganos vitales. EL analogo de la somatostatina (SMS 201-995) es efectivo en el tratamiento de las diarreas, asociadas a los vipomas. La misma droga tiene efectos beneficiosos en la reducción de otros péptidos, incluidos la gastrina y el polipéptido pancreático.

Quimioterapia

Son más sensibles a la quimioterapia que los carcinoides. La estreptozotocina, una glicosamino nitrosourea, es la droga más experimentada. La dosis utilizada oscila entre, 0.6-1.0 gr/m² semanal, hasta llegar en forma acumulativa a 8.1-10.0gr/m². Broder demostró en una serie de 39 pacientes tratados, los cuales tienen respuesta bioquímica en un 64%, y algún grado de respuesta tumoral en el 50%. Presentaron proteinuria el 52%, y alteración del "clearance" de creatinina el 27%. Cinco pacientes fallecieron de falla renal, sugiriendo este resultado, lo esencial del monitoreo, durante la utilización de esta droga. En un estudio prospectivo y randomizado, comparando la acción de la estreptozotocina sola y asociada a 5-fluorouracilo, la droga sola mostró 36% de respuestas oncológicas*.

Otro importante agente que ha mostrado resultados espectaculares en el tratamiento de tumores insulares es la DTIC. La utilización de terapias combinadas permanece

* Disminución del volumen y sintomatología del 30%.

aún sin desarrollo. La más experimentada ha sido el uso de estreptozotocina con 5-fluorouracilo. Moertel informó en un trabajo prospectivo y randomizado, utilizando estas 2 drogas en combinación vs. estreptozotocina sola. La remisión completa en el brazo último fue del 12%, mientras que la combinación, en el 33% ($p=0.05$). La duración media de la respuesta fue de 17 meses para los que respondieron y 24 meses para las respuestas totales.

Terapia biológica

En base a lo observado en pacientes con síndrome carcinóide, que mostraron mejoramiento en su síndrome bioquímico, y parámetros subjetivos cuando se utilizó Interferón. Eriksson utilizó esta terapia en tumores insulares avanzados, obteniendo respuestas objetivas en la mitad de 22 pacientes, con una duración media de su acción de 8 meses.

Oclusión vascular

Los resultados con esta terapia son tan espectaculares, dada su vascularización, como los observados en las metástasis de los carcinoides⁶¹⁻¹⁷⁴. En un informe del M.D. Anderson Cancer Center, 22 pacientes sintomáticos con metástasis de tumores insulares fueron efectivamente paliados usando micro embolizaciones secuenciales percutáneas. Se realizaron 4 pro-

cedimientos en promedio, obteniéndose una remisión parcial en 12 de 20 pacientes que se pudieron seguir. La duración promedio de la remisión fue mayor de un año, con 1 sola muerte, relacionada con el método.

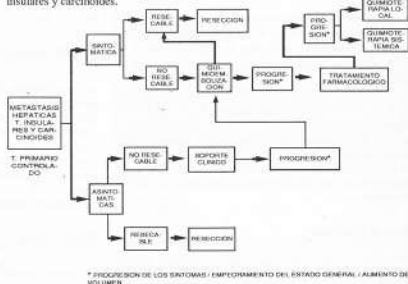
Líneas futuras de investigación

Las investigaciones en el tratamiento de metástasis de carcinoides y tumores de células insulares incluyen: utilización de anticuerpos adosados a receptores de somatostatina, para el diagnóstico, la estadificación, y el tratamiento, la micro embolización con modernos citostáticos en combinación con terapias biológicas y el desarrollo de análogos de la somatostatina con acción más prolongada¹⁷⁴.

Sistemática de tratamiento de las metástasis hepáticas de tumores insulares

En el algoritmo 3 se resume la sistematización de tratamientos basada en nuestra experiencia y la bibliografía internacional.

Algoritmo 3.- Sistemática de tratamiento de las metástasis hepáticas de tumores insulares y carcinoides.



XXIX.- CONCLUSIONES

1. La acción multidisciplinaria de cirujanos, oncólogos, especialistas en imágenes, radiólogos intervencionistas, anatomopatólogos, redundan en beneficio del paciente portador de metástasis hepáticas.
2. En pacientes que mueren por cáncer, las metástasis hepáticas son las más frecuentes, seguidas por las de pulmón y hueso.
3. Para que un tumor de metástasis debe ser localmente invasivo.
4. La tomografía axial computada, la ecografía y la resonancia magnética nuclear poseen una capacidad de detección superior al 80% para diagnosticar lesiones hepáticas mayores de 2 cm.

La resonancia magnética nuclear, la tomografía axial computada la portografía y la angiografía digital, ofrecen información adicional, sobre todo cuando se investiga la relación de las estructuras vasculares y el tumor.

5. • La biopsia guiada con aguja fina es un excelente recurso para certificar el diagnóstico.
6. • Internacionalmente está aceptado que la tomografía axial computada de tórax, ofrece la máxima sensibilidad para detectar lesiones pulmonares asociadas.
7. • Cuando se decide la terapéutica en metástasis de tumores de alta agresividad, el conocimiento del tipo histológico, la extensión, los índices de agresividad, así como el estado general del paciente, son esenciales para optimizar los resultados.
8. • Los tratamientos sistémicos son de elección cuando se trata de metástasis de tumores de alta duplicidad, utilizándose la cirugía para estadificar la enfermedad y excepcionalmente como opción de rescate.
9. • El cáncer colorrectal presenta un secuencia de progresión metastásica esperable en más del 85% de los casos.
10. • En el seguimiento de estos enfermos, el uso del CEA y la ecografía hepática en forma alternada, ofrecen los mejores resultados para el diagnóstico precoz de la recidiva.
11. • La ecografía intraoperatoria detecta lesiones no objetivadas previamente por los métodos convencionales de diagnósticos y/o durante el acto quirúrgico.
12. • La resección hepática es la terapéutica que ofrece la mejor probabilidad de supervivencia en el tratamiento de tumores de baja agresividad.
13. • La existencia de adenopatías en el hilio hepático, así como la presencia de tumor fuera del hígado son de mal pronóstico y contraindican la resección.
14. • Las maniobras de clampeo del hilio hepático, así como la exclusión vascular total, son necesarias para resecar metástasis que comprometen estructuras vasculares, evitando así accidentes fatales intraoperatorios. Las mismas muestran una tendencia a disminuir la probabilidad de supervivencia alejada, posiblemente debido a la invasión vascular de las metástasis.
15. • En la supervivencia alejada, no se detectan diferencias entre las resecciones segmentarias y las grandes hepatectomías cuando el margen libre es ≥ 1 cm.
16. • Las resecciones segmentarias combinadas permiten extirpar en forma simultánea lesiones múltiples del parénquima hepático, adicionando el beneficio de ahorro de tejido sano funcional.
17. • El trasplante hepático como tratamiento del hígado metastásico, introduce la inmunosupresión como variable de importancia con influencia en los resultados. Se lo ha utilizado fundamentalmente en metástasis de tumores insulares de baja duplicidad, con resultados aún pobres, dado el alto costo beneficio.
18. • La mortalidad perioperatoria de la serie global de metástasis hepáticas sometidas a resección (1.7%), así como la ausencia de mortalidad en pacientes resecados por metástasis de cáncer colorrectal, son comparables a los resultados de las series más extensas publicados hasta la actualidad.
19. • La incidencia de insuficiencia hepática en los pacientes sometidos a resecciones mayores fue superior a la hallada en aquellos a los que se les realizó una hepatectomía menor.
20. • La mayor permanencia de los enfermos en asistencia respiratoria mecánica, aumentó la posibilidad de complicación pulmonar.
21. • Se detectó una correlación entre las horas de permanencia en el respirador y la cantidad de cristaloideos infundidos.
22. • En la serie global de pacientes portadores de metástasis hepáticas sometidos a resección, la supervivencia actuarial a 1,3 y 5 años fue de 92.52 y 33% respectivamente. La supervivencia actuarial libre de enfermedad en el mismo período fue de 75, 29 y 23% respectivamente. Los hombres presentaron una probabilidad de supervivencia mayor que las mujeres. También existió una tendencia a una mejor supervivencia en los menores de 60 años, resecados en forma sincrónica.

23. • La supervivencia actuarial en los pacientes portadores de metástasis hepáticas de cáncer colorrectal resecados a 1,3 y 5 años fue de 91,48 y 29%. La supervivencia libre de enfermedad en el mismo período fue de 72,27 y 20% respectivamente.
24. • En el análisis actuarial univariado, se detectaron diferencias significativas en la supervivencia cuando se tuvo en cuenta: la estadificación del tumor primario según la clasificación de Dukes, el diámetro máximo de la metástasis resecada y el margen de resección.
25. • En el análisis de tendencias, se observó una menor probabilidad de supervivencia cuando se administró quimioterapia preoperatoria, las metástasis se acompañaron de adenopatías hiliares positivas o tumor extrahepático, se utilizó "clampeo" vascular, el número de metástasis fue mayor de 3, se transfundió plasma o glóbulos rojos, se administró quimioterapia postoperatoria o quimioterapia local.
26. • En la supervivencia libre de enfermedad, se detectaron diferencias significativas en: la estadificación del tumor primario según Dukes, la administración de quimioterapia preoperatoria y el margen de resección tumoral.
27. • Mostraron tendencia a una supervivencia libre de enfermedad menos prolongada aquellos pacientes con CEA elevado, los que tenían tumor extrahepático o ganglios hiliares positivos, los portadores de más de 3 metástasis, los que tuvieron nódulos mayores de 6 cm, los que recibieron quimioterapia pre o postoperatoria.
28. • El análisis actuarial multivariado confirma la estadificación de Dukes y el diámetro de la metástasis hepática como factores de valor pronóstico en la supervivencia y la estadificación según Dukes y la administración de quimioterapia preoperatoria como predictores de supervivencia libre de enfermedad.
29. • El órgano donde más frecuentemente recidivaron las lesiones metastásicas luego de la resección fue el hígado (37,5%) , siguiendo en orden de frecuencia el pulmón (25,8%), el peritoneo (15%), el cerebro (4,2%), el hueso (1,7%), la glándula suprarrenal (1,7%) y la pared abdominal (0,8%).
30. • Cuando el margen de resección fue positivo, los pacientes presentaron recidiva macroscópica en el hígado en un 83,3%, reduciendo este índice a la mitad cuando fue menor de 1 cm, y a la cuarta parte cuando fue mayor de 1 cm.
31. • Ninguno de los métodos alternativos de tratamiento de las metástasis hepáticas ha mostrado aún beneficios en términos de supervivencia superiores a aquellos alcanzados por la cirugía.
32. • La quimioterapia local hepática produce una alta respuesta tumoral, sin poder demostrar beneficios estadísticamente significativos con respecto a la prolongación de la supervivencia cuando se la compara con la quimioterapia sistémica.
33. • Las resecciones sincrónicas colorrectales y hepáticas pueden ser realizadas por equipos entrenados con baja morbilidad.
34. • Las terapéuticas endovasculares tienen una excelente respuesta tumoral fundamentalmente en el tratamiento sintomático de metástasis de tumores insulares y carcinoides.
35. • La re-resección hepática es una buena opción para tratar metástasis colorrectales, que recurren en el hígado, dado su alto índice de resecabilidad, baja morbilidad y escasas opciones terapéuticas disponibles para estos pacientes.
36. • Cuando los márgenes de resección son escasos, la asociación de catéteres con reservorios para quimioterapia intra-arterial, pueden disminuir en el alto índice de recidiva local.
37. • Dada la baja respuesta obtenida con los quimioterápicos disponibles en la actualidad, la observación sin adyuvancia puede ser aceptada por el médico como una opción más.
38. • Los esquemas de quimioterapia sistémica para el tratamiento adyuvante de las metástasis hepáticas del cáncer colorrectal son los mismos que se utilizan en el tratamiento de los tumores primarios.

BIBLIOGRAFIA

- Adam R., Lévi F., Navarro F., et al.: *Combined treatment of irresectable liver metastases of colorectal cancer by chemotherapy and subsequent hepatic resection*. Br. J. Surg., 1992; 79:310-315.
- Adson M. A.: *The resection of hepatic metastases. Another view*. Arch. Surg., 1989; 124:1023-1024.
- Adson M. A. and Van Heerden J. A.: *Major hepatic resections for metastatic colorectal cancer*. Ann. Surg., 1980; 191:576-583.
- Adson M. A.: *Resection of liver metastases. When is it worthwhile?* World J. Surg., 1987; 11:511-520.
- Ajani J., Carrasco H., Saman N. and Wallace S.: *Therapeutic options for patients with advanced islet cell and carcinoid tumors*. Reg. Cancer Treat., 1991; 3:235-242.
- Alsina A. E., Bartus S., Hull D., Rosson R. and Schweizer R.: *Liver transplant for metastatic neuroendocrine tumor*. J. Clin. Gastroenterol., 1990; 12:533-537.
- Amendola B. E.: *Monoclonal antibodies in the treatment of metastatic carcinoma to the liver: Report of a pilot study including leukopheresis*. Am. J. Clin. Oncol., 1990; 13:144-147.
- Anderson J. H.: *Regional delivery of microspheres to liver metastases: the effects of particle size and concentration on intrahepatic distribution*. Br. J. Cancer, 1991; 3:241-244.
- Andersson R.: *Intraabdominal abscess formation after major liver resection*. Acta Chir. Scand., 1990; 156:707-710.
- Andrus Ch. and Kaminski D. L.: *Segmental hepatic resection utilizing the ultrasonic dissector*. Arch. Surg., 1986; 210:515-521.
- Armitage N. C. M., Ballantyne K. C., Sheffield J. P., Clarke P., Evans D. F. and Hardcastle M. Ch.: *A prospective evaluation of the effect of tumor cell DNA content on recurrence in colorectal cancer*. Cancer, 1991; 67:2599-2604.
- Arrazola J., Rubman I., Caceres E. et al: *Phase II study of aclacinomycin and bisantrene in advanced gastric carcinoma*. Proceeding American Society of Clinical Oncology, 1985; 2:338-342.
- August D. A., Sugarbaker P. H. and Schneider P. D.: *Lymphatic dissemination of hepatic metastases*. Cancer, 1985; 55:1490-1494.
- Badellino F., Percivali P., Meszaros P. et al: *Perioperative radioimmunolocalization of colorectal cancer by radiolabeled monoclonal antibodies*. Journal of Surgical Oncology Suppl., 1991; 2:86-91.
- Bais M., Blejman O., Lemme G., y col.: *La tomografía computada y la ecografía en la cirugía de resección hepática*. Rev. Arg. de Radiología, 1986; 3:90-94.
- Barone R., Galdarbo P., Saleh F. et al: *Liver resection and adjuvant intra-arterial FUDR therapy for the treatment of metastatic colon carcinoma*. Proc. ASCO, 1990; 9:114.
- Bartholomew D. J.: *A test of homogeneity for ordered alternatives*. Biometrika, 1959; 46:36-48.
- Bartholomew D. J.: *A test of homogeneity for ordered alternatives II*. Biometrika, 1959; 46:328-335.
- Bastid Ch.: *L'alcoolisation percutanée des tumeurs hépatiques sous contrôle échographique: une nouvelle approche thérapeutique*. Ann. Gastroenterol. Hepatol., 1991; 27:49-50.
- Bear H. D., Turner M. A., Parker G. A., et al: *Treatment of biliary obstruction caused by metastatic cancer*. Amer. Journ. Surg., 1989; 157:381-385.
- Belghiti J., Dousset B., Sauvanet A., Lipinska E., Aschehoug J. and Fékété F.: *Résultats préliminaires de l'exérèse "ex situ" des tumeurs hépatiques: une place entre les traitements palliatifs et la transplantation*. Gastroenterol. Clin. Biol., 1991; 15:449-453.
- Benati M. L.: *Relato Oficial. Adelantos en el diagnóstico y en el tratamiento del cáncer del recto y del ano*. Rev. Argent. Ciruj., 1991; Extraord.:63-161.
- Bengmark S. and Jeppsson B.: *Status of ischemic therapy for hepatic tumors*. Surgical clinics of North America, 1989; 69:411-418.
- Bengmark S., Jeppsson B., Lunderquist A., Tranberg K. G. and Persson B.: *Tumour calcification following repeated hepatic de-arterialization in patients: a preliminary communication*. Br. J. Surg., 1988; 75:525-526.
- Bennet W. F. and Boya J. G.: *Review of hepatic imaging and a problem oriented approach to liver masses*. Hepatology, 1990; 12:761-774.
- Bismuth H., Castaing D. and Garden J.: *Major hepatic resection under total vascular exclusion*. Ann. Surg., 1989; 210:20-23.
- Bismuth H., Castaing D. and Traynor O.: *Surgery for synchronous hepatic metastases of colorectal cancer*. Scand. J. Gastroenterol., 1988; 23:144-149.
- Bonadeo F., Ojeda Quintana G. y Benati M.: *Progresos en el tratamiento del cáncer de recto*. Arch. Arg. Enfer. Apar. Diges., 1988; 2:49-55.
- Bonofiglio F., De Santibañes E., Bujas M. y Giménez C.: *Resecciones hepáticas, criterios pronósticos para la reposición de sangre en las diferentes hepatectomías*.

- as. Normas para su implementación. Rev. Arg. de Anestesia, 1987; 45:161-191.
30. Bosch Adrada J. P.: *Metástasis hepáticas de tumores colorectales. Consideraciones diagnósticas y terapéutica quirúrgica*. Rev. Arg. Gastroenterol., 1992; 0:4-26.
31. Bozzetti F., Bignami P., Montalto F., Doci R. and Gennari L.: *Repeated hepatic resection for recurrent metastases from colorectal cancer*. Br. J. Surg., 1992; 79:146-148.
32. Bozzetti F., Bignami P., Morabito A., Doci R. and Gennari L.: *Patterns of failure following surgical resection of colorectal cancer liver metastases*. Ann. Surg., 1987; 205:264-270.
33. Brady P. G., Poebles M. and Goldschmid S.: *Role of laparoscopy in the evaluation of patients with suspected hepatic or peritoneal malignancy*. Gastrointestinal Endoscopy, 1991; 37:27-30.
34. Brower S. T.: *Operative ultrasound establishes resectability of metastases by major hepatic resection*. World J. Surg., 1989; 13:649-657.
35. Brown D. A.: *Nonanatomic hepatic resection for secondary hepatic tumors with special reference to hemostatic technique*. Arch. Surg., 1988; 123:1063-1066.
36. Bruno M. y Díaz B.: *Tratamiento sistémico de las metástasis hepáticas*. Rev. Argent. Cánc., 1988; 16:37-42.
37. Bukowski R., Johnson K., Peterson R. et al: *Phase II trial of combination chemotherapy in patients with metastatic carcinoid tumors*. Cancer, 1987; 60:2891-2895.
38. Bukowski R. M., Inoshita G., Yalavathi P. et al: *A phase I trial of 5-Fluorouracil, folinic acid, and alpha-2a interferon in patients with metastatic colorectal carcinoma*. Cancer, 1992; 69:889-892.
39. Cady B. and Mc Dermott W. V.: *Major hepatic resection for metachronous metastases from colon-cancer*. Ann. Surg., 1985; 201:204-209.
40. Cady B. and Stone M. D.: *The role of surgical resection of liver metastases in colorectal carcinoma*. Sem. Oncol., 1991; 18:399-406.
41. Cady B., Stone M., Mc Dermott W., et al: *Technical and biological factors in disease-free survival after hepatic resection for colorectal cancer metastases*. Arch. Surg., 1992; 127:561-569.
42. Camele O.: *¿Cómo puede un tumor desarrollar resistencia al tratamiento?*. Medical Mag., 1992; 3:51-53.
43. Cardí M., Sammartino P., Mutillo I. A., et al: *Long-term survival and prognostic factors of treatment of hepatic metastases of colorectal cancer*. Br. J. Surgery, 1992; 77:990-996.
44. Castaing D., Emond J., Kunstlinger F. and Bismuth H.: *Utility of operative ultrasound in the surgery of liver tumours*. Ann. Surg., 1986; 204:600-605.
45. Castaing D., Garden O. J. and Bismuth H.: *Segmental liver resection using ultrasound guided selective portal venous occlusion*. Ann. Surg., 1989; 210:20-23.
46. Castro-Sousa F., Da Cunha E. X., Antunes A. F. and Rodrigues Branco J.: *Hepatic perfusion index: an aid to the diagnosis of occult hepatic metastases*. Br. J. Surgery, 1992; 0:Suppl.
47. Cazap E., Estevez R., Bruno M., Levy D. et al: *Phase II trial of 4 EPI-Doxorubicin in locally advanced or the metastatic gastric cancer*. Tumori, 1988; 74:313-315.
48. Chang A. E., Schneider P. D., Sugarbaker P. H., Simpson C., Culane M. and Steinberg S. M.: *A prospective randomized trial of regional versus systemic continuous 5-Fluorodeoxyuridine chemotherapy in the treatment of colorectal liver metastases*. Ann. Surg., 1987; 206:685-693.
49. Charnley R. M.: *Detection of colorectal liver metastases using intraoperative ultrasonography*. Br. J. Surg., 1991; 78:45-48.
50. Charnley R. M., Doran J. and Morris D. L.: *Cryotherapy for liver metastases: a new approach*. Br. J. Surg., 1989; 76:1040-1041.
51. Chen M. F., Hwang T. L. and Hung C. F.: *Human liver regeneration after major hepatectomy: a study of liver volume by computed tomography*. Ann. Surg., 1991; 213:227-229.
52. Chevalier J. M., Delva E., Frileux P., Nordlinger B. et al: *L'hépatectomie sous exclusion vasculaire totale: principes anatomiques*. Ann. Chir., 1990; 44:445-451.
53. Chezmar J. L., Rumancil W. M., Megibow A. J. et al: *Liver and abdominal screening in patients with cancer: CT versus MR imaging*. Radiology, 1988; 168:43.
54. Chu D. Z. J., Erickson C. A., Russell M. P. et al: *Pronostic significance of carcinoembryonic antigen in colorectal carcinoma*. Arch. Surg., 1991; 126:314-316.
55. Chuang V. P. and Wallace S.: *Hepatic arterial redistribution for intra-arterial infusion of hepatic neoplasm*. Radiology, 1980; 135:292-299.
56. Ciardullo M. A.: *Tratamiento del cáncer metastásico de hígado. Tesis de doctorado*. Fac. Ciencias Médicas. Univ. La Plata, 1978.
57. Ciardullo M., Castaing D. y Bismuth H.: *La ecografía pre-operatoria en cirugía hepatobiliar*. Rev. Argent. Ciruj., 1987; 53:88-93.
58. Ciribe J., Chirife J., Ricagni J., Roncoroni H.: *Experiencia en resecciones hepáticas*. Rev. Argent. Ciruj., 1984; 47:104-105.
59. Ciribe J., Roncoroni M., Chivive J., Role A., Ayarvide S. y Rastelli C.: *10 años de experiencia en resecciones hepáticas*. A leerse en Academia Argentina de Cirugía.
60. Civalleri D.: *Liver ant tumor uptake and plasma pharmacokinetic of arterial cisplatin administered with and without starch microspheres in patients with liver metastases*. Cancer, 1991; 68:988-994.
61. Civalleri D., Pector J. C., Buysse M. et al: *Arterial (IA) chemoembolization of liver tumors (T) with degradable starch microspheres (disin)*. J. Cancer Res. Clin. Oncol., 1990; 116:1215.

62. Colcher D.: *In vivo* fate of monoclonal antibody B72.3 in patients with colorectal cancer. *J. Nucl. Med.*, 1990; 31:1133-1142.
63. Colcher D., Esteban J. M., Curraquillo J. A. et al: *Quantitative analyses of selective radiolabeled monoclonal antibody localization in metastatic lesions of colorectal cancer patients.* *Cancer Res.*, 1987; 47:1185-1189.
64. Coldwell D. M. and Mortimer J. E.: *Hepatic artery embolization in the treatment of hepatic malignancies.* *Reg. Cancer Treat.*, 1991; 3:298-301.
65. Cole D. and Ferguson Ch.: *Complications of hepatic resection for colorectal carcinoma metastasis.* *Amet. Surgeon*, 1992; 58:88-91.
66. Copello A.: *Relaciones bilioportales extra e intra hepáticas. Su importancia en la cirugía y resecciones hepáticas.* Tesis de Doctorado, 1973; Archivos Facultad de Medicina, U.B.A.
67. Copello H. D.: Conferencia: *Conducta frente a las metastasis hepáticas de origen colónico diagnóstico.* *Rev. Arg. Canc.*, 1991; 19:121-126.
68. Cosimelli M., Mannella E., Anz M., Civalieri D. et al: *Two consecutive clinical trials on cisplatin (CDDP), hepatic arterial infusion (HAI), and I. V. 5-Fluorouracil (5-FU) chemotherapy for unresectable colorectal liver metastases: an alternative to FUDR-Based regimens?* *J. Surg. Oncology Suppl.*, 1991; 2:63-68.
69. Cox D. R.: *Analysis of binary data.* Methuen & Co (Ed) London, 1970.
70. Curatti W. L., Halvey A., Gibson R. N., Carr D. H., Blungart L. H. and Steiner R. E.: *Ultrasound CT and MRI comparison in primary and secondary tumors of the liver.* *Gastrointest. Radiol.*, 1988; 13:123-128.
71. Dagradi A. D., Mangiante G. L., Marchiori L. A. M. and Nicolini N. M.: *Repeat hepatic resection.* *Int. Surg.*, 1987; 72:87-92.
72. Daly J. M., Kemeny N., Odenman P. and Botet J.: *Long-term hepatic arterial infusion chemotherapy. Anatomic considerations, operative technique and treatment morbidity.* *Arch. Surg.*, 1984; 119:936-941.
73. Davidson B., Waddington W., Short M. and Boulos P.: *Intra-operative localisation of colorectal cancers and their metastases with a radiation detecting probe.* *J. Nucl. Med.*, 1989; 31:908-909.
74. De Vita Jr. V. T., Hellman S. and Rosenberg S. A.: *Cancer: principles and practice of oncology.* J. B. Lippincott, Co (Ed) Toronto, 226-263.
75. Delva E., Camus Y., Nordlinger B., Hannoun L. et al: *Vascular occlusions for liver resections: operative management and tolerance to hepatic ischemia.* *Ann. Surg.*, 1989; 209:211-218.
76. Delva E., Camus Y., Paugam C., Parc R., Huguet C. and Lienhart A.: *Hemodynamic effects of portal triad clamping in humans.* *Anesth. Analg.*, 1987; 66:864-868.
77. De Santibañes E., Argibay P., Pekolj J., Bonofiglio C. y Telenta M.: *Resecciones hepáticas, seis años de experiencia.* *Rev. Argent. Ciruj.*, 1989; 56:90.
78. de Santibañes E., Argibay P., Villamil F., Bonofiglio C. y Campi O.: *Resecciones hepáticas mayores.* *Acta Gastroenterol. Latinoamer.*, 1988; 4:28-35.
79. de Santibañes E., Campi O., Moscone C., y col.: *Resultados en la cirugía resectiva de las metastasis hepáticas de origen colorectal.* *Rev. Argent. Ciruj.*, 1991; 60:36-40.
80. de Santibañes E., Pekolj J., Argibay P. y col.: *Resecciones hepáticas bajo exclusión vascular total (EUTH).* *Rev. Argent. Ciruj.*, 1990; 59.
81. Doczi R., German L., Bigmani P., Montalto F., Moranito A. and Bozzetti F.: *One hundred patients with hepatic metastases from colorectal cancer treated by resection: analysis of prognostic determinant.* *Br. J. Surg.*, 1991; 78:797-801.
82. Doerr R. J., Abdel-Nabi H., Krag D. and Mitchell E.: *Radiolabeled antibody imaging in the management of colorectal cancer - Results of a multicenter clinical study.* *Ann. Surg.*, 1991; 214:118-124.
83. Doerr R., Castillo M., Evans P., Paolini N., Goldrosen M. and Cohen S.: *Partial hepatectomy augments the liver's antitumor response.* *Arch. Surg.*, 1989; 124:170-174.
84. Dritschilo A., Grant E. G., Harter K. W., Holt R. W., Rustgi S. N. and Rodgers J. E.: *Interstitial radiation therapy for hepatic metastases: sonographic guidance for applicator placement.* *AJR.*, 1986; 146:275-278.
85. Dycker R. P. de. and Timmermann J.: *Combined intra-arterial hepatic infusion of degradable starch microspheres and cytostatics in the treatment of breast cancer liver metastases.* *Reg. Cancer Treat.*, 1991; 3:302-304.
86. Elias D., Desruennes E. and Lasser P.: *Prolonged intermittent clamping of the portal triad during hepatectomy.* *Br. J. Surg.*, 1991; 78:42-44.
87. Elias D., Lasser P. H., Desruennes E., Mankarios H. and Jiang Y.: *Surgical approach to segment I for malignant tumors of the liver.* *Surgery.*, 1992; 175:17-24.
88. Esteve H., Vassallo B., Ferraina P. y col.: *Cirugía de las metastasis.* Premio Academia Nacional de Medicina, 1991.
89. Estevez R., Chacón R., Marantz A. et al: *A randomized comparison of 5-Fluorouracil with Allopurinol to 5-Fluorouracil alone in advanced colorectal carcinoma.* *Proceeding Asco*, 1985; 16:236-237.
90. Fegiz G., Ramacciato G., Gennari L., et al: *Hepatic resections for colorectal metastases the italian multicenter experience.* *Journal of Surgical Oncology Supplement*, 1991; 2:144-154.
91. Feldman M. and Eisenbach L.: *¿Por qué es metastásica la célula tumoral?* Investigación y Ciencia, 1989; 148:24-32.
92. Ferrucci J. T.: *Liver tumor imaging current concepts.* *AJR.*, 1990; 155:473-484.
93. Ferrucci J. T., Wittenberg J., Margolies M. N. and Carey R. W.: *Malignant seeding of the tract after thin-*

- needle aspiration biopsy. *Radiology*, 1979; 130:345-346.
94. Fidler I.: *Critical factors in the biology of human cancer metastasis*. Twenty-eighth G. H. A. clowes memorial award lecture. *Cancer Research*, 1990; 50:6130-6138.
 95. Fielding L., Hittinger R., Grace R., and Fry J.: *Randomized controlled trial of adjuvant chemotherapy by portal-vein perfusion after curative resection for colorectal adenocarcinoma*. *Lancet*, 1992; 340:502-506.
 96. Fortner J. G.: *Recurrence of colorectal cancer after hepatic resection*. *Amer. Journ. Surg.*, 1988; 155:378-382.
 97. Foster J. H.: *Liver resection techniques*. *Surg. Clin. N. Amer.*, 1989; 69:235-238.
 98. Franco D., Karaa A., Meakins J. L., Borgonovo G., Smadja C., and Grange D.: *Hepatectomy without abdominal drainage. Results of a prospective study in 61 patients*. *Ann. Surg.*, 1989; 210:748-750.
 99. Franco D., Smadja C., Kahwaji F., Grange D., Kemeny F., and Traynor O.: *Segmentectomies in the management of liver tumors*. *Arch. Surg.*, 1988; 123:519-523.
 100. Fucini C., Tommasi S. M., Rosi S., et al: *Follow-up of colorectal cancer resected for cure: an experience with CEA, TPA, Ca 19-9 analysis and second-look surgery*. *Dis. Colon Rectum*, 1987; 30:273-277.
 101. García Mónaco R., Villamil F., de Santibañes E. y col.: *Arteriografía hepática con sustracción digital*. *Arch. Arg. Enf. Ap. Dig.*, 1988; 2:1000-1008.
 102. Gazzaniga G. M., Cogolo L. A., Ciferri E., and Pestarino C.: *Liver surgery for metastases: Clinical results*. *Journal of Surgical Oncology Supplement*, 1991; 2:59-62.
 103. Gerard A., Buyse M., Pector J. C., et al: *Hepatic artery ligation with and without portal infusion of 5 FU. A randomized study in patients with unresectable liver metastases from colorectal carcinoma*. *Eur. J. Surg. Oncol.*, 1991; 17:289-294.
 104. Giaretti W., Danova M., Geido E., et al: *Flow cytometric DNA index in the prognosis of colorectal cancer*. *Cancer*, 1991; 67:1921-1927.
 105. Gil A., Stoppa G., Vicente H., Bertani G., Cazap E. y Estevez R.: *Estudio de las complicaciones en el uso de la bomba de infusión portátil para infusión continua de fluorouracilo*. Presentado en la X Reunión Anual de Trabajos de la Asociación Argentina de Oncología Clínica, 1990.
 106. Glimelius B.: *Nordic gastrointestinal tumor adjuvant therapy group. Superiority of sequential Methotrexate fluorouracil and leucovorin to 5-Fluorouracil alone in advanced symptomatic colorectal carcinoma: a randomized trial*. *J. Clin. Oncol.*, 1989; 7:1437-1446.
 107. Goh D. W., Gornall P., Roberts K. D., Wilkett R. and Stevens M. C. G.: *Hepatic tumour resection with profound hypothermia and circulatory arrest*. *Br. J. Surg.*, 1989; 76:548-549.
 108. Griffith K., Sugarbaker P. H. and Chang A. E.: *Repeat hepatic resections for colorectal metastases*. *Surgery*, 1990; 107:101-104.
 109. Griffith K. D., Chang A. E. and Sugarbaker P. H.: *Second hepatic resections in patients with liver metastases from colorectal carcinoma. Progress in Reg. Cancer Therapy*, 1990; 12:230-232.
 110. Guadagni S., Ranalletta D., Verzaio R., Palumbo G., Ibi L., Carducci G. and De Bernardinis G.: *Haemofiltration and haemodialysis during intra-arterial infusion of high-dose mitomycin in patients with liver metastases from colorectal cancer*. *Br. J. Surg.*, 1992; Suppl:270-272.
 111. Gulianikar A. C., Kotylak G. and Bitter-Suermann H.: *Does immunosuppression alter the growth of metastatic liver carcinoid after orthotopic liver transplantation?*. *Transplantation Proceedings*, 1991; 23:2197-2198.
 112. Hajjarizadeh H.: *Effective palliative treatment of metastatic carcinoid tumors with intra-arterial chemotherapeutic embolization combined with octreotide acetate*. *Amer. Jour. Surg.*, 1992; 163:479-483.
 113. Hannoun L., Panis Y., Balladur P., et al: *Ex situ-in vivo liver surgery*. *Lancet*, 1991; 337:1616.
 114. Hansen R., Quebbeman E., Ausman R., Frick J., Ritch P., Schulte W., Haas C., Beatty P. and Anderson T.: *Continuous systemic 5-Fluorouracil infusion in advanced colorectal cancer: Results in 91 patients*. *J. Surgical Oncology*, 1989; 40:177-181.
 115. Hashimoto D., Dohi T., Tsuzuki M., et al: *Development of a computer-aided surgery system: Three-dimensional graphic reconstruction for treatment of liver cancer*. *Surgery*, 1991; 109:589-596.
 116. Hatano K., Mikuriya S., Oda T., Makino M. and Hada Y.: *Hepatic irradiation in primary and metastatic liver cancer*. *Cancer Chemother. Pharmacol.*, 1989; 23:49-53.
 117. Hodgson W., Morgan J., Byrne D. and Del Guercio L.: *Hepatic resection for primary and metastatic tumors using the ultrasonic surgical dissector*. *Amer. J. Surg.*, 1992; 163:246-250.
 118. Hodgson W. J., Mittelman A., Katz S., et al: *Treatment of colorectal hepatic metastases by intrahepatic chemotherapy alone or as an adjuvant to complete or partial removal of metastatic disease*. *Ann. Surg.*, 1986; 203:420-425.
 119. Hohenberger P., Schlag P., Schwarz V. and Herfarth Ch.: *Tumor recurrence and options for further treatment after resection of liver metastases in patients with colorectal cancer*. *Jour. of Surg. Oncology*, 1990; 44:245-251.
 120. Hohn D., Stagg R., Friedman M. et al: *A randomized trial of intravenous versus hepatic intraarterial floxuridine in patients with colorectal cancer metastatic to the liver*. The Northern California Oncology Group Trial. *J. Clin. Oncol.*, 1989; 7:1646-1654.
 121. Holt R. W., Nauta R. J., Lee T. C., et al: *Intraoperative interstitial radiation therapy for hepatic metastases from colorectal carcinomas*. *Amer. Surg.*, 1988; 54:231-233.
 122. Huertas E., Rodríguez J. y Chacón R.: *Re-resección*

- hepática por metástasis recurrente de carcinoma colorectal. *Oncología Interdisciplinaria*, 1991; 4:2.
123. Hughes K.: *Registry of hepatic metastases: resection of the liver for colorectal carcinoma metastases: a multi-institutional study of indications for resection*. *Surgery*, 1988; 100:270-288.
 124. Hughes K., Foster J.: *The role of adjuvant chemotherapy following curative hepatic resection of colorectal metastases*. *Proc. ASCO*, 1991; 10:145.
 125. Hughes K., Scheele J. and Sugarbaker P.H.: *Surgery for colorectal cancer metastatic to the liver*. *Surg. Clin. N. Amer.*, 1989; 69:339-359.
 126. Hughes K. S.: *Resection of the liver for colorectal carcinoma metastases. A multi-institutional study of long-term survivors*. *Dis. Col. & Rectum*, 1988; 31:1-4.
 127. Hughes K. S.: *Resection of the liver for colorectal carcinoma metastases: A multi-institutional study of patterns of recurrence*. *Surgery*, 1986; 100:278-284.
 128. Hughes K. S.: *Resection of the liver for colorectal carcinoma metastases: A multi-institutional study of indications for resection*. *Surgery*, 1988; 103:278-288.
 129. Huguet C., Bona S., Nordlinger B., et al: *Repeat hepatic resection for primary and metastatic carcinoma of the liver*. *Surg. Gynecol. Obstet.*, 1990; 171:398-402.
 130. Huguet C., Gavelli A., Addario Chieco P., et al: *Liver ischemia for hepatic resection: where is the limit?* *Surgery*, 1992; 111:251-259.
 131. Hunt T. M., Flowerdew A. D. S., Birch S. J., et al: *Prospective randomized controlled trial of hepatic arterial embolization or infusion chemotherapy with 5-Fluorouracil and degradable starch microspheres for colorectal liver metastases*. *Br. J. Surg.*, 1990; 77:779-782.
 132. Iozaki H., Adam R., Gigou M., Szekely M., Shen M. and Bismuth H.: *Experimental study of the protective effect of intermittent hepatic pedicle clamping in the rats*. *Br. J. Surg.*, 1992; 79:310-313.
 133. Iwatsuki S. and Starzl T.: *Personal experience with 411 hepatic resections*. *Ann. Surg.*, 1988; 208:421-434.
 134. Iwatsuki S., Esquivel C. O., Gordon R. D. and Starzl T. E.: *Liver resection for metastatic colorectal cancer*. *Surgery*, 1986; 100:804-810.
 135. Kahnent Yates C. and Streight R. A.: *Focal fatty infiltration of the liver simulating metastatic disease*. *Radiology*, 1986; 159:83-84.
 136. Kane R. A., Clarke M., Hamilton E. S. et al: *Proxective comparison of preoperative imaging and intraoperative US in the detection of liver tumors*. *Radiology*, 1987; 65:286-287.
 137. Kaplan E. L. and Meier P.: *Nonparametric estimation from incomplete observations*. *J. Am. Stat. Ass.*, 1958; 53:457-481.
 138. Kartner N. and Ling V.: *Resistencia oncológica a múltiples drogas*. *Investigación y Ciencia*, 1989; 152:16-24.
 139. Kawasaki S., Makiuchi M., Harada H., Matsumoto, Japan, Takayama T. and Kosuge T.: *A new alternative hepatectomy method for resection of segments 3 and 4 of the liver*. *Gynecology & Obstetrics*, 1992; 175:267-269.
 140. Kemeny M. M.: *Hepatic resection: When, what kind, and for which patients*. *Jour. Surg. Oncology Suppl.*, 1991; 2:54-58.
 141. Kemeny M. M.: *Experience with continuous regional chemotherapy and hepatic resection as treatment of hepatic metastases from colorectal primaries. A prospective randomized study*. *Cancer*, 1985; 55:1265-1270.
 142. Kemeny M. M., Goldberg D., Beatty J. D. et al: *Results of a prospective randomized trial of continuous regional chemotherapy and hepatic resection as treatment of hepatic metastases from colorectal primaries*. *Cancer*, 1986; 57:492-498.
 143. Kemeny N.: *The systemic chemotherapy of hepatic metastases*. *Sem. Oncol.*, 1983; 10:148-158.
 144. Kemeny N.: *Intrahepatic or systemic infusion of fluorodeoxyuridine in patients with liver metastases from colorectal carcinoma. A randomized trial*. *Ann. Int. Med.*, 1987; 107:459-465.
 145. Kemeny N.: *Continuous intrahepatic infusion of floxuridine and leucovorin through an implantable pump for the treatment of hepatic metastases from colorectal carcinoma*. *Cancer*, 1989; 65:2446-2450.
 146. Kemeny N., Daly J., Shike M. et al: *Intra-hepatic or systemic infusion of fluorodeoxyuridine in patients with liver metastasis from colorectal carcinoma. A randomized trial*. *Ann. Intern. Med.*, 1987; 107:459-465.
 147. Kerbel R. S., Waghorne C., Korezak B., Lagarde A. and Breiman M.: *Clonal dominance of primary tumors by metastatic cells: genetic analysis and biological implications*. *Invasion Metast.*, 1989; 9:5-180.
 148. Kinsella T. J.: *The role of radiation therapy alone and combined with infusion chemotherapy for treating liver metastases*. *Semin. Oncol.*, 1983; 10:215-222.
 149. Kirkham S. R.: *Palliative care of the patient with advanced cancer*. Academic Press Limited, 1989; 16:119-128.
 150. Knol J., Marn Ch., Francis I., Rubin J., Bromberg J. and Chang A.: *Comparisons of dynamic infusion and delayed computed tomography, intraoperative ultrasound, and palpation in the diagnosis of liver metastases*. *American Journal of Surgery*, 1993; 165:81-88.
 151. Kumada K., Yamaoka Y., Morimoto T., et al: *Partial autotransplantation of the liver in hepatocellular carcinoma complicating cirrhosis*. *Br. J. Surg.*, 1992; 79:566-567.
 152. Kuwamitsu O., Kubota Y., Miura T., Shuin T., Hosaka M. and Sugiyama M.: *Intra-arterial chemotherapy combined with surgery for liver metastasis of renal cell carcinoma*. *Reg. Cancer Treat.*, 1990; 3:166-168.
 153. Ladnyl A., Tim r J., Paku S., Moln r G. and Lapis K.: *Selection and characterization of human melanoma*

- lines with different liver-colonizing capacity. *Int. J. Cancer*, 1990; 46:456-461.
154. Lange J. F., Leese T., Castaing D. and Bisnuth H.: Repeat hepatectomy for recurrent malignant tumors of the liver. *Surg. Gynecol. Obstet.*, 1989; 69:119-125.
 155. Lasser Ph., Elias D. and Rougier Ph.: *Chimiothérapie intraportale adjuvante précoce CIPAP après hépatectomie pour métastases d'origine colorectale*. *J. Chir.*, 1986; 123:318-319.
 156. Launois B.: *Métastases hépatiques des cancers colorectaux. Quels sont les éléments anatomiques hépatiques qui vous font renoncer à l'exérèse?* *Ann. Chir.*, 1990; 44:193-201.
 157. Launois B. and Jamieson G.: *The importance of glisson's capsule and its sheath in the intrahepatic approach to resection of the liver*. *Surgery*, 1992; 174:7-10.
 158. Lefor A. T., Hughes K. S. and Shiloni E.: *Intraabdominal extrahepatic disease in patients with colorectal hepatic metastases*. *Dis. Colon. Rectum*, 1988; 31:100-103.
 159. Leibel S. A.: *A comparison of nisonidazole sensitized radiation therapy to radiation therapy alone for the palliation of hepatic metastases: results of a radiation therapy oncology group randomized prospective trial I*. *J. Radiation Oncology*, 1987; 13:1057-1064.
 160. Lerut J.: *Resection of the caudate lobe of the liver*. *Surg. Gynecol. & Obstet.*, 1990; 171:160-162.
 161. Levi F., Caussanel J. P., Adam G. et al: *Ambulatory high dose circadian chemotherapy against metastatic colorectal cancer with 5 Fluorouracil folinic acid and oxaliplatin via a multichannel programmable pump*. *Proc. ASCO*, 1990; 9:117-120.
 162. Lind D. S., Parker G. A., Shelton Horsley III J., et al: *Formal hepatic resection of colorectal liver metastases. Ploidy and prognosis*. *Ann. Surg.*, 1992; 215:677-684.
 163. Liotta L. A.: *Invasión de células cancerosas y metástasis*. *Investigación y Ciencia*, 1992; 187:24-32.
 164. Liotta L. A., Steeg P. S. and Stetler-Stevenson W. G.: *Cancer metastasis and angiogenesis: an imbalance of positive and negative regulation*. *Cell*, 1991; 64:327-336.
 165. Lise M., Da Pian P. P., Nitti D. and Pilati P. K.: *Colorectal metastases to the liver: Present results and future strategies*. *Jour. Surg. Oncology Suppl.*, 1991; 2:69-73.
 166. Livraghi T., Vettori C. and Lazzaroni S.: *Liver metastases: Results of percutaneous ethanol injection in 14 patients*. *Radiology*, 1991; 179:709-712.
 167. Lévi F., Misset J., Brienza S., et al: *A chronopharmacologic phase II clinical trial with 5-Fluorouracil, folinic acid, and oxaliplatin using an ambulatory multichannel programmable pump*. *Cancer*, 1992; 69:893-900.
 168. Machi J., Isonoto H., Kurohiji T., et al: *Accuracy of intraoperative ultrasonography in diagnosing liver metastasis from colorectal cancer: evaluation with postoperative follow-up results*. *World J. Surg.*, 1991; 15:551-557.
 169. Machi J., Isonoto H., Yamashita Y. et al: *Intraoperative ultrasonography in screening for liver metastases from colorectal cancer: comparative accuracy with traditional procedures*. *Surgery*, 1987; 101:678-684.
 170. Machiavelli M., Leone B., Romero A., Ravinovich M. and Chacon R.: *Advanced colorectal carcinoma: A prospective randomized trial of sequential methotrexate, 5 Fluorouracil and leucovorin vs. 5 Fluorouracil alone*. *Amer. Soc. Clin. Oncology Proceedings*, 1990; 9:102-394.
 171. Mainetti J. M.: *Cirugía de los tumores primarios y secundarios del hígado; Metástasis en: Romano Torres*. *Tratado de Cirugía*. México Interamericano, 1985; 2:1748.
 172. Mainetti J. M.: *Surgical treatment of primary and secondary liver tumors*. En: Quiron, 1971; 2:35-37.
 173. Makuuchi M., Hasegawa H., Yamasaki S. and Hasegawa H.: *Four new hepatectomy procedures for resection of the right hepatic vein and preservation of the inferior right hepatic vein*. *SGO*, 1987; 164:69-73.
 174. Marink R. G.: *Hepatic arterial embolization for metastatic hormone-secreting tumors. Technique, effectiveness, and complications*. *Cancer*, 1990; 65:2227-2232.
 175. Martin E. W.: *Radioimmunoguided surgery using monoclonal antibody*. *Amer. Jour. Surg.*, 1988; 156:386-392.
 176. Martin J. K., O'Connell M., Wicand H. S., et al: *Intra-arterial fluorouridine vs systemic fluorouracil for hepatic metastases from colorectal cancer*. *Arch. Surg.*, 1990; 125:1022-1027.
 177. Masters A.: *Role of interstitial therapy in the treatment of liver cancer*. *Br. J. Surg.*, 1991; 78:518-523.
 178. Matsumata T., Kanematsu T., Yamagata M., Utsunomiya T., Yanaga K. and Sugimachi K.: *Simplified hilar division in controlled right hepatectomy*. *Amer. J. Surg.*, 1992; 163:339.
 179. Mavligit G., Zukowski A., Charnsangavej Ch., Carrasco H., Wallace S. and Guterman J.: *Hepatic arterial infusion of recombinant human tumor necrosis factor in patients with liver metastases*. *Cancer*, 1992; 69:557-561.
 180. Mavligit G. M.: *Regression of hepatic metastases from gastrointestinal leiomyosarcoma after hepatic arterial chemoembolization*. *Cancer*, 1991; 68:321-323.
 181. Mayer R.: *Chemotherapy for metastatic colorectal cancer*. *Cancer*, 1992; 70:1414-1424.
 182. McEntee G. P. and Nagorney D. M.: *Use of vascular staplers in major hepatic resections*. *Br. J. Surg.*, 1991; 78:40-41.
 183. McGraw: *The Journal of the National Cancer Institute. La química de la vacuna contra el cáncer: mito y realidad*. *Medical Mag.*, 1992; 3:110-114.
 184. Melato M., Laurino L., Mucli E., Valente M. and Okuda K.: *Relationship between cirrhosis, liver cancer, and*

- hepatic metastases. *Cancer*, 1989; 64:455-459.
185. Menzies G., Huber O., Robert J., Klopferstein C., Egeli R. and Rohner A.: *Elective hepatic resection in the elderly*. *Br. J. Surg.*, 1992; 79:557-559.
 186. Minton J., Hamilton W., Sardi A., Nieroda C., Sickle-Santanello B. and O'Dwyer P.: *Results of surgical excision of one to 13 hepatic metastases in 98 consecutive patients*. *Arch. Surg.*, 1989; 124:46-48.
 187. Mori K.: *Insulinopenia as a risk factor in hepatectomy and its resolution by intraportal insulin administration*. *Amer. Journ. Surg.*, 1991; 162:43-49.
 188. Muchmore J., Krenmetz E., Carter D., Preslan J. and George W.: *Treatment of abdominal malignant neoplasms using regional chemotherapy with hemofiltration*. *Arch. Surg.*, 1991; 126:1390-1396.
 189. Muhe E., Gall F. P., and Angermann B.: *Resection of liver metastases*. *World J. Surg.*, 1982; 6:210-215.
 190. Muhlbacher F., Huk I., Steinger R., et al: *Is orthotopic liver transplantation a feasible treatment for secondary cancer of the liver?* *Transplantation Proceedings*, 1991; 23:1567-1568.
 191. Nagata Y., Hiraioka M., Akuta K., et al: *Radiofrequency thermotherapy for malignant liver tumors*. *Cancer*, 1990; 65:1730-1736.
 192. Nagorney D.: *Opinion: Resection of hepatic metastasis for colorectal cancer*. *Jour. of Surg. Oncology Suppl.*, 1991; 2:74-75.
 193. Nagorney D. M., Bloom S. R., Polak J. M. and Blumgart L. H.: *Resolution of recurrent Verner-Morrison syndrome by resection of metastatic vipoma*. *Surgery*, 1983; 93:348-353.
 194. Nakamura S., Yokoi Y., Suzuki S., Baba S. and Muro H.: *Results of extensive surgery for liver metastases in colorectal carcinoma*. *Br. J. Surg.*, 1992; 79:35-38.
 195. Nicolson G.: *Organ specificity of tumor metastasis: role of preferential adhesion, invasion and growth of malignant cells at specific secondary sites*. *Cancer Metastasis Review*, 1988; 7:143-188.
 196. Nieroda C. A., Mojzsisik C., Sardi A., et al: *The impact of radioimmunoguided surgery (RIGS) on surgical decision-making in colorectal cancer*. *Dis. Colon Rectum*, 1989; 33:927-932.
 197. Nordlinger B. and Jaeck D.: *Treatment of hepatic metastases of colorectal cancer*. Springer-Verlag (Ed) France, 1992; 0.
 198. Norton J., Sugarbaker P. H., et al: *Aggressive resection of metastatic disease in selected patients with malignant gastrinoma*. *Ann. Surg.*, 1986; 203:352-359.
 199. O'Grady J., Polson R. J., Rolles K., Calne R. and Williams R.: *Liver transplantation for malignant disease; results in 93 consecutive cases*. *Ann. Surg.*, 1988; 207:373-379.
 200. Olsen A. K.: *Intraoperative ultrasonography and the detection of liver metastases in patients with colorectal cancer*. *Br. J. Surg.*, 1990; 77:998-999.
 201. Olthoff K. M.: *Is liver transplantation justified for the treatment of hepatic malignancies?*. *Arch. Surg.*, 1990; 125:1261-1268.
 202. Ou Q. J. and Hermann R. E.: *Hepatic vein ligation and preservation of liver segments in major resections*. *Arch. Surg.*, 1987; 122:1198-1200.
 203. Outwater E., Tomaszewski J. E., Daly J. M. and Kressel H. Y.: *Hepatic colorectal metastases: correlation of MR imaging and pathologic appearance*. *Radiology*, 1991; 180:327-332.
 204. Ovaska J., Jarvinen H., Kujari H., Pertteli I. and Mercklin J. P.: *Follow-up of patients operated on for colorectal carcinoma*. *Ann. J. Surg.*, 1990; 159:593-596.
 205. Palmer M., Petrelli N. J. and Herrera L.: *No treatment option for liver metastases from colorectal adenocarcinoma*. *Dis. Colon Rectum*, 1989; 32:698-701.
 206. Panis Y.: *Dormant liver metastases: an experimental study*. *Br. J. Surg.*, 1992; 79:221-223.
 207. Panis Y., Nordlinger B., Ballet F., Delelo R. and Infante J.: *Experimental colorectal liver metastases: influence of sex, immunological status and liver regeneration*. *J. Hepatol.*, 1990; 11:53-57.
 208. Panis Y., Nordlinger B., Chrétien Y. and Ribeiro J.: *Experimental colorectal liver metastases in the rat: stimulation of dormant tumour cells by hepatectomy and cyclosporin A*. *Br. J. Surg.*, 1992; 0:Suppl.
 209. Parker G. A., Lawrence Jr. W., Horsley III J. S., et al: *Intraoperative ultrasound of the liver affects operative decision making*. *Ann. Surg.*, 1989; 8:22-24.
 210. Patt Y. Z., Mc Bride C. M., Ames F. C. et al: *Adjuvant preoperative hepatic arterial mitomycin C and flouxuridine combined with surgical resection of metastatic colorectal cancer in the liver*. *Cancer*, 1987; 59:867-873.
 211. Persson B. G.: *Repeated dearterialization of hepatic tumors with an implantable occluder*. *Cancer*, 1990; 66:1139-1146.
 212. Petrelli N., Gupta B., Piedmonte M. and Herrera L.: *Morbidity and survival of liver resection for colorectal adenocarcinoma*. *Dis. Colon Rectum*, 1991; 34:899-904.
 213. Petrelli N. J., Douglass H. O., Herrera L., Russel D., Stablein D. and Bruckner H. W.: *The modulation of fluorouracil with leucovorin in metastatic colorectal carcinomas: a prospective randomized phase III trial*. *J. Clin. Oncol.*, 1989; 7:1419-1426.
 214. Pichlmayr R.: *Is there a place for liver grafting for malignancy?* *Transpl. Proc.*, 1988; 20:478-482.
 215. Pichlmayr R., Grosse H., Haus J., Gubernatis G., Lamesch P. and Bretschneider H. J.: *Technique and preliminary results of extracorporeal liver surgery (bench procedure) and of surgery on the in situ perfused liver*. *Br. J. Surg.*, 1990; 77:21-26.
 216. Parkiss S. F. and Williams N. S.: *Accurate method to measure the percentage hepatic replacement by tumour and its use in prognosis of patients with advanced colorectal cancer*. *Br. J. Surg.*, 1992; 79:136-138.

217. Ravikumar T. S. and Steele Jr. G.: *Hepatic cryosurgery*. Surg. Clin. of N. Amer., 1989; 69:433-440.
218. Ravikumar T. S.: *A 5-year study of cryosurgery in the treatment of liver tumors*. Arch. Surg., 1991; 126:1520-1524.
219. Ravikumar T. S., Kane R., Cady B., Jenkins R. L., Mc Dermott W., Onik G., Clouse M. and Steele G. Jr.: *Hepatic cryosurgery with intraoperative ultrasound monitoring for metastatic colon carcinoma*. Arch. Surg., 1987; 122:403-409.
220. Reading C. C.: *Sonographically guided percutaneous biopsy of small (3 cm or less) masses*. AJR, 1988; 151:189-192.
221. Reynold A.: *Science. Protooncogenes: una bomba de tiempo en nuestras células*. Medical Mag., 1992; 3:10-12.
222. Rifkin N. D., Rosato F. E., Branch M. et al: *Intraoperative ultrasound of the liver: an important adjunctive tool for decision making in the operating room*. Ann. Surg., 1987; 205:466-471.
223. Ringe B., Wittekind C., Obechstein W., Buzdahl H. and Pichlmayr R.: *The role of liver transplantation in hepatobiliary malignancy*. Ann. Surg., 1989; 208:88-98.
224. Roche A.: *Chimioembolisation hépatique*. Cancer, 1989; 76:1029-1037.
225. Roche A.: *Therapeutic angiography in oncology. Recent advances in interventional radiology and new vascular imaging*. Hiramatsu-Zeiler-Rossi (Eds), 1989.
226. Roche A., Soyer P., Elias D. et al: *Pre-operative portal vein embolization for hepatic metastases*. Journal of Interventional Radiology, 1991; 6:63-66.
227. Rosen Ch., Nagorney D. M., Taswell H. F., et al: *Perioperative blood transfusion and determinants of survival after liver resection for metastatic colorectal carcinoma*. Ann. Surg., 1992; 216:493-505.
228. Rosenberg S. A.: *Inmunoterapia del cáncer*. Investigación y Ciencia, 1990; 166:26-34.
229. Rougier Ph., Hay J. M., Olliver et al: *A controlled multicentric trial of intra-hepatic chemotherapy (IHC) vs. standard palliative treatment for colorectal liver metastases*. Proc. ASCO, 1990; 9:104.
230. Rougier Ph., Lasser Ph. and Elias D.: *Bases rationnelles et résultats de la chimiothérapie intra-artérielle hépatique*. Ann. Chir., 1988; 42:639-646.
231. Rougier Ph., Zimmermann P., Crespon B. et al: *Complications gastroduodénales de la chimiothérapie intra-artérielle hépatique pour métastases hépatiques d'origine colorectale*. Gastroenterol. Clin. Biol., 1989; 13:193-196.
232. Rummeny E., Wernecke K., Saini S., et al: *Comparison between high-field-strength MR imaging and α for screening of hepatic metastases: A receiver operating characteristic analysis*. Radiology, 1992; 182:879-886.
233. Ryan J. A. and Faulkner D. J.: *Liver resection without blood transfusion*. Amer. Jour. of Surg., 1989; 157:472-475.
234. Saenz N., Cady B., Mc Dermott W. and Steele Jr. G.: *Experience with colorectal carcinoma metastatic to the liver*. Surg. Clin. N. Amer., 1989; 69:361-370.
235. Safi F., Bittner R., Roscher R., Schuhmacher K., Gauss W. and Beger G. H.: *Regional chemotherapy for hepatic metastases of colorectal carcinoma (continuous intraarterial versus continuous intraarterial/intravenous therapy). Results of a controlled clinical trial*. Cancer, 1989; 64:379-387.
236. Sakairi T. and Makuuchi M.: *Identification of the intersegmental or subsegmental plane in the liver with a surgical clip*. Surgery, 1991; 110:903-904.
237. Sardi A., Nicroda C., Siddiqi M., Minton J. and Martin E.: *Carcinoembryonic antigen directed multiple surgical procedures for recurrent colon cancer confined to the liver*. Amer. Surgeon, 1990; 56:255-259.
238. Sardi A., Siddiqi M. A., Hinkle G., et al: *Localization by hand-held gamma probe of tumor labeled with antibody "cocktail"*. Jour. Surg. Research, 1989; 47:227-234.
239. Savage A. and Malt R.: *Elective and emergency hepatic resection. Determinants of operative mortality and morbidity*. Ann. Surg., 1991; 214:689-695.
240. Savage A. P. and Malt R. A.: *Survival after hepatic resection for malignant tumours*. Br. J. Surg., 1992; 79:1095-1101.
241. Scheele J., Stangl R. and Altendorf A.: *Hepatic metastases from colorectal carcinoma: impact of surgical resection of the natural history*. Br. J. Surg., 1990; 77:1241-1246.
242. Scheele J., Stangl R., Altendorf-Hofmann A. and Gall F. P.: *Indicators of prognosis after hepatic resection for colorectal secondaries*. Surgery, 1991; 110:13-23.
243. Schlag P.: *Current questions related to an optimal treatment of colorectal liver metastases*. Jour. Surg. Oncology Suppl., 1991; 2:104-107.
244. Seltnoll P.: *Seminars in Oncology. Los fundamentos de la biomodulación*. Medical Mag., 1992; 3:103-109.
245. Schneider P. D.: *Liver resection and laser hyperthermia*. Surg. Clin. N. Amer., 1992; 72:623-639.
246. Schwartz S. I.: *Hepatic resection*. Ann. Surg., 1990; 211:1-2.
247. Seneclerc G. W. and Cochran W. G.: *Métodos estadísticos*. Cecsa (Ed), España, 1977.
248. Sesto M. E., Vogt D. P. and Hermann R. E.: *Hepatic resection in 128 patients: A 24-year experience*. Surgery, 1987; 102:846-851.
249. Shunzaburo I., Sheahan D. G. and Starzl T.: *The changing face of hepatic resection*. Current Problems in Surgery, 1989; 26:281-379.
250. Sidibe S., Rougier Ph., Lumbroso J. L. et al: *Contrôles de perfusion par angioscintigraphie lors des chimiothérapies intra-artérielles hépatiques*. Presse Méd., 1989; 18:2045-2049.
251. Siegel S.: *Nonparametric statistics for the behavioral sciences*. Mc Graw-Hill (Ed), New York, 1956.

252. Sitzmann J. V.: *Preoperative assessment of malignant hepatic tumors*. Amer. Jour. Surg., 1990; 159:137-143.
253. Smith E. H.: *Complications of percutaneous abdominal fine-needle biopsy*. Radiology, 1991; 178:253-258.
254. Solomon M., Stephen M., Geoffrey H., White G. and Eysers A.: *A new classification of hepatic territories using intraoperative ultrasound*. Amer. Jour. Surg., 1992; 163:336-338.
255. Soyer P., Levesque M., Elias D., Zeitoun G. and Roche A.: *Detection of liver metastases from colorectal cancer: comparison of intraoperative US and CT during arterial portography*. Radiology, 1992; 183:541-544.
256. Steele G. Jr., Ravikumar T. S. and Benotti P. N.: *New surgical treatments for recurrent colorectal cancer*. Cancer, 1990; 65:723-730.
257. Steele G. and Ravikumar T.: *Resection of hepatic metastases from colorectal cancer*. Ann. Surg., 1989; 210:127-138.
258. Stehlin J., Jpolyni P., Greeff P., Mc Gaff Ch., Davis B. and Mc Nary L.: *Treatment of cancer of the liver. Twenty years' experience with infusion and resection in 414 patients*. Ann. Surg., 1988; 208:23-35.
259. Stephen M. S.: *Aortic occlusion and vascular isolation allowing avascular hepatic resection*. Arch. Surg., 1990; 125:1482-1485.
260. Stephens F. O.: *Reflections on the third international congress on "Neo-adjuvant" chemotherapy: Intra-arterial induction chemotherapy - conceptions and misconceptions*. Reg. Cancer Treat., 1991; 4:53-54.
261. Stephenson K. R., Steinberg S. M., Hughes K. S., Vetto J. T., Sugarbaker P. H. and Chang A.: *Perioperative blood transfusions are associated with decreased time to recurrence and decreased survival after resection of colorectal liver metastases*. Ann. Surg., 1988; 208:679-687.
262. Sterchi J. M.: *Chemoinfusion of the hepatic artery for metastases to the liver*. Surg. Gynecol. & Obstet., 1989; 168:291-295.
263. Steves M. A. and Sugarbaker P. H.: *Surgical and medical perspectives on hepatic metastases of colorectal cancer*. Eur. J. Surg., 1991; 56:65-74.
264. Steves M. A., Vidal-Jove J. and Sugarbaker P. H.: *Liver surgery for liver metastases*. Eur. J. Surg. Suppl., 1991; 561:65-74.
265. Stimpson R. E. J., Pellegrini C. A. and Way L. W.: *Factors affecting the morbidity of elective liver resection*. Am. J. Surg., 1987; 153:189-196.
266. Stone M. D. and Benotti P. N.: *Liver resection. Preoperative and postoperative care*. Surg. Clin. N Am., 1989; 69:383-392.
267. Stone M. D., Cady B., Jenkins R. L., Mc Dermott W. and Steele G. Jr.: *Surgical therapy of recurrent liver metastases from colorectal cancer*. Arch. Surg., 1990; 125:718-722.
268. Subey J.: *Surgery. Nuevas evidencias genéticas sobre la carcinogénesis*. Medical Mag., 1991; 3:67-68.
269. Suc B., Panis Y., Belghiti J. and Fékété F.: *Natural history of hepatectomy*. Br. J. Surg., 1992; 79:39-42.
270. Sugarbaker P.: *The rule of least margins: rationale for surgical treatment planning in gastrointestinal cancer*. Reg. Cancer Treat., 1991; 4:116-120.
271. Sugarbaker P.: *Recurrent and advanced primary colorectal cancer: therapeutic implications of new concepts of gastrointestinal tumour biology*. Bailliere's Clinical Gastroenterology, 1989; 3:600.
272. Sugarbaker P. H.: *Lessons in comparative oncology*. Journ. Clin. Oncology, 1991; 9:1099-1101.
273. Sugarbaker P. H.: *Surgical decision making for large bowel cancer metastatic to the liver*. Radiology, 1990; 174:621-626.
274. Sugarbaker P. H.: *A perspective on clinical research strategies in carcinoma of the large bowel*. World J. Surg., 1991; 15:609-616.
275. Sugarbaker P. H.: *Mechanisms of relapse for colorectal cancer: Implication for intraperitoneal chemotherapy*. Jour. Surg. Oncology Suppl., 1991; 2:36-41.
276. Sugarbaker P. H.: *En block resection of hepatic segments 4B, 5 and 6 by transverse hepatectomy*. Surg. Gynecol. & Obstetrics, 1990; 170:250-252.
277. Sugarbaker P. H., Gianola F. J., Dwyer A. and Neuman N. R.: *A simplified plane for follow-up of patients with colon and rectal cancer supported by prospective studies of laboratory and radiologic test results*. Surgery, 1987; 102:79-87.
278. Sugarbaker P. H., Nelson R. C., Murray D. R., Chezmar J. L. and Bernardino M. E.: *A segmental approach to computerized tomographic portography for hepatic resection*. Surgery, 1990; 171:189-195.
279. Taniguchi H.: *Intraarterial infusion chemotherapy for metastatic liver tumours using multiple anti-cancer agents suspended in a lipid contrast medium*. Cancer, 1989; 64:2001-2006.
280. Terblanche J., Krige J. E. J. and Bornman P. C.: *Simplified hepatic resection with the use of prolonged vascular inflow occlusion*. Arch. Surg., 1991; 126:298-301.
281. Uetsuji S., Yamamura M., Yamamichi K., Okuda Y., Takada H. and Hioki K.: *Absence of colorectal cancer metastasis to the cirrhotic liver*. Amer. Jour. Surg., 1992; 164:176-177.
282. Van Ooijen B.: *Hepatic resections for colorectal metastases in the Netherlands. A multiinstitutional 10-Year study*. Cancer, 1992; 70:28-34.
283. Vetto J. T.: *Morbidity and mortality of hepatic resection for metastatic colorectal carcinoma*. Dis. Col. & Rect., 1990; 33:408-413.
284. Viaggio J., Goia R., Alvarez C., y col.: *Metástasis hepáticas de cáncer de colon y recto*. Rev. Argent. Coloproct., 1988; 2:192-204.
285. Viaggio J. A. y Defelitto J. R.: *Relato Oficial. Hepatectomías*. Rev. Argent. Ciruj., 1983; 147:237.
286. Vogt P.: *Resection of synchronous liver metastases from colorectal cancer*. World J. Surg., 1991; 15:62-67.

287. Voyles C. R. and Vogel S. B.: *Hepatic resection using stapling devices to control the hepatic veins*. Amer. Jour. Surg., 1989; 158:459-460.
288. Wagman L. D.: *A prospective, randomized evaluation of the treatment of colorectal cancer metastatic to the liver*. Jour. Clin. Oncology, 1990; 8:1885-1893.
289. Wagner J. S., Adson M. A., Van Heerden J. A., Adson M. H. and Ilstrup D. M.: *The natural history of hepatic metastases from colorectal cancer. A comparison with resective treatment*. Ann. Surg., 1984; 199:502-507.
290. Wallace S., Carrasco H., Charnsangavej Ch., Richli W., Wright K. and Gianturco C.: *Hepatic artery infusion and chemoembolization in the management of liver metastases*. Cardiovasc. Intervent. Radiol., 1990; 13:153-160.
291. Ward B. A.: *Prospective evaluation of hepatic imaging studies in the detection of colorectal metastases: correlation with surgical findings*. Surgery, 1989; 105:180-187.
292. Watson G.: Science. ¿Será sólo genética la terapéutica del futuro? Medical Mag., 1992; 3:86-91.
293. Weiden P. L.: *Do perioperative blood transfusions increase the risk of cancer recurrence?* Eur. J. Cancer, 1990; 26:987-989.
294. Weiss L. and Ward P. M.: *Metachronous and synchronous seeding of target organs in the mouse, after paracecal injection of colon-26 cancer cells: is it relevant to human metastatic colorectal carcinoma?*. Reg. Cancer Treat., 1991; 4:55-59.
295. Wesen C., Olson G., Roemeling R., Grage T. and Hhrushesky W. J. W.: *Circadian modified intra-arterial treatment of colorectal carcinoma metastatic to the liver allows higher dose intensity to be safely given*. Proc. ASCO, 1989; 8:105.
296. Wiley Jr. A. L.: *Combined hepatic artery 5-fluorouracil and irradiation of liver metastases. A randomized study*. Cancer, 1989; 64:1783-1789.
297. Williams N. and Daly J.: *Infusional versus systemic chemotherapy for liver metastases from colorectal cancer*. Surg. Clin. N. Amer., 1989; 69:401-410.
298. Winzelberg G., Grossman S., Rizk S., et al: *Indium-111 monoclonal antibody B72.3 scintigraphy in colorectal cancer*. Cancer, 1992; 69:1656-1663.
299. Wolf R. F., Goodnight J. E., Krag D. E. and Schneider P. D.: *Results of resection and proposed guidelines for patient selection in instances of noncolorectal hepatic metastases*. Surgery, 1991; 173:454-460.
300. Yeatman T., Kimura A., Copeland E. and Bland K.: *Rapid analysis of carcinoembryonic antigen levels in gallbladder bile*. Ann. Surg., 1991; 213:113-117.
301. Younes R., Rogatko A. and Brenman M.: *The influence of intraoperative hypotension and perioperative blood transfusion on disease-free survival in patients with complete resection of colorectal liver metastases*. Ann. Surg., 1991; 214:107-113.
302. Zetter B. R.: *The cellular basis of site-specific tumor metastasis*. N. Engl. J. Med., 1990; 322:605-612.

INDICE DE LOS CONGRESOS ARGENTINOS DE CIRUGIA

TEMAS

A

Tema	Relator	Congreso
<i>Abdomen agudo en el anciano</i>	Humberto Faraoni	LII-1981
<i>Absceso subfrénico</i>	Oscar J. Camés	XIII-1941
<i>Acción hormonal sobre el desarrollo de la glándula mamaria y la lactancia</i>	E. B. del Castillo	XXV-1954
<i>Adelantos en el diagnóstico y tratamiento de la pato logía biliopancreática</i>	Juan J. Fontana	LX-1989
<i>Biliar benigna</i>	Alejandro S. Oría	LX-1989
<i>Pancreática benigna</i>	Julio A. Diez	LX-1989
<i>Biliopancreática maligna</i>	José Nallar	LX-1989
<i>Adelantos en el diagnóstico y tratamiento de la pato logía del esófago</i>	José Nallar	LX-1989
<i>Adelantos en el diagnóstico y en el tratamiento quirúrgico del cáncer del recto y del ano</i>	Mario Benati	LXII-1991
<i>Afecciones valvulares del corazón. Tratamiento quirúrgico</i>	F. E. Tricerni	XXV-1954
<i>Alimentación enteral y parenteral en cirugía</i>	José M. Basaluzzo	LIV-1983
<i>Amputaciones</i>	Juan A. De Paula	
	Enos P. Comolli	XXXIII-1962
	Francisco Nocito	
	Henry H. Kessler *	
<i>Análisis e importancia del costo beneficio en cirugía</i> ...	Frutos E. Ortiz	LXI-1990
<i>Anestesia endovenosa</i>	José C. Delorme	XIX-1948
<i>Anestesia peridural</i>	Alberto Gutiérrez	X-1938
<i>Aorta abdominal, Cirugía de la</i>	Hugo R. Mercado	XL-1970
<i>Aorta torácica, Cirugía de la</i>	Mario M. J. Brea	XL-1970
<i>Apendicitis. Complicaciones posoperatorias</i>	Pedro Chutro	II-1930
<i>Arteriopatías obstructivas crónicas de los miembros. Tratamiento</i>	Horacio A. Ferrando	XXXIV-1963
<i>Arteriopatías periféricas no oclusivas. Tratamiento</i>	Jorge Teme	XXXIV-1963
	Eduardo C. Palma *	
	E. Stanley Crawford *	
<i>Artropatías crónicas no tuberculosas de la cadera</i>	Julio Diez	XII-1940
<i>Artroplastias de cadera. Indicaciones, técnica y resultados</i>	L. Petracchi	XXIV-1953
<i>Atención inicial del traumatizado grave</i>	Fortunato Benaim	LXI-1990
	Jorge Neira	
<i>Avances en el tratamiento del "shock"</i>	Julio Baldi	LIII-1982
	Miguel A. Jorge	

* Por invitación.

B

<i>Balance hidroelectrolítico en cirugía</i>	J. Nomaksteinsky	XXIX-1958
<i>Bocio exoftálmico</i>	Alfonso Ruiz Guiñazú	
	J. Arce	I-1928
<i>Bronquiectasias en el adulto</i>	Manuel Balado	
<i>Bronquiectasias en el niño</i>	Lázaro Langer	XX-1949
	J. M. Pelliza	XX-1949

C

<i>Cáncer avanzado. Tratamiento quirúrgico</i>	Federico R. Pilheu	XL-1969
--	--------------------	---------

<i>Cáncer avanzado. Radiaciones</i>	Oriel Alva	XL-1969
<i>Cáncer avanzado. Drogas antineoplásicas</i>	Roberto A. Estévez	XL-1969
<i>Cáncer de esófago</i>	Juan Gil Mariño	XXXV-1964
	Julio C. Sánchez Pons	
<i>Cáncer de laringe</i>	C. Sylvestre Begnis	XXVI-1955
<i>Cáncer de laringe (Roentgenterapia)</i>	Luis M. Pons	XXVI-1955
	José Cataldo *	
	Jaime del Sel *	
	Pablo Haickel *	
<i>Cáncer de la mama. Estado actual del tratamiento</i>	A. Caviglia	II-1930
	J. C. Ahumada	
<i>Cáncer de mama</i>	E. P. Viacava	XXV-1954
<i>Cáncer de mama. Roentgenterapia</i>	Félix Laborgne *	XXV-1954
<i>Cáncer de la mama. Estado actual del tratamiento</i>	R. Varela Chilense	XXXVII-1966
<i>Cáncer del colon sigmoideo y del recto.</i> <i>Tratamiento quirúrgico</i>	Alberto E. Laurence	XXXVI-1965
<i>Cáncer del intestino grueso (colon derecho y colon transversal)</i>	Oscar Copello	III-1931
<i>Cáncer del intestino grueso con exclusión del recto</i>	A. Ceballos	III-1931
<i>Cáncer del pulmón. Diagnóstico precoz y resultados operatorios</i>	Mario E. Brea	XVIII-1947
<i>Cáncer gástrico. Diagnóstico y tratamiento</i>	José M. Mainetti	XXXVIII-1967
<i>Cáncer oral</i>	Héctor Jorge	XXXII-1961
<i>Cáncer rectal inoperable. Tratamiento</i>	Felipe Carranza	VIII-1936
<i>Cirugía abdominal en el paciente crítico</i>	Egon A. Mettler	LVIII-1987
<i>Cirugía colorrectal de urgencia</i>	Juan C. Milanese	LVI-1985
<i>Cirugía hepatobiliar. Cuidados pre y posoperatorios</i>	C. Velasco Suárez	XVI-1944
<i>Colecistitis litiasica y alitiasica. Elección del tratamiento</i>	R. E. Donovan	XII-1940
<i>Colitis ulcerosa crónica. Tratamiento</i>	A. G. Russo	XXX-1959
<i>Colitis ulcerosa inespecifica</i>	Norberto Quirno	XXX-1959
	Seymour J. Gray *	
<i>Compresiones medulares no traumáticas</i>	R. J. Babini	XIV-1942
<i>Condiciones que debe reunir una institución donde se practique cirugía</i>	Juan V. Gurruchaga	XLVII-1976
<i>Coxa vara del adolescente</i>	Domingo Múscolo	XXI-1950
<i>Cirugía abdominal en paciente crítico</i>	Egon Mettler	LVIII-1987
<i>Cirugía ambulatoria</i>	Pedro A. Ferraina	LXII-1991

* Por invitación.

D

<i>Diabetes en cirugía</i>	R. Rodríguez Villegas	V-1933
<i>Diverticulosis colosigmoidea y complicaciones.</i> <i>Tratamiento</i>	A. N. Canónico	XXIII-1952

E

<i>Educación médica continuada y recertificación</i>	Luis V. Gutiérrez	LVII-1986
<i>Empiema del adulto</i>	V. Armand Ugón	VII-1935
<i>Empiema en el niño</i>	M. Ruiz Moreno	VII-1935
<i>Endarteritis obliterante de los miembros</i>	Pedro O. Bolo	VI-1934
<i>Endocrinopatías quirúrgicas</i>	J. Reforzo Membrives	XLVIII-1977
	J. Yoel	
	T. J. Oñate	
	E. P. Bagnati	
	E. M. Quesada	
<i>Enfermedad tromboembólica venosa (cirugía)</i>	Rubén Siano Quirós	XLII-1971
<i>Enfermedades precancerosas del tubo digestivo</i>	Manuel R. Baro	LV-1984
<i>Enseñanza de la cirugía en el pregrado</i>	Jorge L. Berra	XLIII-1972

<i>Enseñanza de la cirugía en el graduado. Su educación continua</i>	Oscar L. Aguilar	XLIII-1972
<i>Enseñanza de la cirugía para graduados.</i>		
<i>Residencias</i>	José Spátola	XLIII-1972
<i>Enterro y colopatías vasculares</i>	Arturo Heidenreich	L-1979
<i>Escoliosis</i>	L. A. González	XXVIII-1957
	Ignacio Ponseti *	
<i>Esplenopatías quirúrgicas (con exclusión de lesiones traumáticas y quistes hidatídicos)</i>	Alejandro J. Pavlovsky	XXI-1950
	Alfredo Pavlovsky	
<i>Estenosis mitral. Fisiopatogenia y clínica, desde el punto de vista clínico-quirúrgico</i>	A. C. Taquini	XXV-1954
<i>Estenosis aórtica y mitral. Tratamiento quirúrgico</i>	Robert P. Globber	XXV-1954
<i>Evolución del riesgo quirúrgico</i>	Daniel A. Allende	L-1979
	Domingo S. Babini	
<i>Eventración posoperatoria. Tratamiento</i>	Vicente Gutiérrez	XII-1940

* Por invitación.

F

<i>Fallas orgánicas múltiples por patología quirúrgica</i>	Eduardo Bumaschny	LXIII-1992
<i>Fístulas digestivas externas abdominales</i>	J. B. Carpanelli	XLVI-1975
<i>Flebotrombosis y tromboflebitis</i>	W. Suiffet	XX-1949
	J. Alfredo Ferreira	
<i>Fractura de codo en el niño</i>	Rezende Puech	V-1933
<i>Fractura de la diáfisis femoral en el adulto. Tratamiento</i>	E. Finochietto	IV-1932
	R. Finochietto	
<i>Fractura de la diáfisis femoral en el niño</i>	M. Gamboa	IV-1932
<i>Fractura del antebrazo en el adulto</i>	A. F. Landívar	III-1931
<i>Fractura del antebrazo en los niños. Tratamiento</i>	M. Ruiz Moreno	III-1931
<i>Fractura de la pierna. Tratamiento</i>	E. H. Lagomarsino	XV-1943
	Antonio Caio de Amaral	
	Alberto Croquevielle	
	Conrado J. Rolando	
<i>Fractura del cuello del fémur</i>	Lelio Zeno	VI-1934
<i>Fracturas articulares. Tratamiento operatorio</i>	José M. Jorge	I-1928
<i>Fracturas de la garganta del pie y su tratamiento inmediato</i>		
<i>Fracturas de codo en el adulto. Tratamiento</i>	E. Cornejo Saravia	XI-1939
<i>Fracturas diafisarias. Tratamiento operatorio</i>	N. Tagliavacche	V-1933
<i>Fracturas expuestas. Tratamiento</i>	Artemio Zeno	I-1928
	Carlos E. Ottolenghi	XVII-1945

H

<i>Hemorragias digestivas altas graves</i>	Vicente P. Gutiérrez	XLIV-1973
<i>Hemorragia digestiva grave por hipertensión portal</i>	César A. de la Vega	XLIV-1973
<i>Hemorragias masivas gastroduodenales. Tratamiento</i>	Iván Goñi Moreno	XXII-1951
<i>Hepatectomías</i>	Juan A. Viaggio	LIV-1983
	Jorge R. Defelitto	
	J.J. Boretti	XXIX-1958
<i>Hernias diafragmáticas</i>	A.J.F. Cesanelli	
	Manuel A. Casal	LI-1980
	Juan J. Naveiro	
<i>Hernias recidivadas inguinales y crurales</i>	Carlos I. Allende	XIII-1941
<i>Hernias umbilicales recidivadas</i>	H. Taubenschlang	XIII-1941
<i>Hipertensión arterial. Fundamentos fisiopatológicos</i>	E. Braun Menéndez	XIX-1948
<i>Hipertensión arterial. Tratamiento quirúrgico</i>	Aníbal Introzzi	XIX-1948
<i>Hipertiroidismo. Tratamiento y resultados</i>	José A. Caeiro	XV-1943
	José Gutiérrez	
	Sebastián Hermeto	
	Alberto Covarrubias	
	Carlos Piquérez	

<i>Hipertiroidismo. Tratamiento</i>	H Perinetti	XXXIX-1968
<i>Hipertiroidismo. Tratamiento por radiyodo</i>	Manuel Giner	XXXIX-1968
<i>Hombro paralítico (excluidas parálisis obstétricas)</i>	A. Didier	XXIX-1958
	O. Malvarez	

I

<i>Ileus posoperatorio</i>	D. del Valle	V-1933
<i>Infecciones de la mano. Tratamiento</i>	Alberto Baraldi	IV-1932
	Bartolomé Calcagno	
<i>Invaginación intestinal en el niño. Diagnóstico y tratamiento</i>	Alberto Lagos García	XVIII-1947
<i>Infección quirúrgica</i>	Wolfgang Lange	XXXII-1961
	Marcelo J. Frigerio	
	Estéban M. Paéz	
	Ignacio Piroski	

L

<i>Lesiones accidentales operatorias de las vías biliares y de los elementos del pedículo hepático</i>	Alfredo Negri	XXI-1950
<i>Lesiones quirúrgicas de las vías biliares</i>	Arturo E. Wilks	XLIX-1978
	Ricardo A. Berri	
<i>Litiasis biliar. Complicaciones biliares posoperatorias alejadas</i>	A. Althabe	IV-1932
<i>Litiasis biliar. Complicaciones posoperatorias en las operaciones sobre las vías biliares</i>	E. Romagosa	IV-1932
	J. M. Allende	
<i>Litiasis de la vía biliar principal</i>	Santiago G. Perera	LII-1981
	Fernando Magnanini	
	Rodolfo Mazzariello	
<i>Litiasis del colédoco. Tratamiento</i>	E. Blanco Acevedo	XI-1939
	P. L. Mirizzi	
<i>Litiasis reno-ureteral</i>	B. Maraini	VIII-1936
<i>Lumbociáticas rebeldes</i>	G. H. Dickman	XX-1949
<i>Luxación congénita de la cadera. 1ª infancia</i>	Agustín A. Salvati	XIX-1948
<i>Luxación congénita de la cadera. 2ª infancia, adolescencia y adultos</i>	José A. Rivarola	XIX-1948
	José A. Piqué *	

M

<i>Mal de Pott en el niño. Estado actual del tratamiento quirúrgico</i>	A. Rodríguez Egaña	II-1930
<i>Mal de Pott en el adulto. Estado actual del tratamiento quirúrgico</i>	R. E. Pasman	II-1930
<i>Mama. Recientes avances en el diagnóstico y tratamiento de cáncer de la</i>	Edgardo T. L. Bernardello	LV-1984
<i>Mano. Cirugía reparadora de las secuelas de algunas lesiones de tendones y nervios</i>	Eduardo Zancoli	XL1-1970
<i>Megacósfago. Tratamiento quirúrgico</i>	R. C. Ferrari	XXIII-1952
	P. de Mattos Barretto	
<i>Mioma uterino. Tratamiento</i>	A. J. Bengolea	III-1931
<i>Mioma uterino. Complicaciones</i>	S. Marino	III-1931
<i>Megacolon en el adulto</i>	E. J. Chambouleyron	XXXVII-1966
<i>Megacolon en el niño</i>	Horacio Aja Espil	XXXVII-1966

O

<i>Oclusión intestinal aguda. Tratamiento</i>	Domingo Prat	V-1933
<i>Osteomielitis aguda y crónica en el niño. Tratamiento</i>	Guillermo Allende	VII-1935

<i>Osteomielitis aguda y crónica en el adulto. Tratamiento.</i>	P. Jáuregui	VII-1935
<i>Obstrucción intestinal aguda</i>	Julio V. Uriburu	XXXI-1960
<i>Obstrucción intestinal en el niño</i>	José E. Rivarola *	XXXI-1960
<i>Organización y funcionamiento de un Departamento de Cirugía</i>	Eduardo R. Trigo	XLV-1974

P

<i>Pancreatitis aguda. Etiopatogenia y fisiopatología</i>	C. A. Sosa Gallardo	XLVI-1975
<i>Pancreatitis aguda. Consideraciones clínicas y terapéuticas</i>	O. F. Longo	XLVI-1975
<i>Pancreatitis aguda. Etiología. Patogenia</i>	W. Tejerina Fotheringham	XIV-1942
<i>Pancreatitis aguda. Diagnóstico y tratamiento</i>	A. J. Pavlovsky	XIV-1942
<i>Pancreatitis crónica</i>	Clemente J. Morel	XXXIII-1962
<i>Parálisis infantil. Secuelas en miembros inferiores</i>	Rodolfo A. Rivarola	I-1928
<i>Parálisis obstétrica</i>	O. Malvarez	XXIX-1958
<i>Patología anorrectal quirúrgica no maligna en el adulto</i>	Roberto A. Gárriz	XL-1969
<i>Patología anorrectal quirúrgica no maligna en el niño</i>	Sebastián A. Rosasco Palau	XL-1969
<i>Peritonitis</i>	Narciso Hernández	XLVIII-1977
<i>Peritonitis</i>	Luis Gramática	LIX-1988
<i>Pie plano (en el niño)</i>	Víctor Ruiz Moreno	XXVI-1955
<i>Pie plano (en el adulto)</i>	José Manuel del Sel	XXVI-1955
<i>Pie varo equino congénito. Tratamiento</i>	M. R. Llambías	XXVII-1956
<i>Precáncer del recto y tratamiento quirúrgico del cáncer de recto</i>	G. Zorraquín	VIII-1936
<i>Prolapso genital en la mujer. Tratamiento</i>	E. Nicholson	XVI-1944

* Por invitación.

Q

<i>Qnemaduras. Secuelas</i>	Lelio Zeno	XVII-1945
<i>Qnemaduras. Tratamiento</i>	José M. Delrío	XVII-1945
<i>Quimioterapia en cirugía</i>	A. A. Covaro	XV-1943
<i>Quiste hidatídico del hígado y sus complicaciones. Tratamiento</i>	J. C. Casiraghi	XXX-1959
	J. E. Cendan Alfonso *	
<i>Quistes hidatídicos del pulmón. Tratamiento</i>	O. Ivanisovich	X-1938

R

<i>Raquianestesia</i>	A. V. Sacco	X-1938
	L. Vargas Salcede	
<i>Recientes avances en el diagnóstico y tratamiento del cáncer de la mama</i>	Edgardo T. L. Bernardello	LV-1984
<i>Reintervenciones de urgencia en cirugía abdominal</i>	Francisco Loyúdice	XXXV-1964
<i>Complicaciones mecánicas</i>	Jorge Sánchez Zimny	XXXV-1964
<i>Complicaciones inflamatorias</i>	Juan A. Sugasti	XXXV-1964
<i>Complicaciones hemorrágicas</i>		
<i>Resecciones oncológicas. Magnitud de las</i>		
<i>Introducción</i>	Manuel Riveros	XLV-1974
<i>Cabeza y cuello</i>	Víctor E. Argonz	XLV-1974
<i>Tórax</i>	Eduardo Schiepati	XLV-1974
<i>Tubo digestivo abdominal</i>	Jorge A. Ferreira	XLV-1974
<i>Ginecología</i>	Leoncio A. Arrighi	XLV-1974
<i>Mama</i>	Enrique N. Centeno	XLV-1974
<i>Sarcomas de las partes blandas del tronco y extremidades en el adulto</i>	José J. Terz y H. Pablo Curutchet	XLV-1971
<i>Responsabilidad ética y jurídica del cirujano y de las instituciones</i>	Florentino A. Sanguinetti	LIX-1988
	Alfredo Martínez Marull	

S

<i>Secuelas de fracturas de la epífisis femoral superior. Tratamiento</i>	José A. Piqué	XXXII-1961
<i>Secuelas de la cirugía gastroduodenal</i>	Jorge H. Deschamps	LIII-1962
	Aldo O. F. de Paula	
<i>Seguridad en el quirófano</i>	Juan C. Cafasso	LXIII-1992
<i>Sepsis y cirugía</i>	Enrique J. Libonatti	XLIX-1978
	Enrique M. Beveraggi	
	Roberto Padrón	
<i>Sendoartrosis. Tratamiento</i>	Oscar R. Maróttioli	XVIII-1947
<i>"Shock" quirúrgico</i>	Jorge Manrique	XXXIII-1962
	Enrique Acevedo Davenport *	
	Roberto Padrón	
<i>SIDA y cirugía</i>	Dardo M. Chiesa	LXIV-1993
<i>Síndrome cervicobraquial</i>	G. F. Cottini	XXVIII-1957
	J. C. Christensen	
	Miguel A. Figueroa	XXXVI-1965
<i>Síndrome poscolecistectomía</i>		
<i>Suficiencia hepática en la cirugía de las vías biliares e hígado</i>	O. F. Mazzini	IX-1937
<i>Sulfamidoterapia. Conceptos biológicos</i>	Carlos A. Correas	IX-1937
<i>Supuraciones no tuberculosas del pulmón</i>	H. García Lagos	VI-1934
<i>Supuraciones pulmonares no tuberculosas. Tratamiento quirúrgico</i>	A. Ceballos	VI-1934

* Por invitación.

T

<i>Terapia intensiva. Organización y funcionamiento</i>	Gerardo A. Lorenzino	XLIV-1973
<i>Tórax agudo quirúrgico no traumático</i>	Carlos E. Rubianes	
<i>Tórax agudo quirúrgico no traumático. Fisiopatología</i>	Oscar A. Vaccarezza	XXXVIII-1967
<i>Tórax agudo traumático</i>	Aquiles J. Roncoroni	XXXVIII-1967
	Miguel A. Gómez	LIII-1982
	Edgardo E. Rhodius	
<i>Tratamiento multidisciplinario del dolor. Indicaciones y resultados</i>	Oreste L. Ceraso	LVIII-1987
<i>Tratamiento de las metástasis hepáticas</i>	Eduardo de Santibañes	LXIV-1993
<i>Tratamiento quirúrgico de las esofagopatías benignas</i>	Juan C. Olaciregui	XLIII-1972
<i>Tratamiento quirúrgico paliativo del cáncer del tubo digestivo abdominal</i>	Osvaldo H. Mammoni	LVII-1986
<i>Traumatismos craneanos y sus secuelas. Tratamiento</i>	M. Balado	VII-1935
	J. Arce	
	Osvaldo Loudet	
<i>Traumatismos del abdomen</i>	Antonio Couceiro	XLVII-1976
	Ernesto Katz	
	J. E. Valls	XXIII-1952
<i>Traumatismos de la mano. Tratamiento</i>	I. Gebauer W.	XXIII-1952
<i>Traumatismos de las manos y de los dedos. Secuelas</i>	Guy Pulvertaft *	
<i>Traumatismos de meniscos, ligamentos cruzados y laterales de la rodilla</i>	José Valls	XIII-1941
<i>Traumatismo en la columna vertebral</i>	Marcelo Fitte	IX-1937
<i>Traumatismo en la columna vertebral. Lesiones medulocerebrales</i>	A. F. Camañer	IX-1937
<i>Traumatismos del carpo. Tratamiento</i>	J. A. Sgroso	XVI-1944
<i>Traumatismos del hombro. Secuelas</i>	Rodolfo Ferré	XXII-1951
	Jorge Briones	
	Ricardo Caritat	

Traumatismos del riñón	Enrique Castaño A. Trabucco	XVII-1945
Traumatismos graves combinados en los accidentes de carretera	Héctor Dal Lago	XXXI-1960
Traumatismos graves combinados en los accidentes de carretera. Lesiones torácicas y abdominales	Raúl Velasco	XXXI-1960
Traumatismos graves combinados en los accidentes de carretera. Quemaduras	Fortunato Benaim	XXXI-1960
Traumatismos graves combinados en los accidentes de carretera. Sistema nervioso	Salvador Viale	XXXI-1960
Traumatismos torácicos	O. Vaccarezza	XIV-1942
Tuberculosis genital. Fisioterapia	J. L. Molinari *	VIII-1936
Tuberculosis genital en la mujer. Tratamiento	B. Galíndez	VIII-1936
Tuberculosis genital en el hombre. Tratamiento	L. A. Surraco	VIII-1936
Tuberculosis osteoarticular en el adulto	Guillermo Allende	XXV-1954
Tuberculosis osteoarticular en el niño	I. Castillo Odena	XXV-1954
Tuberculosis pulmonar. Tratamiento quirúrgico	A. N. Bracco	XXVII-1956
	A. A. Santas	
Tumores de parótida	K. Herrero Ducloux	XXVII-1956
Tumores del intestino delgado y del mesenterio	S. Gorostiaque	XXVIII-1957
Tumores del intestino delgado y del mesenterio. Anatomía patológica	Andrés Bianchi	XXVIII-1957
Tumores del intestino delgado y del mesenterio. Radiología	Jorge Lavisce	XXVIII-1957
Tumores del mediastino	José L. Martínez	XXXI-1960
	Luis D. Podestá	
Tumores del páncreas	J. Moroni	XXXIX-1968
Tumores endocrinos del aparato digestivo	Enrique A. Sívori	LVI-1985
Tumores malignos de los huesos. Anatomía patológica	F. Schajowicz	XXX-1959
Tumores malignos de los huesos. Cirugía	F. Oleaga Alarcón	XXX-1959
Tumores malignos de los huesos. Radioterapia	A. Lemos Ibáñez	XXX-1959
Tumores malignos de tiroides	F. J. Manfredi	XXIV-1953
	Warren H. Cole *	
Tumores malignos primitivos de los huesos. Clasificación y diagnóstico anatómopatológico	Dr. Brachetto Brian	X-1938
Tumores malignos primitivos de los huesos. Diagnóstico	Oscar Copello	X-1938
Tumores malignos primitivos de los huesos. Diagnóstico radiológico	José Guardado	X-1938
Tumores retroperitoneales con exclusión de los renales	J. Michans	XXIV-1953

* Por invitación.

U

Úlcera de duodeno. Tratamiento	Benedicto Montenegro	IX-1937
Úlcera gástrica. Tratamiento	Oscar Gómez	
Úlcera gástrica. Estado actual del tratamiento quirúrgico	Roberto Solé	II-1930
Úlcera gastroduodenal. Estado actual del tratamiento médico	Adolfo M. Rey	XXXIV-1963
Úlcera péptica posoperatoria	M. M. Ramos Mejía	XXXIV-1963
	Eliseo Otaiza Molina *	
	F. E. Christmann	XXII-1951
	Enrico Branco Ribeiro	
	Manuel Martínez M.	
	N. Foster Montgomery	
	Juan Carlos de Chiara	

V

<i>Vagotonía en el tratamiento de la úlcera duodenal...</i>	Horacio Achával Ayerza	XLII-1971
<i>Várices del miembro inferior. Tratamiento.....</i>	Eduardo L. Vila	XI-1939
<i>Várices de los miembros inferiores. Complejo cutáneo.....</i>	J. J. Puente	XI-1939
<i>Vías de abordaje al abdomen superior.....</i>	Diego E. Zavaleta	XXVI-1955

* Por invitación.

RELATORES

A

Acevedo Davenport * Enrique. - "Shock" quirúrgico.....	XXXIII-1962
Achával Ayerza H. - Vagotomía en el tratamiento de la úlcera duodenal.....	XLII-1971
Aguilar O. L. - Enseñanza de la cirugía en el graduado. Su educación continua.....	XLIII-1972
Alumada J. C. - Cáncer de mama.....	II-1930
Aja Espil H. - Megacolon en el niño.....	XXVII-1966
Alva Oriol - Cáncer avanzado. Radiaciones.....	XL-1969
Althabe A. - Litiasis biliar. Complicaciones posoperatorias alejadas.....	V-1932
Allende C.I. - Hernias recidivadas, inguinales y crurales.....	XIII-1941
Allende D.A. - Evaluación del riesgo quirúrgico. Parte general.....	L-1979
Allende G. - Osteomielitis aguda y crónica.....	VII-1935
Allende G. - Tuberculosis osteoarticular en el niño.....	XXV-1954
Allende J.M. - Litiasis biliar. Complicaciones posoperatorias.....	IV-1932
Amaral A.C. de - Fractura de la pierna. Tratamiento.....	XV-1943
Arce J. - Bocio exoftálmico.....	I-1928
Arce J. - Traumatismos craneales y sus secuelas. Tratamiento.....	VII-1935
Argonz V.E. - Magnitud de las resecciones oncológicas. Cabeza y cuello.....	XLV-1974
Armando Ugon V. - Enfiema del adulto.....	XLV-1974
Arrighi L. A. - Magnitud de las resecciones oncológicas. Ginecología.....	XLV-1974

B

Babini D.S. - Evaluación del riesgo quirúrgico. Cirugía torácica.....	L-1979
Babini R.J. - Compresiones medulares no traumáticas.....	XIV-1942
Bagnati E.P. - Endocrinopatías quirúrgicas.....	XLVIII-1977
Balado M. - Bocio exoftálmico.....	I-1928
Balado M. - Traumatismos craneales y sus secuelas. Tratamiento.....	VII-1935
Baldi J. - Avances en el tratamiento del "shock".....	LIII-1982
Baraldi A. - Infecciones de la mano.....	IV-1932
Baro M.R. - Enfermedades precancerosas del tubo digestivo.....	LV-1984
Basaliccio J.M. - Alimentación enteral y parenteral en cirugía.....	LIV-1983
Benaim F. - Atención inicial del traumatizado grave.....	LXI-1990
Benaim F. - Traumatismos graves combinados en los accidentes de carretera. Quemaduras.....	XXXI-1960
Benati M. - Adelantos en el diagnóstico y en el tratamiento quirúrgico del cáncer del recto y del ano.....	LXII-1991
Bengolea A.J. - Mioma uterino.....	III-1931
Bengúde Oscar - Hemorragias masivas gastroduodenales. Tratamiento.....	XXII-1951
Bernardello E.T.L. - Recientes avances en el diagnóstico y tratamiento del cáncer de la mama.....	LV-1984
Berra J.L. - Enseñanza de la cirugía en el pregrado.....	XLIII-1972
Berri R.A. - Lesiones quirúrgicas de las vías biliares.....	XLIX-1978
Beveraggi E.M. - Sepsis y cirugía. Aspectos clínico-quirúrgicos.....	XLIX-1978
Bianchi Andrés - Tumores del intestino delgado y del mesenterio. Ana- tomía patológica.....	XXVIII-1957
Blanco Acevedo E. - Litiasis del colédoco.....	XI-1939
Bolo P.O. - Endoarteritis obliterante de los miembros.....	VI-1934
Boretti J.J. - Hernias diafragmáticas.....	XXIX-1958
Bracco A.N. - Tratamiento quirúrgico de la tuberculosis pulmonar.....	XXVII-1956
Brachetto Brian D. - Tumores malignos primitivos de los huesos. Clasificación y diagnóstico anatomopatológico.....	XIX-1938
Branco Ribeiro Enrico - Úlcera péptica posoperatoria.....	XXII-1951
Braun Menéndez E. - Hipertensión arterial. Fundamentos fisiopatológicos.....	XIX-1948
Brea Mario M. - Cáncer del pulmón. Diagnóstico precoz y resultados operatorios.....	XVIII-1947
Brea Mario M. - Aorta torácica, cirugía de la.....	XLI-1970

Briones J. - Traumatismos del hombro. Secuelas.....	XXII-1951
Bumashny E. - Fallas orgánicas múltiples por patología quirúrgica	LXIII- 1992

* Por invitación.

C

Caeiro J.A. - Hipertiroidismo	XV-1943
Cafasso J. C. - Seguridad en el quirófano	LXIII- 1992
Calcagno B. - Infecciones de la mano	IV-1932
Camañer A. - Traumatismos de columna vertebral. Lesiones meduloneurales.....	IX-1937
Canes O. - Absceso subfrénico	XIII-1941
Canónico A.N. - Diverticulosis colosigmoidea y complicaciones. Tratamiento.....	XXIII-1952
Caritat R. - Traumatismo del hombro. Secuelas	XXIII-1951
Carpanelli J.B. - Fístulas digestivas externas abdominales.....	XLVI-1975
Carranza F. - Cáncer del recto inoperable	VIII-1936
Casal M.A. - Hernias hiales	LI-1980
Casiraghi J.C. - Quiste hidatídico del hígado y sus complicaciones.	
Tratamiento.....	XXX-1959
Castaño E. - Traumatismos del riñón.....	XVII-1945
Castillo Odena I. - Tuberculosis osteoarticular en el niño	XXV-1954
Cataldo J. * - Cáncer de laringe (Roentgenterapia).....	XXVI-1955
Caviglia A. - Cáncer de la mama	II-1930
Ceballos A. - Cáncer de intestino grueso (recto excluido)	III-1931
Ceballos A. - Supuraciones pulmonares no tuberculosas	VI-1934
Centeno E.N. - Magnitud de las resecciones oncológicas. Mama	XLV-1974
Cendan Alfonso J.E. * - Quiste hidatídico del hígado y sus complicaciones.	
Tratamiento.....	XXX-1959
Ceraso O.L. - Tratamiento multidisciplinario del dolor. Indicaciones y resultados.....	LVIII-1987
Cesanelli A.J. - Hernias diafragmáticas	XXIX-1958
Comolli E.P. - Amputaciones	XXXIII-1962
Copello O. - Cáncer de colon derecho y transversal	III-1931
Copello O. - Tumores malignos primitivos de los huesos. Diagnóstico clínico	X-1938
Cornejo Saravia E. - Fracturas de la garganta del pie	XI-1939
Correas C.A. - Sulfamidoterapia. Concepto biológico.....	XV-1937
Cottini G.F. - Síndrome cervicobraquial	XXVIII-1957
Couceiro A. - Traumatismo del abdomen	XLVII-1976
Covaro A.A. - Quimioterapia en cirugía.....	XV-1943
Covarrubias A. - Hipertiroidismo. Tratamiento.....	XV-1943
Croqueriell A. - Fractura de la pierna	XV-1943
Critchett H.P. - Magnitud de las resecciones oncológicas. Sarcomas de las partes blandas del tronco y extremidades en el adulto	XLV-1974

CH

Chambouleyron E.J. - Megacolon en el adulto.....	XXXVII-1966
Chiara Juan C. de - Úlcera péptica posoperatoria.....	XXII-1951
Chiesa D.M. - SIDA y cirugía.....	LXIV-1993
Christensen J.C. - Síndrome cervicobraquial.....	XXVIII-1957
Christmann F.E. - Úlcera péptica posoperatoria. Tratamiento.....	XXII-1951
Chutro P. - Apendicitis. Complicaciones posoperatorias	II-1930

D

Dal Lago H. - Traumatismos graves combinados en los accidentes de carretera.....	XXXI-1960
De La Vega C.A. - Hemorragia digestiva grave por hipertensión portal	XLIV-1973
Defelitto J.R. - Hepatectomías.....	LIV-1983

Del Castillo E.B. - Acción hormonal sobre el desarrollo de la glándula mamaria y la lactancia	XXV-1954
Delorme J.C. - Anestesia endovenosa	XIX-1948
Delrio J.M.A. - Quemaduras. Tratamiento	XVII-1945
Del Sel J. - Cáncer de laringe (Roentgenterapia)	XXVI-1955
Del sel J. M. - Pie plano en (el adulto)	XXVI-1955
Del Valle D. - Ileos posoperatorio	V-1933
De Paula A.O.F. - Secuelas de la cirugía gastroduodenal	LIII-1982
De Paula J.A. - Alimentación enteral y parenteral en cirugía	LIV-1983
de Santibañes E. - Tratamiento de las metástasis hepáticas	LXIV-1993
Deschamps J.H. - Secuelas de la cirugía gastroduodenal	LIII-1982
Dickman G.H. - Lumbociáticas rebeldes	XX-1949
Didier A. - Hombro paralítico (excluidas parálisis obstétricas)	XXIX-1958
Diez J. - Artropatías crónicas no tuberculosis de la cadera	XII-1940
Diez J.A. - Adelantos en el diagnóstico y tratamiento de la patología biliopancreática maligna	LX-1989
Donovan R. - Colecistitis: litiasica y alitiasica	XII-1940

*
Por invitación

E

Estévez R.A. - Cáncer avanzado. Drogas antineoplásicas	XL-1969
--	---------

F

Faraoni H. - Abdomen agudo en el anciano	LII-1981
Ferraina P.A. - Cirugía ambulatoria	LXII-1991
Ferrando H.A. - Arteriopatías obstructivas crónicas de los miembros. Tratamiento	XXXIV-1963
Ferré R.L. - Traumatismos del hombro. Secuelas	XXII-1951
Ferreira J.A. - Flebotrombosis y tromboflebitis	XX-1949
Ferreira J.A. - Magnitud de las resecciones oncológicas. Tubo digestivo abdominal	XLV-1974
Figuerola M.A. - Síndrome poscolecistectomía	XXXVI-1965
Finochietto E. - Fractura de diáfisis femoral (adultos)	IV-1932
Finochietto R. - Fractura de diáfisis femoral (adultos)	IV-1932
Fitte M. - Traumatismos de columna vertebral	IX-1937
Fontana J.J. - Adelantos en el diagnóstico y tratamiento de la patología biopancreática. Biliar benigna	LX-1989
Foster Montgomery W. - Úlcera péptica posoperatoria	XXII-1952
Frigerio M.J. - Infección quirúrgica	XXXII-1961

G

Galíndez B. - Tuberculosis genital de la mujer	VIII-1936
Gamboa M. - Fractura de diáfisis femoral en el niño	IV-1932
García Lagos H. - Supuraciones no tuberculosas del pulmón	VI-1934
Garriz R.A. - Patología anorrectal quirúrgica no maligna en el adulto	XL-1969
Gebauer W.T. - Traumatismos de la mano y de los dedos. Secuelas	XXIII-1952
Gil Mariño J. - Cáncer de esófago	XXXV-1964
Giner M. - Hipertiroidismo. Tratamiento por radiyodo	XXXIX-1968
Gómez M.A. - Tórax agudo traumático	LIII-1982
Gómez O. - Úlcera de duodeno. Tratamiento	IX-1937
González L.A. - Escoliosis	XXVIII-1957
Goni Moreno I. - Hemorragias masivas gastroduodenales. Tratamiento	XXII-1951
Gorostiague S. - Tumores del intestino delgado y mesenterio	XXVIII-1957

Gramática L. - Peritonitis	LIX-1988
Gray Seymour J. * - Colitis ulcerosa	XXX-1959
Guardado J. - Tumores malignos primitivos de los huesos. Radioterapia	X-1938
Gurruchaga J.V. - Condiciones que debe reunir una institución donde se practica cirugía	XLVII-1976
Gutiérrez A. - Anestesia peridural	X-1938
Gutiérrez J. - Hipertiroidismo. Radioterapia	XV-1943
Gutiérrez L.V. - Educación médica continuada y recertificación	LVII-1986
Gutiérrez V. - Eventración posoperatoria. Tratamiento	XII-1940
Gutiérrez V.P. - Hemorragias digestivas altas graves	XLIV-1973

H

Haickel P. * - Cáncer de laringe (Roentgenterapia)	XXVI-1955
Heidenreich A. - Enteró y colopatías vasculares	L-1979
Hermeto S. - Hipertiroidismo. Tratamiento	XV-1943
Hernández N. - Peritonitis	XLVIII-1977
Herrero Ducloux K. - Tumores de parótida	XXVII-1956

* Por invitación.

I

Intozzi A.S. - Hipertensión arterial. Tratamiento quirúrgico	XIX-1948
Ivanisovich O. - Quistes hidatídicos de pulmón. Tratamiento	X-1938

J

Jáuregui P. - Osteomielitis aguda y crónica en el adulto. Tratamiento	VII-1935
Jorge H. - Cáncer oral	XXXII-1961
Jorge J.M. - Fracturas articulares. Tratamiento operatorio	I-1928
Jorge M.A. - Avances en el tratamiento del "shock"	LIII-1982

K

Katz E. - Traumatismos del abdomen	XLVII-1976
--	------------

L

Lagomarsino E.H. - Fractura de la pierna	XV-1943
Lagos García A. - Invaginación intestinal en el niño. Diagnóstico y tratamiento	XVIII-1947
Landívar A. - Fractura del antebrazo en el adulto	III-1931
Lange W.G. - Infección quirúrgica	XXXII-1961
Langer L. - Bronquiectasias en el adulto	XX-1949
Laurence A.E. - Cáncer del colon sigmoideo y del recto. Tratamiento quirúrgico	XXXVI-1965
Lavisse J. - Tumores del intestino delgado y del mesenterio. Radiología	XXVIII-1957
Lebourgne F. * - Cáncer de mama. Roentgenterapia	XXV-1954
Lemos Ibáñez A. - Tumores malignos de los huesos. Radioterapia	XXX-1959
Libonatti E.J. - Sepsis y cirugía. Bacteriología y parte general	XLIX-1978
Longo O.F. - Pancreatitis aguda	XLVI-1975
Lorenzino G.A. - Terapia intensiva. Organización y funcionamiento	XLIV-1973
Loudet O. - Traumatismos craneanos, secuelas psíquicas y problemas médico-legales	VII-1935
Loydice F. - Reintervenciones de urgencia en cirugía abdominal. Complicaciones mecánicas	XXXV-1964

LI

Llambías M.R. - Pie varo equino congénito	XXVII-1956
---	------------

M

Magnanini F. - Litiasis de la vía biliar principal.....	LII-1981
Mainetti J.M. - Cáncer gástrico. Diagnóstico y tratamiento.....	XXXVIII-1967
Malvarez O. - Parálisis obstétrica.....	XXIX-1958
Mammoni O.H. - Tratamiento quirúrgico paliativo del cáncer del tubo digestivo.....	LVII-1986
Manfredi F.J. - Tumores malignos de tiroides.....	XXIV-1953
Manrique J. - "Shock" quirúrgico.....	XXXIII-1962
Maraini B. - Litiasis reno-ureteral.....	VIII-1936
Marino S. - Mioma uterino. Complicaciones.....	III-1931
Marótti O.R. - Pseudoartrosis. Tratamiento.....	XVIII-1947
Martínez J.L. - Tumores del mediastino.....	XXXI-1960
Martínez Marull A. - Responsabilidad ética y jurídica del cirujano y de las instituciones.....	LIX-1988
Martínez M.M. - Úlcera péptica posoperatoria.....	XXII-1951
Maturana G. - Hemorragias masivas gastroduodenales. Tratamiento.....	XXII-1951
Matos Barreto P. de - Megaesófago. Tratamiento.....	XXIII-1952
Mazzariello R. - Litiasis de la vía biliar principal.....	LII-1981
Mazzini O. - Suficiencia hepática en la cirugía del hígado y vías biliares.....	IX-1937
Mercado Hugo R. - Aorta abdominal. Cirugía de la.....	XLI-1970
Mettler E. - Cirugía abdominal en el paciente crítico.....	LVIII-1987
Michaux J. - Tumores retroperitoneales, con exclusión de los renales.....	XXIV-1953
Milanese J.C. - Cirugía colorrectal de urgencia.....	LVI-1985
Mirizzi P.L. - Litiasis de colédoco. Tratamiento.....	XI-1939
Molinari J.L. * - Tuberculosis genital. Fisioterapia.....	VIII-1936
Montenegro B. - Úlcera de duodeno. Tratamiento.....	IX-1937
Morel C. - Pancreatitis crónica.....	XXXIII-1962
Moroni J. - Tumores del páncreas.....	XXXIX-1968
Múscolo D. - Coxa-vara del adolescente.....	XXI-1950

* Por invitación.

N

Nallar J. - Adelantos en el diagnóstico y tratamiento de la patología del esófago.....	LX-1989
Naveiro J.J. - Hernias hiliales.....	LI-1980
Negri A. - Lesiones accidentales operatorias de las vías biliares y de los elementos del pedículo hepático.....	XXI-1950
Neira J. - Atención inicial del traumatizado grave.....	LXI-1990
Nicholson E. - Prolapso genital de la mujer.....	XVI-1944
Nocito F.J. - Amputaciones.....	XXXIII-1962
Nomaksteinsky J. - Balance hidroelectrolítico en cirugía.....	XXIX-1958

O

Olaciregui J.C. - Tratamiento quirúrgico de las esofagopatías benignas.....	XLIII-1972
Oleaga Alarcón F. - Tumores malignos de los huesos.....	XXX-1959
Ortiz T.J. - Endocrinopatías quirúrgicas.....	XLVIII-1977
Oría A.S. - Adelantos en el diagnóstico y tratamiento de la patología biliopancreática. Pancreática benigna.....	LX-1989
Ortiz F.E. - Análisis e importancia del costo beneficio en cirugía.....	LXI-1990
Otaiza Molina E. * - Úlcera gastroduodenal. Estado actual del tratamiento.....	XXXIV-1963
Ottolenghi C.E. - Fracturas expuestas. Tratamiento.....	XVII-1945

P

Padrón R.A. - Sepsis y cirugía. Características en un área de cuidados intensivos.....	XLIX-1978
Páez E.M. - Infección quirúrgica.....	XXXII-1961

Palma E.C. * - Arteriopatías periféricas. Tratamiento.....	XXXIV-1963
Pasman R.E. - Mal de Pott. Tratamiento quirúrgico.....	II-1930
Pavlovsky A. - Pancreatitis aguda. Diagnóstico y tratamiento.....	XIV-1942
Pavlovsky A. - Esplenopatías quirúrgicas con exclusión de lesiones traumáticas y quistes hidatídicos.....	XXI-1950
Pavlovsky A.J. - Esplenopatías quirúrgicas con exclusión de lesiones traumáticas y quistes hidatídicos.....	XXI-1950
Pelliza J.M. - Bronquiectasias en el niño.....	XX-1949
Perera S.G. - Litiasis de la vía biliar principal.....	LII-1981
Perinetti H. - Hipertiroidismo. Tratamiento.....	XXXIX-1968
Petracchi L. - Artroplastias de cadera. Indicaciones técnicas y resultados.....	XXIV-1953
Pilheu F.R. - Cáncer avanzados. Tratamiento quirúrgico.....	XL-1969
Piqué J.A. * - Luxación congénita de la cadera.....	XIX-1948
Piqué J.A. - Secuelas de fracturas de la epífisis femoral superior. Tratamiento.....	XXXII-1961
Piquerez C. - Hipertiroidismo. Tratamiento.....	XV-1943
Pirofsky I. - Infección quirúrgica.....	XXVI-1955
Podestá D. - Tumores del mediastino.....	XXXI-1960
Pons L.M. - Cáncer de laringe (Roentgenerapia).....	XXVI-1955
Ponseti I. * - Escoliosis.....	XXXIII-1957
Prat D. - Oclusión intestinal aguda. Tratamiento.....	V-1933
Puente J.J. - Várices de los miembros inferiores. Complejo cutáneo.....	XI-1939
Pulvertaft G. * - Traumatismos de las manos y de los dedos. Secuelas.....	XXIII-1952

* Por invitación.

Q

Quesada E.M. - Endocrinopatías quirúrgicas.....	XLVIII-1977
Quirno N. * - Colitis ulcerosa inespecífica. Tratamiento.....	XXX-1959

* Por invitación.

R

Ramos Mejía M.M. - Úlcera gastroduodenal. Estado actual del tratamiento médico.....	XXXIV-1963
Reforzo Membrives J. - Endocrinopatías quirúrgicas.....	XLVIII-1977
Rey A.M. - Úlcera gastroduodenal. Estado actual del tratamiento quirúrgico.....	XXXIV-1963
Rezende Puech - Fractura de codo en el niño.....	V-1933
Rhodus E.E. - Tórax agudo traumático.....	LIII-1982
Rivarola J.E. - Luxación congénita de la cadera, 2ª infancia, adolescencia y adultos.....	XIX-1948
Rivarola J.E. - Obstrucción intestinal aguda en el niño.....	XXXI-1960
Rivarola R.A. - Parálisis infantil. Secuelas en miembros inferiores.....	I-1928
Riveros M. - Magnitud de las resecciones oncológicas. Introducción.....	XLV-1974
Rodríguez Egaña A. - Mal de Pott en el niño. Tratamiento quirúrgico.....	II-1930
Rodríguez Villegas R. - Diabetes en cirugía.....	V-1933
Rolando Conrado J. - Fractura de la pierna.....	X-1943
Romagosá E. - Litiasis biliar. Complicaciones posoperatorias.....	IV-1932
Romcoroni A.J. - Tórax agudo quirúrgico no traumático. fisiopatología.....	XXXVIII-1967
Rosasco Palau S.A. - Patología anorrectal no maligna en el niño.....	XL-1969
Rubianes C.E. - Terapia intensiva. Organización y funcionamiento.....	XLIV-1973
Ruiz Guiñazú A. - Balance hidroelectrolítico en cirugía.....	XXIX-1958
Ruiz Moreno M. - Fractura del antebrazo en el niño.....	III-1931
Ruiz Moreno M. - Empiema en el niño.....	VII-1935
Ruiz Moreno V. - Pie plano (en el niño).....	XXVI-1955
Russo A.G. - Colitis ulcerosa crónica. Tratamiento.....	XXX-1959

S

Sacco A.V. - Raquianestesia	X-1938
Salvati A.A. - Luxación congénita de la cadera, 1ª infancia.....	XIX-1948
Sánchez Pons J.C. - Cáncer de esófago.....	XXXV-1964
Sánchez Zinny J. - Reintervenciones de urgencia en cirugía abdominal. Complicaciones inflamatorias.....	XXXV-1964
Sanguinetti F.A. - Responsabilidad ética y jurídica del cirujano y de las instituciones.....	LIX-1988
Santas A.A. - Tratamiento quirúrgico de la tuberculosis pulmonar.....	XXVII-1956
Schajowicz F. - Tumores malignos de los huesos. Anatomía patológica.....	XXX-1959
Schioppati E. - Magnitud de las resecciones oncológicas. Tórax.....	XLV-1974
Sgroso J.A. - Traumatismos del capo. Tratamiento.....	XVI-1944
Siano Quirós R. - Enfermedad tromboembólica venosa (cirugía).....	XLII-1971
Sivori E.A. - Tumores endocrinos del aparato digestivo.....	LVI-1985
Solé R. - Úlcera gástrica. Tratamiento.....	II-1930
Sosa Gallardo C.A. - Pancreatitis aguda.....	XLVI-1975
Spatola J. - Enseñanza de la cirugía para graduados. Residencias.....	XLIII-1972
Sugasti J.A. - Reintervenciones de urgencia en cirugía abdominal. Complicaciones hemorrágicas.....	XXXV-1964
Suiffert W. - Flebotrombosis y tromboflebitis.....	XX-1949
Surraco L.A. - Tuberculosis genital en el hombre.....	VIII-1936
Sylvestre Begnis C. - Cáncer de laringe.....	XXVI-1955

T

Tagliavacche N. - Fractura del codo en el adulto.....	V-1933
Taquini A.C. - Fisiopatología y clínica de la estenosis mitral desde el punto de vista clínico-quirúrgico.....	XXV-1954
Taubenschlag H. - Hernias umbilicales recidivadas.....	XIII-1941
Tejerina Fotheringham W. - Pancreatitis aguda. Etiología y patogenia.....	XIV-1942
Tenir J. - Arteriopatías periféricas no oclusivas. Tratamiento.....	XXXIV-1963
Terz J.J. - Magnitud de las resecciones oncológicas. Sarcomas de las partes blandas del tronco y extremidades en el adulto.....	XLV-1974
Trabucco A. - Traumatismos del riñón.....	XLVII-1945
Tricerri F.E. - Afecciones valvulares del corazón.....	XXV-1954
Trigo E.R. - Organización y funcionamiento de un departamento de cirugía.....	XLV-1974

U

Uriburu J.V. - Obstrucción intestinal aguda.....	XXXI-1960
--	-----------

V

Vaccarezza O.A. - Traumatismos torácicos.....	XIV-1942
Vaccarezza O.A. - Tórax agudo quirúrgico no traumático.....	XXXVIII-1967
Valls J.E. - Traumatismos de meniscos, ligamentos cruzados y late- rales de rodilla.....	XIII-1941
Valls J.E. - Traumatismos de la mano. Tratamiento.....	XXIII-1952
Varela Chilse R. - Cáncer de la mama. Estado actual del tratamiento.....	XXXVII-1966
Vargas Salcedo R. - Raquianestesia.....	X-1938
Velasco R. - Traumatismos graves combinados en los accidentes de ca- rretera. Lesiones torácicas y abdominales.....	XXXI-1960
Velasco Suárez C. - Cirugía hepatobiliar. Cuidados pre y posoperatorios.....	XVI-1944
Viacava E.P. - Cáncer de mama.....	XXV-1954
Viaggio J.A. - Hepatectomías.....	LIV-1983
Viale S. - Traumatismos graves combinados en los accidentes de carretera. Sistema nervioso.....	XXXI-1960
Vila E. - Várices del miembro inferior. Tratamiento.....	XI-1939

W

Wilks A.E. - Lesiones quirúrgicas de las vías biliares	XLIX-1978
--	-----------

Y

Yoel J. - Endocrinopatías quirúrgicas	XLVIII-1977
---	-------------

Z

Zancolli E. - Mano, Cirugía reparadora de las secuelas de algunas lesiones de tendones y nervios	XLI-1970
Zavaleta D.E. - Vías de abordaje al abdomen superior	XXVI-1955
Zeno A. - Fracturas diafisarias. Tratamiento operativo	I-1928
Zeno L. - Fractura del cuello del fémur	VI-1934
Zeno L. - Quemaduras. Secuelas	XVII-1945
Zorraquín G. - Precáncer y cáncer de recto	VIII-1936

Tirada de esta edición: 4.000 ejemplares
Se terminó de imprimir el 15 de Septiembre de 1993

Realización de  Tecnosistem s.r.l.
Pueyrredón 1005 (1118) - 5° "A"
☎ 961-6462 • Capital Federal