

**DETERMINACIÓN PREOPERATORIA DE LA TOXICIDAD  
HEPÁTICA INDUCIDA POR QUIMIOTERAPIA DE  
INDUCCIÓN O CONVERSIÓN EN PACIENTES CON  
METÁSTASIS HEPÁTICAS DE CÁNCER COLORRECTAL  
MEDIANTE ELASTOMETRÍA TRANSITORIA HEPÁTICA Y  
ESTUDIO DE LA CAPACIDAD DE PREDICCIÓN DE LA  
ELASTOMETRÍA SOBRE LA MORBILIDAD TRAS  
RESECCIÓN HEPÁTICA EN LOS PACIENTES TRATADOS.**



**TESIS DOCTORAL DE  
DARÍO MARTÍNEZ BAENA**

**DIRIGIDA POR  
PABLO PARRA MEMBRIVES**

**SEVILLA, 2021**

Imagen de portada: Modelo de Hígado de arcilla (1900-1600 a.C.). ©Trustees of the British Museum.

Fondo de portada y contraportada: tinción de Reticulina de pieza con fibrosis centrolobulillar moderada. Cortesía del Dr. Carlos Escudero.



**UNIVERSIDAD DE SEVILLA**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**Departamento de Cirugía**

---

**Determinación preoperatoria de la toxicidad hepática inducida por quimioterapia de inducción o conversión en pacientes con metástasis hepáticas de cáncer colorrectal mediante elastometría transitoria hepática y estudio de la capacidad de predicción de la elastometría sobre la morbilidad tras resección hepática en los pacientes tratados.**

---

Memoria para la obtención del Grado  
de Doctor presentada por  
**Darío Martínez Baena.**

Dirigida por el  
**Dr. Pablo Parra Membrives.**

Sevilla, 2021.

---



*Para Darío y Amalia,  
por hacerme sentir  
tan afortunado.*

*A mis padres y abuelos,  
por mostrarme el camino.*



Una tesis doctoral implica un proceso complejo, y en mi caso, muy dilatado en el tiempo. Llegados al final, es momento de mirar hacia atrás y agradecer la colaboración y el esfuerzo de todas aquellas personas que han contribuido a este estudio.

Es ineludible comenzar mis agradecimientos con mi director de Tesis, el Dr. Pablo Parra Membrives. A Pablo tengo mucho que agradecerle y no sólo la dirección de esta tesis. Desde mi llegada al Hospital de Valme en 2007, ha sido mi mentor en la cirugía HBP, me ha inculcado la importancia de la vertiente investigadora de nuestra profesión y me ha empujado a iniciarme en la docencia universitaria. Quiero darle las gracias por todo ello, pero sobre todo, por ser un buen jefe y mejor amigo.

Mi sincero agradecimiento a la Unidad de Enfermedades Infecciosas del H. de Valme, por facilitarme la realización del estudio con Fibroscan® de todos los pacientes del estudio.

Al servicio de Anatomía Patológica de Valme, por facilitarme el procesamiento de las muestras de las biopsias hepáticas, y al Dr. Carlos Escudero, patólogo del Hospital San Juan de Dios de Bormujos, sin cuyo esfuerzo y generosidad nunca podría haberse finalizado este estudio.

A Jose Lorente, que llegó al hospital a iniciar su residencia en el momento de mi incorporación, y al que he visto convertirse primero en un excelente residente y después en un magnífico cirujano HBP. Es para mí un orgullo y una suerte haberle podido acompañar en ese camino y llamarle amigo.

A mis compañeros de Oncología, Dres. Amelia López-Ladrón y Carlos Robles, por aclarar todas mis dudas sobre la quimioterapia en las metástasis hepáticas de cáncer colorrectal.

Y a todos aquellos que de una u otra manera han contribuido a esta tesis,

Gracias.

Sevilla, Julio de 2021.





*Ten siempre a Ítaca en tu mente.*

*Llegar allí es tu destino.*

*Mas no apresures nunca el viaje.*

*Mejor que dure muchos años*

*y atracar, viejo ya, en la isla,*

*enriquecido de cuanto ganaste en el camino*

*sin aguantar a que Ítaca te enriquezca.*

*Ítaca.*

*Konstantino Kavafis*



# Abreviaturas:

---

**3D:** tres dimensiones.

**5FU:** 5-Fluoracilo.

**ALLPS:** partición hepática y ligadura portal asociadas para cirugía en dos etapas.

**ASA:** American Society of Anesthesiologists Physical Status Classification System.

**CAP:** parámetro de atenuación controlada.

**CASH:** esteatohepatitis secundaria a quimioterapia.

**CCR:** cáncer colorrectal.

**DS:** desviación estándar.

**EGFR:** receptor del factor de crecimiento epidérmico.

**EHNA:** esteatohepatitis no alcohólica.

**EHGNA:** enfermedad hepática grasa no alcohólica.

**FLR:** Remanente futuro hepático.

**FOLFOX:** 5-Fluoracilo, Leucovorin y Oxaliplatino.

**FOLFIRI:** 5-Fluoracilo, Leucovorin e Irinotecan.

**FOLFIRINOX:** 5-Fluoracilo, Leucovorin, Oxaliplatino e Irinotecan.

**HR:** cociente de riesgo o *hazard ratio*.

**IC:** intervalo de confianza.

**ICG-R15:** tasa de retención de verde de indocianina a los 15 minutos.

**IHP:** insuficiencia hepática postoperatoria.

**ISGLS:** grupo de estudio internacional para la cirugía hepática.

**mhCCR:** metástasis hepáticas de cáncer colorrectal.

**MSI:** inestabilidad de microsatélites.

**NAS:** NAFLD activity score.

**NASH:** non-alcoholic steatohepatitis.

**OR:** odds ratio.

**PET:** tomografía por emisión de positrones.

**QT:** quimioterapia.

**R0:** resección quirúrgica con márgenes libres.

**R1:** resección quirúrgica con afectación microscópica por tumor.

**RNM:** resonancia nuclear magnética.

**RR:** riesgo relativo.

**SOS:** síndrome de obstrucción sinuosidal.

**TC:** tomografía computerizada.

**VHB:** virus de la hepatitis B.

**VHC:** virus de la hepatitis C.

**VIH:** virus de la inmunodeficiencia humana.



# Índice:

---

<b>Resumen.</b>	<b>24</b>
<b>1. Introducción.</b>	<b>29</b>
<b>1.1. Planteamiento del problema.</b>	<b>31</b>
<b>1.2. Diagnóstico de las metástasis hepáticas de cáncer colorrectal. Selección de pacientes y planificación terapéutica.</b>	<b>38</b>
1.2.1. Estudio diagnóstico inicial y estadificación de la enfermedad.	38
1.2.2. Selección de pacientes para cirugía.	40
1.2.2.1 Resecabilidad técnica y oncológica.	41
1.2.2.2 Condiciones basales del paciente	46
a) edad.	
b) comorbilidad.	
c) malnutrición.	
d) fragilidad.	
1.2.2.3 Forma de presentación de la enfermedad hepática: sincrónica vs. metacrónica.	49
1.2.3. El comité de tumores.	50
1.2.3.1. Utilidad y composición del comité de tumores.	50
1.2.3.2. Categorías clínicas y objetivos terapéuticos.	51
a) Pacientes resecables de entrada.	
b) Pacientes potencialmente resecables.	
c) Pacientes irresecables.	

<b>1.3. - Tratamiento quirúrgico de las Metástasis hepáticas de CCR. Métodos para aumentar la resecabilidad.</b>	<b>54</b>
1.3.1 Anatomía quirúrgica del hígado: segmentación hepática.	55
1.3.2. Planificación quirúrgica. Cálculo del remanente hepático futuro.	59
1.3.3. Técnica quirúrgica de la resección hepática.	63
1.3.3.1. Exploración abdominal y ecografía intraoperatoria.	63
1.3.3.2. Control vascular y transección del parénquima.	64
1.3.4. Métodos para aumentar la resecabilidad de pacientes no resecables de inicio. Estrategias oncoquirúrgicas.	65
1.3.4.1. Quimioterapia de conversión.	66
1.3.4.2. Ablación tumoral.	67
1.3.4.3. Embolización portal.	68
1.3.4.4. Deprivación venosa hepática.	69
1.3.4.5. Cirugía ahorradora de parénquima.	69
1.3.4.6. Cirugía hepática en dos etapas y ALPPS.	70

<b>1.4. Función y regeneración hepática. Insuficiencia postoperatoria.</b>	<b>73</b>
1.4.1. Estudio preoperatorio de la función hepática.	73
1.4.2. Mecanismo de regeneración hepática.	77
1.4.3. Insuficiencia hepática postoperatoria.	79
1.4.3.1. Definición y clasificación.	79
1.4.3.2. Factores de riesgo.	81
a) Relacionados con el paciente.	
b) Relacionados con el hígado.	
c) Relacionados con la cirugía.	
1.4.3.3. Prevención.	84

## **1.5. Papel de la Quimioterapia en el tratamiento de las metástasis hepáticas de cáncer colorrectal. 85**

1.5.1. Justificación del uso de Quimioterapia.	85
1.5.2. Selección de pacientes para quimioterapia.	87
1.5.2.1. Escalas de riesgo para progresión de la enfermedad.	87
1.5.2.2. Biomarcadores y localización del tumor primario.	88
1.5.3. Recomendaciones actuales de tratamiento quimioterápico según el escenario clínico.	90
1.5.3.1. Pacientes resecables de entrada.	90
1.5.3.2. Pacientes potencialmente resecables	92.
1.5.3.3. Pacientes irresecables o en progresión durante tratamiento.	96
1.5.4. Valoración de la respuesta de las metástasis hepáticas al tratamiento quimioterápico.	98
1.5.4.1. Respuesta radiológica.	98
1.5.4.2. Respuesta patológica.	99

## **1.6. Daño hepático por Quimioterapia. 102**

1.6.1. Patrones de daño hepático postquimioterapia. Relación con el tipo de fármacos y correlación clínica postoperatoria.	102
1.6.1.1 Esteatosis.	103
1.6.1.2 Esteatohepatitis.	106
1.6.1.3 Síndrome de obstrucción sinusoidal.	109
1.6.2. Influencia del número de ciclos de tratamiento quimioterápico en el daño hepático. Recuperación hepática tras cese del tratamiento.	112



**1.7. Diagnóstico histológico del daño hepático: la biopsia hepática. 115**

1.7.1. Histología normal del hígado. 115

1.7.2. Diagnóstico histopatológico del daño postquimioterapia 117

1.7.2.1. Esteatosis y esteatohepatitis. 117

1.7.2.2. Síndrome de obstrucción sinusoidal. 120

**1.8. Diagnóstico no invasivo del daño hepático. 123**

1.8.1. Ecografía. 124

1.8.2. Tomografía axial computerizada. 125

1.8.3. Resonancia nuclear magnética. 127

1.8.4. Elastometría transitoria y parámetro de atenuación controlada. 128

1.8.4.1. Bases físicas. Método de realización del estudio 129

1.8.4.2 Reproducibilidad y limitaciones 131

1.8.4.3 Utilidad en la determinación no invasiva del grado de fibrosis hepática. 131

1.8.4.4 Parámetro de atenuación controlada. 137

**2. Hipótesis. 140**

---

**2.1. Justificación de la Hipótesis. 142**

**2.2. Hipótesis. 143**

**2.3. Objetivos. 143**

2.3.1. Objetivo general. 143

2.3.2. Objetivos específicos. 144

<b>3.1. Tipo de estudio.</b>	<b>147</b>
<b>3.2. Instalaciones utilizadas y centros de trabajo.</b>	<b>147</b>
<b>3.3. Población de estudio.</b>	<b>147</b>
3.3.1. Criterios de inclusión.	148
3.3.2. Criterios de exclusión.	148
<b>3.4. Estudio preoperatorio.</b>	<b>149</b>
3.4.1. Selección de pacientes en el Comité multidisciplinar de Metástasis hepáticas.	149
3.4.2. Valoración del paciente en la consulta externa de Cirugía Hepato-biliar.	150
3.4.3. Estudio analítico preoperatorio.	150
<b>3.5. Elastometría transitoria y CAP.</b>	<b>151</b>
<b>3.6. Intervención quirúrgica.</b>	<b>155</b>
<b>3.7. Manejo postoperatorio.</b>	<b>160</b>
3.7.1. Complicaciones postoperatorias.	161
<b>3.8. Estudio histopatológico.</b>	<b>162</b>
3.8.1. Preparación de muestras y realización de los cortes.	162
3.8.2. Valoración e interpretación de los resultados.	162

<b>3.9. Variables del estudio.</b>	<b>165</b>
3.9.1. Variables principales.	165
3.9.1.1. Relacionadas con el estudio mediante Fibroscan®.	165
3.9.1.2. Histopatológicas.	166
a) síndrome de obstrucción sinusoidal.	
b) esteatosis y esteatohepatitis.	
3.9.2. Variables secundarias.	169
3.9.2.1. Epidemiológicas.	169
3.9.2.2. Relacionadas con el tratamiento quimioterápico.	169
3.9.2.3. Relacionadas con las lesiones metastásicas y el procedimiento quirúrgico.	170
3.9.2.4. Variables analíticas.	172
<b>3.10. Análisis Estadístico.</b>	<b>173</b>
<b>3.11. Aspectos Éticos y protección de datos personales.</b>	<b>174</b>

---

## **4. Resultados.** **176**

<b>4.1. Características epidemiológicas.</b>	<b>177</b>
<b>4.2. Características del tratamiento quimioterápico preoperatorio.</b>	<b>178</b>
4.2.1. Esquema general del tratamiento quimioterápico.	178
4.2.2. Base del tratamiento quimioterápico.	178
4.2.3. Uso de terapias biológicas.	179
4.2.4. Número de ciclos preoperatorios de quimioterapia.	180

<b>4.3. Daño histológico postquimioterapia.</b>	<b>181</b>
4.3.1. Esteatosis y esteatohepatitis.	181
4.3.2. Síndrome de Obstrucción Sinusoidal.	182
4.3.2.1. Grado de lesión sinusoidal.	182
4.3.2.2. Peliosis.	184
4.3.2.3. Fibrosis centrolobulillar.	184
4.3.2.4. Fibrosis perisinusoidal.	185
4.3.2.5. Transformación nodular.	185
<b>4.4. Intervención quirúrgica.</b>	<b>187</b>
4.4.1. Número y tamaño de las lesiones reseçadas.	187
4.4.2. Número de segmentos hepáticos resecados.	
Tipos de hepatectomía.	188
4.4.3. Pérdidas sanguíneas y necesidad de transfusión intraoperatoria.	189
<b>4.5. Morbilidad postoperatoria.</b>	<b>190</b>
4.5.1. Incidencia y gravedad de complicaciones postquirúrgicas.	190
4.5.2. Complicaciones hepáticas.	192
4.5.2.1. Insuficiencia hepática postoperatoria.	192
4.5.2.2. Otras complicaciones hepáticas distintas a la insuficiencia postoperatoria.	192
4.5.3. Mortalidad.	193
<b>4.6. Daño tisular secundario a quimioterapia.</b>	<b>193</b>
4.6.1. Relación entre el número de ciclos de quimioterapia preoperatoria y los patrones de daño histológico hepático.	193
4.6.1.1. Rel. entre número de ciclos y esteatosis / esteatohepatitis.	193
4.6.1.2. Rel. entre número de ciclos y grado de lesión sinusoidal.	194
4.6.1.3. Relación entre número de ciclos y Peliosis.	196
4.6.1.4. Relación entre número de ciclos y Fibrosis centrolobulillar.	196
4.6.1.5. Relación entre número de ciclos y Fibrosis perisinusoidal.	197
4.6.1.6. Relación entre número de ciclos y transformación nodular.	198

<b>4.6.2. Relación entre el número de ciclos y morbilidad postoperatoria.</b>	<b>198</b>
<b>4.6.3. Relación entre la base de quimioterapia preoperatoria y los patrones de daño histológico hepático.</b>	<b>199</b>
4.6.3.1. Base del esquema quimioterápico (oxaliplatino vs. irinotecan) y esteatosis / esteatohepatitis.	199
4.6.3.2. Base del esquema quimioterápico (oxaliplatino vs. irinotecan) y grado de lesión sinusoidal.	200
4.6.3.3. Relación entre base del esquema quimioterápico y presencia de peliosis, transformación nodular, fibrosis centrolobulillar y/o fibrosis perisinusoidal.	201
<b>4.6.4. Relación entre el uso de terapias biológicas como parte del esquema de quimioterapia preoperatoria y patrones de daño histológico hepático.</b>	<b>202</b>
4.6.4.1. Uso de terapias biológicas como parte de QT preoperatoria y grado de dilatación sinusoidal.	203
4.6.4.2. Uso de terapias biológicas como parte de QT preoperatoria y presencia de esteatosis y esteatohepatitis.	203
4.6.4.3. Uso de terapias biológicas como parte de QT preoperatoria y presencia de peliosis, transformación nodular, fibrosis centrolobulillar y/o fibrosis perisinusoidal.	204
<b>4.7. Relación entre daño histológico y morbilidad postoperatoria.</b>	<b>205</b>
<b>4.7.1. Relación entre esteatosis/esteatohepatitis y morbilidad postoperatoria.</b>	<b>205</b>
4.7.1.1. Relación entre resultado del algoritmo FLIP y morbilidad postoperatoria.	205
4.7.1.2. Rel. entre grado de esteatosis y morbilidad postoperatoria.	206
<b>4.7.2. Relación entre síndrome de obstrucción sinusoidal y morbilidad postoperatoria.</b>	<b>207</b>
4.7.2.1. Relación entre grado de lesión sinusoidal y morbilidad postoperatoria.	207

4.7.2.2. Relación entre peliosis y morbilidad postoperatoria.	208
4.7.2.3. Relación entre fibrosis centrolobulillar y morbilidad postoperatoria.	208
4.7.2.4. Relación entre fibrosis perisinusoidal y morbilidad postoperatoria.	209
4.7.2.5. Relación entre transformación nodular y morbilidad postoperatoria.	210

#### **4.8. Relación entre daño tisular, pérdidas sanguíneas y necesidad de transfusión intraoperatoria. 211**

4.8.1. Relación entre esteatosis / esteatohepatitis, pérdidas sanguíneas y necesidad de transfusión intraoperatoria.	211
4.8.2. Relación entre síndrome de grado de lesión sinusoidal, pérdidas sanguíneas y necesidad de transfusión intraoperatoria.	211

#### **4.9. Resultados del Fibroscan®: rigidez hepática y parámetro de atenuación controlada. 212**

4.9.1. Relación entre Fibroscan® y datos epidemiológicos.	212
4.9.2. Relación entre Fibroscan® y quimioterapia.	213
4.9.2.1. Relación entre resultados de Fibroscan® y número de ciclos de quimioterapia.	213
4.9.2.2. Relación entre resultados de Fibroscan® y base del tratamiento quimioterápico.	213
4.9.2.3. Relación entre resultados de Fibroscan® y el uso de terapias biológicas como parte del tratamiento quimioterápico.	214
4.9.3. Relación entre resultados de Fibroscan® y morbilidad postoperatoria.	215
4.9.4. Relación entre resultados de Fibroscan®, pérdidas sanguíneas y necesidad de transfusión intraoperatoria.	217
4.9.4.1. Relación entre CAP, pérdidas sanguíneas y necesidad de transfusión intraoperatoria.	217
4.9.4.2. Relación entre rigidez hepática, pérdidas sanguíneas y necesidad de transfusión intraoperatoria.	217

<b>4.9.5. Relación entre resultados de Fibroscan® y daño histológico.</b>	<b>218</b>
4.9.5.1. Rel. entre rigidez hepática y esteatosis / esteatohepatitis.	218
4.9.5.2. Rel. entre rigidez hepática y grado de lesión sinusoidal.	219
4.9.5.3. Relación entre rigidez hepática y peliosis.	221
4.9.5.4. Rel. entre rigidez hepática y transformación nodular.	222
4.9.5.5. Relación entre rigidez hepática, fibrosis centrolobulillar y perisinusoidal.	223
4.9.5.6. Relación entre el parámetro de atenuación controlada, esteatosis y esteatohepatitis.	225
4.9.5.7. Relación entre el parámetro de atenuación controlada y el grado de lesión sinusoidal.	227
4.9.5.8. Relación entre el parámetro de atenuación controlada, peliosis y grado de transformación nodular.	228
4.9.5.9. Relación entre el parámetro de atenuación controlada, fibrosis centrolobulillar y fibrosis perisinusoidal.	230

## **5. Discusión.**

**234**

---

<b>5.1. Relación entre quimioterapia y daño hepático.</b>	<b>237</b>
5.1.1. Esteatosis.	237
5.1.2. Esteatohepatitis.	239
5.1.3. Síndrome de obstrucción sinusoidal.	240
<b>5.2. Relación entre daño hepático tras quimioterapia y morbilidad postoperatoria.</b>	<b>241</b>
<b>5.3. Relación entre Fibroscan®, daño hepático y morbilidad postoperatoria.</b>	<b>243</b>

**5.4. Limitaciones de nuestro estudio. 244**

**5.5. Posibles implicaciones en la práctica clínica. 245**

**6. Conclusiones. 247**

---

**7. Bibliografía. 251**

---

**Anexos 287**

---





---

# Resumen

---



## **Introducción:**

La mejora experimentada en las dos últimas décadas en la supervivencia de los pacientes intervenidos de metástasis hepáticas de cáncer colorrectal no habría sido posible sin los modernos esquemas de quimioterapia. Estos fármacos tienen un efecto deletéreo sobre el hígado no tumoral, condicionando patrones de daño histológico que favorecen la aparición de complicaciones tras la resección hepática.

El propósito de este trabajo es dilucidar el posible papel del Fibroscan® para detectar este daño de forma preoperatoria y su capacidad para predecir la aparición de morbilidad tras resección hepática.

## **Material y método:**

Se realizó un estudio analítico observacional prospectivo de cohortes analizando la posible relación entre los resultados preoperatorios de rigidez hepática y parámetro de atenuación controlada medidos mediante Fibroscan® y las alteraciones histopatológicas halladas en las biopsias de hígado no tumoral de resecciones hepáticas por metástasis hepáticas de cáncer colorrectal de pacientes sometidos a quimioterapia en los 6 meses previos a la intervención. Se valoró además la posible relación entre valores de Fibroscan® y la incidencia de morbilidad postoperatoria.

## **Resultados:**

Durante el periodo de estudio, un total de 59 pacientes válidos fueron incluidos. Los pacientes recibieron una media de  $8.02 \pm 4.81$  (rango 3-21) ciclos de quimioterapia preoperatoria, siendo los esquemas basados en Oxaliplatino los más usados en nuestra serie (67.8%). El estudio histopatológico de las biopsias hepáticas observó una incidencia de esteatosis del 52.5%, de esteatohepatitis en el 38.9% de los casos y de lesión sinusoidal moderada-grave en un 37.3% de los pacientes. La rigidez hepática se correlacionó con el número de ciclos de quimioterapia, particularmente de Oxaliplatino y se asoció con la incidencia de síndrome de obstrucción sinusoidal. La presencia de este patrón de daño hepático

se asoció en nuestra serie a una mayor mortalidad y a insuficiencia hepática postoperatoria. El parámetro de atenuación controlada se asocia de forma no significativa con la presencia de esteatosis y de forma significativa con la fístula biliar postoperatoria. La esteatosis se asocia además a la incidencia de insuficiencia hepática postoperatoria.

## **Conclusiones:**

El estudio con Fibroscan® puede ser una herramienta útil durante el estudio preoperatorio de los pacientes con metástasis hepáticas de cáncer colorrectal propuestos para resección hepática, para valorar el posible daño hepático derivado del tratamiento quimioterápico previo a la intervención.



---

# 1. Introducción

---





## 1.1. Planteamiento del problema.

La incidencia estimada del cáncer colorrectal en España para el año 2021 es de 43.581 nuevos casos, representando el primer tipo de cáncer a nivel global y el segundo tanto en la mujer como en el hombre, después de la mama y de la próstata respectivamente.(1) En 2018 se publicaron los resultados del principal programa de vigilancia de supervivencia en el cáncer a nivel mundial, el estudio CONCORD-3, que actualiza a fecha de 2014 los datos procedentes de 18 tipos distintos de cáncer, de un total de 71 países y de más de 37 millones de pacientes. Según este estudio la supervivencia global a 5 años del cáncer colorrectal en España se estima entre un 60 y 69% de los pacientes.(2)

La incidencia de metástasis hepáticas de cáncer colorrectal (mhCCR) es de un 24.7 - 31% a lo largo de la evolución de la enfermedad.(3-6) En más de un 70% de los casos la presentación es sincrónica y hasta en un 85.4% de los pacientes, el diagnóstico de mhCCR se realiza en el primer año de enfermedad.(5)

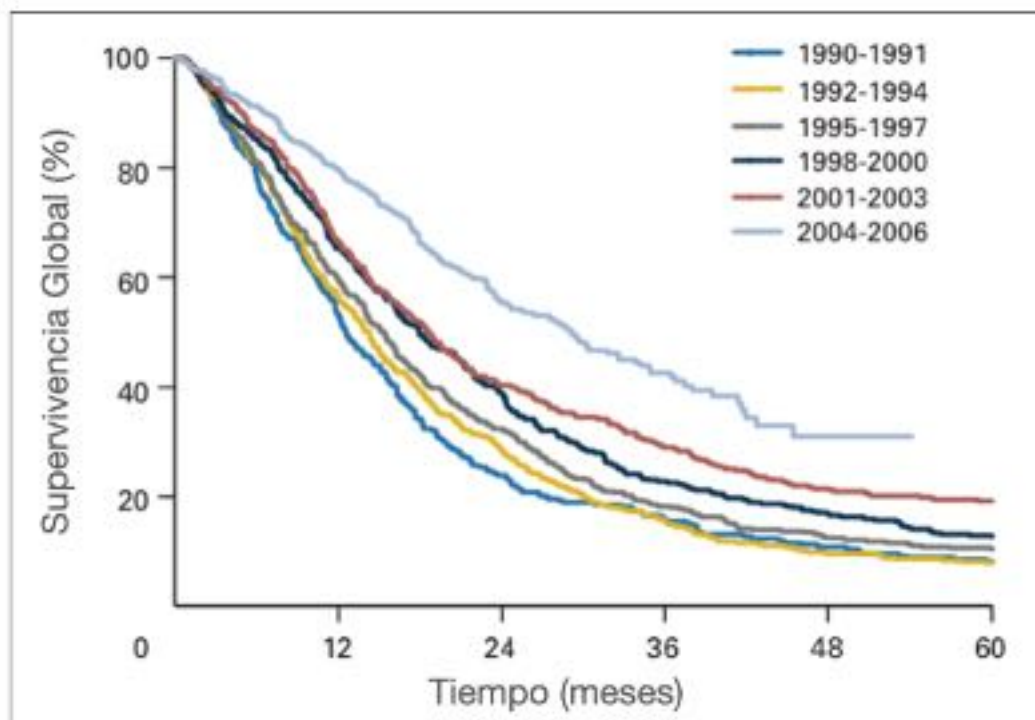
La importancia de la localización hepática de la enfermedad metastásica es doble: por un lado representa la localización más frecuente, apareciendo en un 76.8% de los casos confinada en este órgano y en un 23.2% asociado a metástasis en otras localizaciones; por otro lado, la aparición de mhCCR va a condicionar de forma fundamental el pronóstico de estos pacientes, calculándose una supervivencia en aquellos pacientes que no reciben tratamiento de menos del 30% a los 3 años del diagnóstico.(4)

Los factores de riesgo para la aparición de mhCCR dependen de las características del tumor primario: estadio TNM y localización del tumor. Sabemos que existe más riesgo a mayor tamaño del tumor (T) y mayor número de adenopatías afectadas (N), con un 80% de los casos de mhCCR asociados a un tumor primario  $\geq T3$  y sólo en un 15.8% de los N0. Aunque la localización del

tumor primario no se ha considerado en las escalas de riesgo clásicas como un factor de riesgo, cada vez se tiene más en cuenta como factor pronóstico y de cara a la elección de tratamiento quimioterápico. No existe una diferencia de riesgo según la localización del primario cuando se compara colon vs recto, pero cuando se tiene en cuenta el origen embrionario del tumor, los tumores izquierdos (colon descendente, sigmoide y recto) presentan un mayor riesgo para la aparición de mhCCR comparados con los derechos (ciego, colon ascendente y transversal).(6) Sin embargo, en un reciente metaanálisis donde se incluyeron más de 21.000 pacientes intervenidos de resecciones hepáticas por mhCCR, se observó una peor supervivencia global en los pacientes con primario derecho respecto a izquierdo (HR 1,35; P<0,001). Este peor pronóstico vendría justificado por las características clínicas y moleculares de las mhCCR de primario derecho. A nivel clínico presentan una serie de rasgos asociados a un mayor grado de malignidad: peor diferenciación y mayor incidencia de subtipo mucinoso, mayor tamaño de la lesión primaria y mayor tendencia a la presentación asociada a enfermedad extrahepática y con adenopatías positivas. Desde un punto de vista molecular, estas metástasis presentan mayor incidencia de mutaciones KRAS y BRAF e inestabilidad de microsatélites,(7) cualidades que como veremos más adelante implican un peor pronóstico y condicionan la selección de determinadas terapias para el tratamiento quimioterápico de estos pacientes.

La resección hepática ha demostrado ser la única terapia efectiva a día de hoy para conseguir la curación de la enfermedad metastásica hepática o en su defecto, alcanzar supervivencias prolongadas.(8) Los resultados de la últimas series publicadas alcanzan tasas de supervivencia a los 5 años que rozan el 50% en pacientes resecados, mientras que en el caso de tratamiento únicamente con quimioterapia apenas alcanzan un 2.2%, sin que existan supervivientes a 5 años si se trataron únicamente con medidas de soporte.(6)

Como desarrollaremos a continuación, para llegar a estos prometedores resultados se ha debido recorrer un camino fundamentado en 2 pilares principales: el aumento de la indicación de resección quirúrgica y el desarrollo de nuevos esquemas quimioterápicos cada vez más efectivos. En 2009 Scott Kopetz y colaboradores demostraron que el aumento paulatino de la supervivencia en esta enfermedad estaba asociado al aumento de las resecciones hepáticas y a la mejora del tratamiento quimioterápico (**Figura 1**). Publicaron una revisión retrospectiva de 2470 pacientes diagnosticados de mhCCR en el MD Anderson Cancer Center y en la clínica Mayo en el periodo 1990-2006, valorando la relación entre el año de diagnóstico, la realización de cirugía hepática y la supervivencia global.



**Figura 1:** Supervivencia global de pacientes con mhCCR según año de diagnóstico de MD Anderson y Clínica Mayo (1990-2006).

*Kopetz S, Chang GJ, Overman MJ, Eng C, Sargent DJ, Larson DW, et al.*

*Improved Survival in Metastatic Colorectal Cancer Is Associated With Adoption of Hepatic Resection and Improved Chemotherapy.*

*Journal of Clinical Oncology. 2009 Aug;27(22):3677-83.*

Observaron un aumento relevante de la supervivencia global a 5 años debido a dos cuestiones fundamentales: el incremento secuencial de las resecciones hepáticas a partir de 1998 y la mejora del tratamiento quimioterápico desde 2004. La relación del incremento de la indicación quirúrgica en el aumento de supervivencia fue patente al excluir a los pacientes reseçados en el periodo anterior a 2004, donde no se habían introducido aún los nuevos fármacos. La introducción desde 2004 de fármacos como Oxaliplatino, Bevacizumab y Cetuximab en la práctica clínica, mejora aún más estos resultados.(9)

Queda claro por tanto que la asociación de la resección hepática con una quimioterapia cada vez más efectiva está consiguiendo aumentar la supervivencia de una manera ostensible, pero el principal problema que nos encontramos es que en el momento del diagnóstico entre un 80-85% de los casos se consideran irresecables. Aunque desarrollaremos más adelante los criterios de resecabilidad e irresecabilidad, cabe destacar que actualmente consideramos resecables a aquellos pacientes en los que podemos eliminar con la resección hepática toda la enfermedad presente y conservar un remanente hepático de un 20% en hígado sano y más de un 30-40% en hígado patológico. Para intentar aumentar la proporción de pacientes resecables, se han diseñado una serie de *estrategias oncoquirúrgicas* que incluyen el uso de la embolización portal, las terapias ablativas locales y la cirugía en dos etapas y que asociadas al uso de la *quimioterapia de conversión* consiguen “rescatar” entre un 13-17% de pacientes que podrán someterse a resección hepática con una supervivencia global a los 5 años del 33%. (10-12)

El tratamiento quimioterápico va a ser por tanto un denominador común para la gran mayoría de los pacientes con mhCCR, con la única excepción de aquellos casos considerados técnicamente sencillos y con factores pronósticos favorables donde se aconseja la resección hepática directa sin quimioterapia perioperatoria, aunque muchos de estos pacientes habrán recibido también

tratamiento quimioterápico previo como adyuvancia tras la resección del tumor primario.(13) Como contrapartida al aumento de supervivencia asociado al tratamiento quimioterápico, el efecto citotóxico que producen estos compuestos va a lesionar el parénquima hepático remanente afectando a la morbi-mortalidad postoperatoria de estos pacientes. Así, el *daño hepático post-quimioterapia* va a venir determinado por dos factores: el número de ciclos de quimioterapia y el tipo de fármaco empleado. El aumento de la morbi-mortalidad en función del número de ciclos recibidos parece una consecuencia lógica del efecto citotóxico acumulado en los hepatocitos, si bien el número de ciclos que marca el punto crítico donde los efectos adversos superan a los favorables varía según el estudio y los esquemas de tratamiento:  $\geq 9$  ciclos en el estudio de Kishi et al. y  $\geq 12$  en el estudio de Cauchy et al. (14, 15)

Se ha comprobado que los distintos quimioterápicos producen patrones propios de lesiones histológicas con diferentes implicaciones clínicas. El tratamiento con 5-FU, que forma parte de los principales esquemas terapéuticos, se asocia con el aumento de la grasa en tejido hepático llevando a la aparición de esteatosis.(16) Cabe destacar además el *síndrome de obstrucción sinusoidal* secundario al uso de Oxaliplatino y que se asocia a un aumento de sangrado intraoperatorio e insuficiencia hepática postoperatoria. Por último, el tratamiento basado en Irinotecan favorece la aparición de esteatohepatitis que se asocia con un aumento de la morbilidad tras la resección hepática.(17) El uso de terapias biológicas (anti-VEGF y anti-EGFR) no se ha asociado hasta la fecha con un aumento de las complicaciones postoperatorias, de hecho incluso existen estudios que demuestran un efecto protector del Bevacizumab al combinarlo con Oxaliplatino sobre el remanente hepático frente al síndrome de obstrucción sinusoidal.(18)

Parece prudente por tanto limitar en lo posible el número de ciclos de quimioterapia adyuvante y considerar estos hígados como patológicos, precisando un remanente hepático mayor ( $\geq 30\%$ ) para evitar una insuficiencia hepática

postoperatoria. El cálculo preoperatorio del remanente hepático debe realizarse de forma sistemática pudiendo en caso de no alcanzarse el objetivo deseado ayudarnos de la embolización o ligadura portal contralateral o prolongar el tratamiento neoadyuvante si es preciso.(19) A pesar de conseguir con estas estrategias un remanente hepático óptimo, *volumen y función no son sinónimos* y la insuficiencia hepática postoperatoria sigue siendo uno de los principales problemas asociados a las hepatectomías por mhCCR, alcanzando según la serie hasta un 32% de los casos.(20) Calcular de forma preoperatoria la función hepática de estos pacientes para identificar aquellos con mayor posibilidad de desarrollar una insuficiencia hepática es un problema no solucionado hasta la fecha ni por las determinaciones basadas en parámetros analíticos ni por el estudio de la eliminación de verde de Indocianina.(21, 22) Como alternativa, podríamos intentar identificar de forma preoperatoria aquellos casos especialmente proclives a desarrollar una insuficiencia hepática postoperatoria en base al daño histológico postquimioterapia. La biopsia hepática nos podría aportar aquí una valiosa información, pero su realización no está libre de posibles complicaciones,(23) por lo que debemos centrar nuestra atención en encontrar una alternativa que sea inocua para el paciente.

Entre las opciones actuales para el diagnóstico no invasivo de la enfermedad hepática, cabe destacar la elastografía transitoria o Fibroscan® (Echosens, Paris, Francia). Se trata de un procedimiento no invasivo que combina el uso de ultrasonidos y ondas elásticas de baja frecuencia correlacionando su propagación a través del tejido estudiado con la elasticidad de este mismo, obteniéndose mayor velocidad a mayor rigidez del tejido.(24) Distintos estudios han validado su uso como alternativa a la biopsia hepática para determinar la fibrosis hepática en la hepatitis crónica VHB, VHC, co-infección con VIH y en la enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA).(25) El posterior desarrollo del parámetro de atenuación controlada (CAP) ha sumado a esta técnica la facultad de detectar y distinguir distintos grados de esteatosis, con particular interés para el

estudio de la EHGNA y de la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA o NASH por sus siglas en inglés).(26) Sin embargo, el uso de estas técnicas de cara a valorar el daño hepático producido por la quimioterapia es muy limitado en la literatura. Sólo hemos podido encontrar el trabajo de Oki et al. que estudió de forma preliminar la capacidad del Fibroscan para valorar de forma preoperatoria el daño hepático producido por la

quimioterapia basada en Oxaliplatino, concluyendo que la rigidez hepática aumenta de forma significativa desde las 48h del inicio del tratamiento para normalizarse 14 días después del cese del mismo.(27) El examen histológico era compatible con los hallazgos descritos del síndrome de obstrucción sinusoidal secundario a Oxaliplatino.(28) Si bien se trata de un estudio preliminar con un grupo de sólo 5 pacientes, vislumbra un camino de estudio que hasta donde conocemos no se ha completado en la actualidad. Cabe además plantearse que si por un lado el uso de 5FU, base de *dobletes y tripletes* produce esteatosis; y por el otro, el uso de Irinotecan favorece la aparición de distintos grados de esteatosis que pueden llegar a la fibrosis en el caso de la esteatohepatitis(29), el Fibroscan y el CAP pueden tener también en este caso un importante papel.

Después de esta exposición, vemos justificado plantear el estudio del uso preoperatorio del Fibroscan® en pacientes sometidos a quimioterapia previo a cirugía hepática por metástasis de cáncer colorrectal y valorar si existe una correlación con los hallazgos de daño hepático en el estudio histológico de las piezas quirúrgicas.

## **1.2. Diagnóstico de las metástasis hepáticas de cáncer colorrectal. Selección de pacientes y planificación terapéutica.**

El diagnóstico de las metástasis hepáticas de CCR representa el primer paso de un complejo proceso de estudio que valorará la presencia de enfermedad tanto hepática como extrahepática, su resecabilidad, el momento de presentación de las mhCCR en el curso de la enfermedad y la calidad de vida del paciente. Toda esta información será valorada en el comité multidisciplinario proponiéndose el plan terapéutico más idóneo para cada paciente.(19)

### **1.2.1. Estudio diagnóstico inicial y estadificación de la enfermedad.**

Ante la sospecha de la presencia de mhCCR, las guías clínicas más recientes recomiendan iniciar el estudio mediante una TC multidetector con contraste yodado o bien una RMN hepática con gadolinio, reservando el uso del PET/TC para la detección de la enfermedad extrahepática y dudas diagnósticas.(13, 30, 31)

El uso de **TC con contraste intravenoso con protocolo multifásico** permite la caracterización de las lesiones hepáticas mediante la adquisición de imágenes en tres momentos desde la inyección de contraste: una primera fase arterial (desde los 10-20 segundos de la inyección), una segunda fase portal (más de 60 segundos) y una última fase de equilibrio (más de 100 segundos). El comportamiento típico de las mhCCR es un realce en la periferia de la lesión en fase arterial (en el 72% de los casos), hipoatenuación en fase portal respecto al parénquima hepático y su práctica desaparición en fase de equilibrio.(32, 33) Se estima una sensibilidad de esta técnica en la detección de mhCCR entre el 85 y el 91.5%, siendo menor para las lesiones <1 cm.(34)



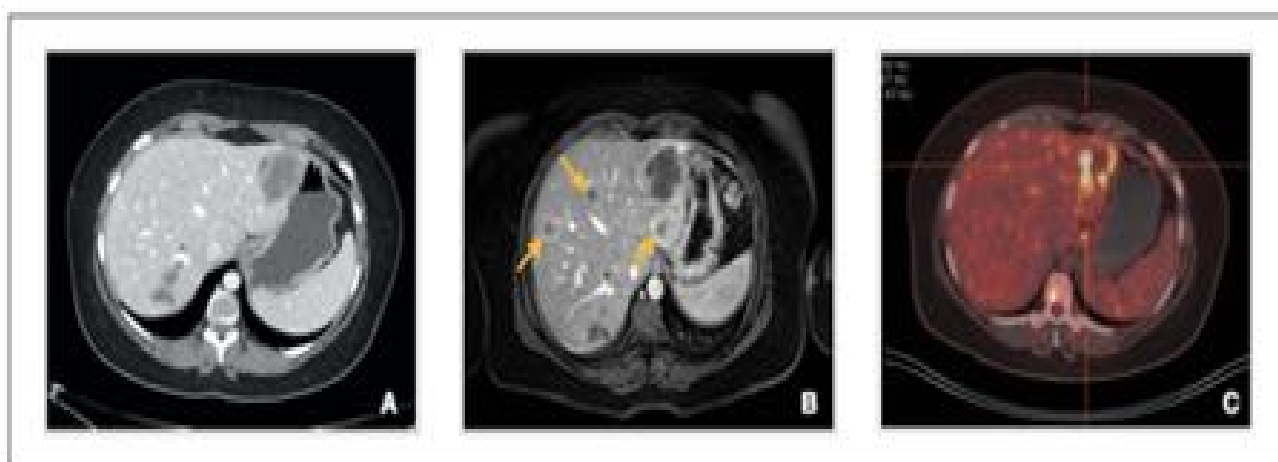
Desde hace años se considera equivalente el uso de la **RMN hepática** a la TC para el diagnóstico inicial o seguimiento de mhCCR.(19) La RNM supera a la TC en cuanto a su capacidad de caracterización de las lesiones hepáticas mediante el uso de secuencias sin contraste (T1 y T2w), imagen potenciada por difusión, contrastes extracelulares y contrastes hepatoespecíficos.(34) El más reciente avance en el campo de la RMN hepática ha sido la introducción de los contrastes hepatoespecíficos como el ácido Gadoxético. Estos contrastes son captados selectivamente por los hepatocitos y se eliminan mitad por vía biliar y mitad vía renal. Su uso permite primero un estudio dinámico similar al obtenido con los contrastes extracelulares y una posterior fase hepatobiliar a los 20 minutos desde la inyección. La captación selectiva de este contraste por los hepatocitos sanos produce un parénquima hepático brillante, en contraste con las lesiones metastásicas que al no tener hepatocitos viables aparecen como hipointensas.(35)

Con el añadido de estas nuevas técnicas, la RMN hepática no sólo es la técnica mas sensible para la detección de lesiones menores de 1 cm y en hígado esteatósico,(36) sino que a día de hoy representa la mejor técnica para la detección de mhCCR.(37)

Aunque la **ecografía con contraste intravascular** permite un estudio dinámico del parénquima hepático, consiguiendo mejoras evidentes de sensibilidad y especificidad similares respecto a la ecografía convencional, es una técnica operador-dependiente y con una menor sensibilidad que la TC o la RMN para la detección de lesiones. Por todo ello, no se considera indicada para el diagnóstico inicial de las mhCCR.(33)

La **tomografía por emisión de positrones (PET)** es una técnica de imagen funcional que detecta anormalidades bioquímicas en los tejidos mediante el uso de radiofármacos. Su interés a nivel oncológico es la capacidad de detectar en tiempo real el aumento de consumo de glucosa por parte del tejido tumoral, usando para ello el radiofármaco análogo de la glucosa F-18-fluorodesoxiglucosa (FDG).

Esta especial avidéz por la captación de glucosa por parte del tejido tumoral permite diferenciarlo de tejidos circundantes antes incluso de que existan cambios morfológicos en el órgano, como la aparición de lesiones ocupantes de espacio en la TC y RMN.(38) A día de hoy no se recomienda su uso sistemático para el estudio inicial de la enfermedad metastásica hepática,(30) reservándose su uso para la detección de enfermedad extrahepática en pacientes con enfermedad recurrente, alta carga tumoral hepática o para aquellos casos previstos para resecciones hepáticas muy complejas(39) (Figura 2).



**Figura 2:** Valoración de mhCCR con TC, RNM y PET-TC.

Imágenes de un paciente con mhCCR de TC (A), RNM (B) y PET-TC (C)

realizados en el mismo mes. Obsérvese la localización en la RNM de 3 lesiones en este corte no visibles ni en TC ni en PET-TC (flechas).

### 1.2.2. Selección de pacientes para cirugía.

Una vez realizado el diagnóstico y estadificación de la enfermedad, el siguiente paso es la selección de aquellos pacientes candidatos a cirugía hepática. Para ello, debemos establecer si la enfermedad es resecable, si el paciente tiene una situación basal que nos permita someterlo a una cirugía hepática y la relación temporal entre presentación del tumor primario y de la enfermedad metastásica.

### **1.2.2.1. Resecabilidad técnica y oncológica.**

Hasta mediados de la década de 1990, la selección de pacientes para resección hepática por mhCCR se limitaba a aquellos con criterios clínico-patológicos más favorables. Ekberg et al. publicaron en 1986 una serie de 72 resecciones hepáticas por mhCCR identificando los factores asociados a una peor supervivencia:  $\geq 4$  metástasis hepáticas, un margen de resección  $< 1$  cm y la presencia de enfermedad extrahepática.(40) Ninguno de los pacientes que cumplía alguno de estos criterios sobrevivía a los 3 años de la cirugía. No encontraron un peor pronóstico asociado a otros factores como la uni o bilateralidad de las lesiones, el tamaño de las mismas ni el grado histológico del tumor primario, coincidiendo con estudios posteriores. (41) Estos factores de mal pronóstico fueron adoptados de facto como criterios de irresecabilidad por gran parte de la comunidad quirúrgica.

El progresivo advenimiento de nuevos y más efectivos esquemas de quimioterapia influyó de forma significativa en el aumento de la supervivencia de estos pacientes, y unido a las mejoras técnicas y de los cuidados postoperatorios, animó a distintos grupos a desafiar estos límites.

Scheele et al.(42) publicaron en 1995 una serie de 467 pacientes resecados entre 1960 y 1992, sin encontrar diferencias de supervivencia global ni libre de enfermedad en aquellos pacientes donde pudo resecarse toda la enfermedad presente. En una serie de 550 pacientes publicada en 2004 por el grupo del Hospital Paul Brousse de Paris, se observó una supervivencia a los 5 años del 45% para los pacientes con  $< 4$  lesiones resecaadas y del 30% para  $\geq 4$  lesiones resecaadas. Muy interesante además fue el hallazgo de que la supervivencia a los 10 años era prácticamente similar en ambos grupos (24 vs. 22% respectivamente).(10) Entre otros muchos, estos dos estudios demostraron que si bien un mayor número de metástasis está asociado con una peor supervivencia, al menos un tercio de los pacientes sobreviven a los 5 años. Con estos resultados, puede justificarse la resecabilidad de las lesiones hepáticas independientemente de su número siempre que toda la enfermedad pueda extirparse.

Aunque el número de lesiones presentes no sea un criterio de irresecabilidad per se, a mayor número de lesiones resecadas mayor será el volumen de parénquima sacrificado, y para la preservación de una correcta función hepática postoperatoria debe de asegurarse un remanente hepático mínimo. Este remanente mínimo se estima en más de un 20-30% en el caso de hígado sano y más de un 30-40% en el caso de hígado cirrótico, esteatósico, colestásico o tras tratamiento quimioterápico.(43) Desde el punto de vista de la localización hepática de la enfermedad, la posibilidad de una resección completa de todas las lesiones asegurando un remanente hepático mínimo, será el principal limitante para la resecabilidad más que el número o el tamaño de las lesiones.

La incapacidad para conseguir un margen de resección libre  $\geq 1\text{cm}$  siguió considerándose una contraindicación clara para la resección hepática durante bastantes años después de la publicación de Ekberg et al.(40) en base al peor pronóstico cuando no se conseguía dicho margen. Hughes et al.(44) publicó en 1989 una supervivencia a los 5 años del 18% en caso de margen afecto, 26% en  $\leq 1\text{cm}$  y 44% en  $>1\text{cm}$ . Casi una década después, Cady et al.(41) seguían apoyando esta premisa en base a resultados de supervivencia a los 5 años del 10% en margen positivo, 20% en  $<1\text{cm}$  y  $>30\%$  en  $>1\text{cm}$ . El margen quirúrgico fue además el principal factor asociado a la supervivencia de forma significativa en el análisis uni y multivariante. Estudios posteriores encontrarían diferencias de supervivencia entre margen positivo y margen negativo, pero sin que el grosor mínimo del margen negativo fuese determinante: Fong et al.(45) en su análisis publicado en 1999 de 1001 pacientes consecutivos, identificó la positividad del margen quirúrgico como el principal factor técnico que influía la supervivencia global, con supervivencias a los 5 años de sólo un 20%; Pawlik (46) et al. en 2005 y Hamady et al.(47) en 2006 no encontraron diferencia de supervivencia entre distintos márgenes siempre que estos fueran negativos. El advenimiento en la última década de la vía laparoscópica para las resecciones hepáticas, dada la mayor dificultad en esta técnica para conseguir márgenes amplios y la adopción de técnicas preservadoras

de parénquima, ha confirmado que siempre que el margen sea negativo no hay diferencias de supervivencia entre márgenes de mayor o menor grosor.(48) De esta manera podemos afirmar que respecto al margen quirúrgico, la única contraindicación de cara a la resección hepática viene dada por la imposibilidad de conseguir un margen negativo.

Desconocemos la explicación concreta para justificar esta igualdad de resultados de supervivencia entre diferentes grosores de márgenes negativos cuando hasta hace años esta medida afectaba de forma inequívoca a la supervivencia. Desde un punto de vista técnico, el uso durante la transección hepática de dispositivos de radiofrecuencia se ha asociado con una disminución de recurrencias a nivel del margen de resección aún en aquellos casos con margen afecto por el tumor en el estudio histopatológico.(49) Por otro lado, la cada vez mayor eficacia de los modernos regímenes de quimioterapia respecto a los esquemas más antiguos debe de tener su parte de mérito, existiendo actualmente resultados controvertidos incluso respecto a supervivencias equivalentes entre resecciones R0 y R1.(50)

Elias et al.(51) rebatió por su parte la presencia de enfermedad extrahepática como criterio de irresecabilidad al publicar una supervivencia media a los 5 años del 32% en pacientes con enfermedad hepática y extrahepática concomitante en los que pudo resecarse toda la enfermedad. En su estudio identificó como principal factor pronóstico el número total de metástasis (intra y extrahepáticas) en lugar de su localización, si bien existen dudas sobre la interpretación de estos resultados al haberse incluido en su estudio un grupo de pacientes con sólo enfermedad hepática junto a otro con enfermedad intra y extrahepática. Carpizo et al. en 2009 publicó una serie de 127 pacientes con enfermedad intra y extrahepática, consiguiendo una supervivencia media a los 5 años del 26%. Este resultado era especialmente alentador dado que en su serie se incluían pacientes con resección hepática R1 y R2, además de pacientes donde la enfermedad hepática y extrahepática no pudo resecarse completamente.

Observó un peor pronóstico en aquellos pacientes con enfermedad extrahepática localizada a nivel linfático que aquellos con localización pulmonar u ovárica.(52) Podemos finalmente atribuir al estudio de Adam et al. en 2011(53) el espaldarazo definitivo para considerar candidatos a cirugía a los pacientes con enfermedad extrahepática simultánea siempre que sea resecable. En su serie de 186 pacientes resecados, consiguieron una supervivencia media a los 5 años del 28%, en comparación con un 5% en aquellos pacientes que sólo recibieron quimioterapia. En los casos de recurrencia de la enfermedad extrahepática, también se consiguió una mejor supervivencia en los pacientes que se resecaron. Obtuvieron mejor supervivencia global en los pacientes con localización extrahepática únicamente pulmonar respecto a otras localizaciones, y peor supervivencia cuando había más de una localización extrahepática y >6 metástasis en total, independientemente de su localización.

Como podemos ver, todos los criterios clásicos de irresecabilidad habían sido superados progresivamente dando lugar a un cambio de paradigma. Pawlik et al. publicaron en 2008 su artículo *Expanding Criteria for Resectability of Colorectal Liver Metastases*,(54) estableciendo desde entonces los criterios actuales de resecabilidad. Postularon el paso de los criterios clásicos de Ekberg centrados en la carga de enfermedad a reseca (número de metástasis, margen de resección, presencia de enfermedad extrahepática...) a los nuevos criterios centrados en *lo que queda* (Figura 3). Así, para considerar a un paciente con mhCCR resecable deben de cumplirse dos premisas principales: resección completa de enfermedad hepática y extrahepática cuando exista, y preservar un remanente hepático adecuado. Este remanente hepático además de contar con un volumen de más de un 20-40% del volumen hepático total según las características del hígado en cuestión, debe al menos preservar dos segmentos hepáticos contiguos con su correspondiente aporte vascular, drenaje venoso y biliar. En determinados casos, este remanente necesario puede ser insuficiente por lo que precisaremos del uso de distintas estrategias para aumentar este volumen, como desarrollaremos más adelante.



**Figura 3:** Cambio de paradigma en los criterios de resecabilidad de las metástasis hepáticas de cáncer colorrectal.

*Pawlik TM, Schulick RD, Choti MA.*

*Expanding Criteria for Resectability of Colorectal Liver Metastases.*

*Oncologist. 2008 Jan 1;13(1):51-64.*

Además de los criterios comentados de resecabilidad técnica, en los últimos años va tomando cada vez más relevancia el concepto de **resecabilidad oncológica**. Este concepto valora la previsible evolución de la enfermedad y pretende identificar antes de la intervención a aquellos pacientes que no se beneficiarán de una resección. Los principales parámetros que toma en cuenta son la extensión de la enfermedad extrahepática, la respuesta al tratamiento quimioterápico preoperatorio y el número de lesiones hepáticas.(13,55) No se considerará la resección hepática en aquellos pacientes con enfermedad extrahepática no resecable o muy extensa. La progresión de la enfermedad durante quimioterapia neoadyuvante viene asociada a supervivencias a los 5 años del 8%. (56)

De esta manera, se considera contraindicada la cirugía directa en aquellos pacientes en tratamiento quimioterápico y crecimiento de más de 3 lesiones previas y/o aparición de nuevas lesiones.(55) Por último, los pacientes con presencia de 5 o más lesiones hepáticas, no se consideran candidatos a cirugía de entrada.(19) Aquellos pacientes con alguno de estos criterios de mal pronóstico son candidatos a neoadyuvancia o en el caso de progresión durante la misma, a quimioterapia de segunda línea y/o terapias ablativas para intentar estabilizar la enfermedad antes de plantearse la opción quirúrgica.(13)

### **1.2.2.2. Condiciones basales del paciente.**

Factores propios del paciente como su edad, su comorbilidad de base o su fragilidad pueden contraindicar la cirugía en un paciente resecable técnica y oncológicamente. No existen sin embargo a día de hoy unos criterios bien definidos ni en consensos ni en guías clínicas para la selección de pacientes para resección de mhCCR basados en la reserva fisiológica del paciente. Queda en última instancia en manos del cirujano responsable la decisión de si un paciente es apto o no apto para la cirugía.

La **edad avanzada** no constituye a día de hoy una contraindicación para la resección hepática, pero influye de forma determinante en los resultados postoperatorios. Kurian et al. estudiaron la mortalidad estratificada por edad de una cohorte de más de 129.000 pacientes sometidos a cirugía mayores abdominales (hepatectomías, duodenopancreatectomías, colectomías, gastrectomías y esofagectomías), hallando un aumento en la tasa de mortalidad del 5.3% por década a partir de los 75 años. Determinaron la edad de 68.5 años como el punto de corte óptimo por su sensibilidad y especificidad para definir *edad avanzada*.(57) Sin embargo, un metaanálisis de 2015 sobre la resección hepática por mhCCR en pacientes mayores de 70 años concluyó que no existía mayor mortalidad ni mayor tasa de complicaciones globales en este grupo comparado a los jóvenes,



a excepción de un aumento en la incidencia de complicaciones cardio-pulmonares como insuficiencia cardíaca y neumonía. Muy probablemente estos resultados estén justificados por un sesgo de selección, al haberse sólo indicado cirugía en un grupo muy seleccionado de pacientes.(58) Sulpice et al. no encontraron diferencia en cuanto a incidencia de morbilidad postoperatoria y la gravedad de la misma según la clasificación de Clavien-Dindo al comparar  $\geq 75$  años y pacientes más jóvenes, si bien el primer grupo tuvo una tasa significativamente mayor de mortalidad postoperatoria y en el primer año tras la cirugía. La importancia de una exhaustiva selección de los pacientes de edad más avanzada representa para estos autores la clave para intentar minimizar la mortalidad, y proponen para ello el uso de índices específicos geriátricos como el *Charlson comorbidity index* en el estudio preoperatorio de este grupo.(59) Podemos de esta manera entender que no podemos usar la edad avanzada como predictor de una peor evolución postoperatoria, debe de valorarse junto a otras características igual de importantes como la comorbilidad y la fragilidad de los pacientes.(60)

La **comorbilidad** de un paciente, entendida como la coexistencia de patologías previas con la enfermedad primaria, puede tener un mayor peso en la evolución postoperatoria del paciente que su edad. La forma más extendida para la medición preoperatoria del riesgo quirúrgico combina la evaluación durante el estudio preanestésico de su comorbilidad usando el *American Society of Anesthesiologists Physical Status Classification System (ASA)*, el tipo de cirugía a realizar y otros factores como la fragilidad del paciente.(61) A pesar de utilizarse la clasificación ASA en la valoración prequirúrgica de la gran mayoría de los pacientes que se someterán a cirugía hepática, apenas existen en la literatura estudios que relacionen el riesgo anestésico y la incidencia de complicaciones tras hepatectomía. El estudio de Belghiti et al. de una serie de más de 700 hepatectomías en la década de los años 90 del pasado siglo, identifica ASA  $>1$  junto a otros factores como la presencia de esteatosis, la extensión de la resección hepática y la existencia de

enfermedad extrahepática concomitante como factores de riesgo para la aparición de complicaciones, pero no como factor de riesgo de mortalidad, como si resultaron ser la presencia de cirrosis o ictericia obstructiva.(62) Zimmitti et al. estudió de forma prospectiva un total de 2628 hepatectomías consecutivas, dividiéndolos en dos grupos de 1314 pacientes. Hallaron que en el grupo más reciente disminuyó la tasa de complicaciones postoperatorias a excepción de un aumento en la tasa de fístula biliar, hecho que pusieron en relación con el aumento de complejidad de las intervenciones del segundo grupo (hepatectomías derechas ampliadas, re-hepatectomías, embolización portal preoperatoria...). Analizando las características de los pacientes en las dos series, comprobamos que en el grupo más reciente, el porcentaje de ASA>2 aumentó de un 52.7 a un 80% (p<0.001). De esta manera, la incidencia de complicaciones tras hepatectomía ha disminuido de forma global (con la salvedad comentada y razonada de la fístula biliar) a pesar de aumentar la tasa de pacientes ASA>2.(63) Aunque como hemos comentado la literatura disponible es escasa, podemos intuir que al igual que en el caso de la edad, el grado ASA del paciente por sí solo no se asocia a un aumento de morbi-mortalidad.

La **malnutrición preoperatoria** está asociada con un aumento de insuficiencia hepática postoperatoria, en probable relación con mecanismos como la alteración de la respuesta inmune hepática y la disminución de la capacidad regenerativa hepatocitaria. De esta manera, un estado nutricional deficiente se asocia a un aumento de complicaciones infecciosas tras la cirugía,(64) mientras que la optimización del estado nutricional preoperatorio disminuye su incidencia.(65)

El último factor propio del paciente a destacar es la **fragilidad**. Aunque no existe una definición estandarizada de fragilidad en la literatura, podemos definirla como el aumento de vulnerabilidad ante agentes estresantes debido a una disminución de la reserva fisiológica, implicando un aumento del riesgo de consecuencias clínicas adversas ante el estrés.(66) Existe una clara asociación entre

fragilidad y un aumento de complicaciones, de la estancia hospitalaria y de mortalidad postoperatoria.(67) Si bien la fragilidad no es exclusiva de la edad avanzada existe una clara correlación con su incidencia y dado el progresivo envejecimiento de la población, cada vez es un factor más importante en nuestra práctica quirúrgica. Aunque de forma limitada, la prehabilitación de estos pacientes usando ejercicio físico, nutrición e intervención farmacológica, puede mejorar los resultados postoperatorios. Por todo ello, es muy importante la identificación y estudio preoperatorio de estos pacientes en el contexto de equipos multidisciplinares liderados por geriatría y aplicando escalas de valoración específicas como el índice FRAIL o la escala de fragilidad clínica.(60, 68)

### ***1.2.2.3. Forma de presentación de la enfermedad hepática: sincrónica vs. metacrónica.***

La definición más extendida de presentación sincrónica es la detección de la enfermedad metastásica hepática antes o durante el diagnóstico o cirugía del tumor primario, aunque algunos grupos incluyen a mhCCR detectadas hasta 6 meses después del diagnóstico inicial.(69) La enfermedad sincrónica tiene un peor comportamiento biológico y está asociada a una peor supervivencia que la enfermedad metacrónica, particularmente cuando la presentación es >12 meses después del diagnóstico del primario.(39) La secuencia de actuación en el tratamiento de tumor primario y metástasis va a venir influido por dos factores: sintomatología asociada al primario y reseabilidad de la enfermedad hepática. En casos de tumor primario obstructivo, perforado o con sangrado sintomático, debe de realizarse la cirugía del primario en primera instancia.(70) En caso de primario asintomático, la recomendaciones del consenso multidisciplinar de 2015 para el manejo de las metástasis hepáticas sincrónicas de origen colorrectal,(39) indican la quimioterapia neoadyuvante tanto en metástasis reseables de entrada como en las potencialmente reseables. Una vez finalizada la neoadyuvancia, el orden de las intervenciones puede ser el siguiente:

- Resección conjunta de primario y metástasis: reservado a aquellos casos que impliquen resección hepática de hasta dos segmentos y cirugía del primario no compleja.
- Resección del primario seguida de la hepática en un segundo tiempo: en aquellos pacientes con primario sintomático o que precisen una resección hepática y/o colorrectal compleja.
- Resección hepática seguida de la del primario en un segundo tiempo: el denominado “abordaje reverso”,<sup>(71)</sup> recomendado en el caso de primario de Recto que requiera neoadyuvancia o cuando exista riesgo de evolución de la enfermedad hepática hacia irresecabilidad con primario asintomático.

### **1.2.3. El comité de tumores.**

#### ***1.2.3.1. Utilidad y composición del comité de tumores.***

Una vez finalizado el diagnóstico y estadificación del paciente en cuestión, su caso debe de presentarse en el comité de tumores. Este comité multidisciplinario permite el estudio de casos complejos de forma simultánea por todos los especialistas implicados en dicha patología, facilitando la realización de un plan diagnóstico y terapéutico personalizado para cada caso en particular. Mejora además el flujo de pacientes entre las distintas especialidades según sea necesario minimizando los tiempos de espera, así como la instauración de protocolos específicos de forma coordinada.<sup>(72)</sup>

Además de una mejor optimización de los recursos y la agilización de los tiempos de estudio, la adopción de este tipo de comités ha demostrado una mejora

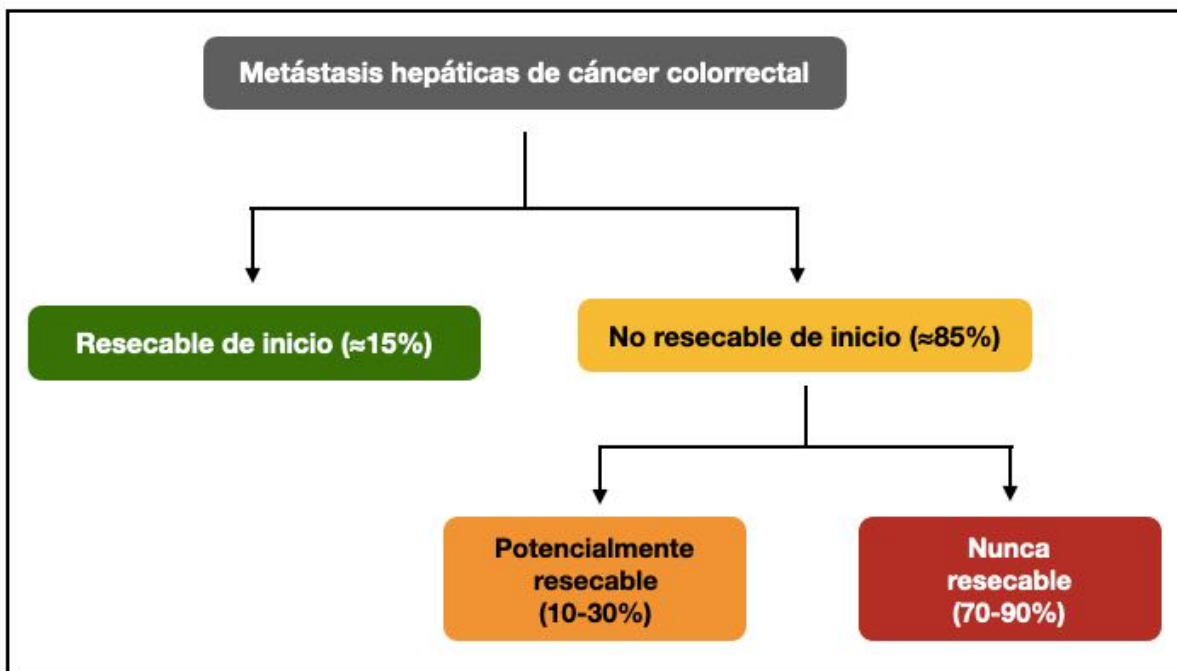
en los resultados clínicos y en la supervivencia de los pacientes oncológicos.(73, 74) Mención específica requiere la importancia de los especialistas que componen este comité. La recomendación en el caso del comité dedicado a las metástasis hepáticas de cáncer colorrectal es que incluya al menos un oncólogo, un cirujano colorrectal, un cirujano hepatobiliar, un radiólogo y un patólogo.(13, 75) La presencia de un cirujano hepatobiliar en el comité ha resultado ser un factor determinante al incrementar el número de pacientes remitidos para resección, consiguiéndose una mejor supervivencia de los mismos.(76) Jones et al. estudiaron un total de 110 pacientes con enfermedad metastásica hepática que habían sido valorados en un centro de alto volumen en Reino Unido y remitidos para quimioterapia paliativa sin el concurso en la decisión de un cirujano hepático. Revisadas a posteriori las pruebas de imagen de estos pacientes de forma independiente por 6 cirujanos hepatobiliares, determinaron que hasta un 63% de los casos eran potencialmente resecables. Si bien existió un alto grado de acuerdo entre observadores en los casos claramente irresecables y potencialmente resecables, hubo más variabilidad de criterios en los casos menos claros.(77) Sí como vemos existe cierta variabilidad entre cirujanos hepáticos en aquellos casos menos evidentes,(78) es de esperar que muchos casos se consideren irresecables cuando sean valorados por otro tipo de especialistas. De esta manera, distintos estudios han demostrado que la valoración de resecabilidad es significativamente menor cuando ha recaído en la decisión de oncólogos médicos, cirujanos colorrectales o cirujanos generales, comparados con el criterio de un cirujano hepático.(77, 79, 80)

### ***1.2.3.2. Categorías clínicas y objetivos terapéuticos.***

A pesar de una correcta valoración e indicación quirúrgica por parte del comité, se estima que sólo un 15% de los pacientes presentados serán resecables de entrada. El 85% restante podemos dividirlo entre aquellos que podrían convertirse

en resecables mediante la disminución de la carga tumoral y/o el aumento del remanente hepático futuro (10-30% de este segundo grupo) y aquellos sin expectativa de resección (70-90%).(81)

Así, podemos clasificar a los pacientes presentados en comité en 3 categorías clínicas, cada una con su planteamiento y objetivo terapéutico específico: pacientes resecables de inicio, pacientes potencialmente resecables y pacientes irresecables (Figura 4).



**Figura 4:** Categorías clínicas de los pacientes con metástasis hepáticas de cáncer colorrectal.

*Nordlinger B, Van Cutsem E, Rougier P, Köhne C-H, Ychou M, Sobrero A, et al.*

*Does chemotherapy prior to liver resection increase the potential for cure in patients with metastatic colorectal cancer?*

*A report from the European Colorectal Metastases Treatment Group.*

*European Journal of Cancer. 2007 Sep;43(14):2037-45.*

*a) Pacientes resecables de inicio.*

El objetivo a alcanzar en estos pacientes en la resección R0. La recomendación actual en pacientes resecables y de complejidad técnica favorable es la cirugía de entrada. En aquellos casos con factores de mal pronóstico o presentación sincrónica, se asociarán a quimioterapia perioperatoria.(13)

*b) Pacientes potencialmente resecables:*

La principal causa de contraindicación quirúrgica en estos pacientes es la incapacidad para reseca la enfermedad hepática conservando el parénquima remanente adecuado. El principal objetivo clínico es convertir a estos pacientes en resecables mediante el uso de una serie de estrategias para aumentar la resecabilidad, que abarcan tanto el tratamiento quimioterápico de conversión como determinadas técnicas quirúrgicas y de destrucción local de metástasis.(11) Es el llamado Enfoque Oncoquirúrgico para el tratamiento de las metástasis hepáticas, que desarrollaremos más adelante.(19)

Salvo en casos muy evidentes con alta carga de enfermedad, deben de considerarse como potencialmente resecables a todos los pacientes con enfermedad hepática y/o pulmonar considerada no resecable de inicio, dado que no podemos distinguir previamente quienes se beneficiarán de un tratamiento con intención curativa y quienes de un tratamiento puramente paliativo.(13)

*c) Pacientes irresecables:*

En esta categoría entran aquellos pacientes con escasa o ninguna expectativa de resección por enfermedad muy extensa y/o comorbilidad del paciente. Abarcaría desde un punto de vista oncológico dos grupos clínicos de pacientes según la clasificación ESMO:(82)

- Pacientes con enfermedad sintomática, agresiva y/o avanzada capaces de tolerar una terapia sistémica intensiva (grupo 2 ESMO). El objetivo del tratamiento es la disminución de la carga tumoral y de la progresión de la enfermedad. En estos pacientes existe la teórica, aunque muy improbable, posibilidad de hacerse resecables gracias al tratamiento.

- Pacientes sin opción de resección y ausencia de síntomas o signos de progresión rápida, y/o comorbilidad severa (grupo 3 ESMO). Estos pacientes no son candidatos a terapia intensiva y el objetivo es ralentizar la progresión con la menor toxicidad posible para el paciente.

### **1.3. - Tratamiento quirúrgico de las Metástasis hepáticas de CCR. Métodos para aumentar la resecabilidad.**

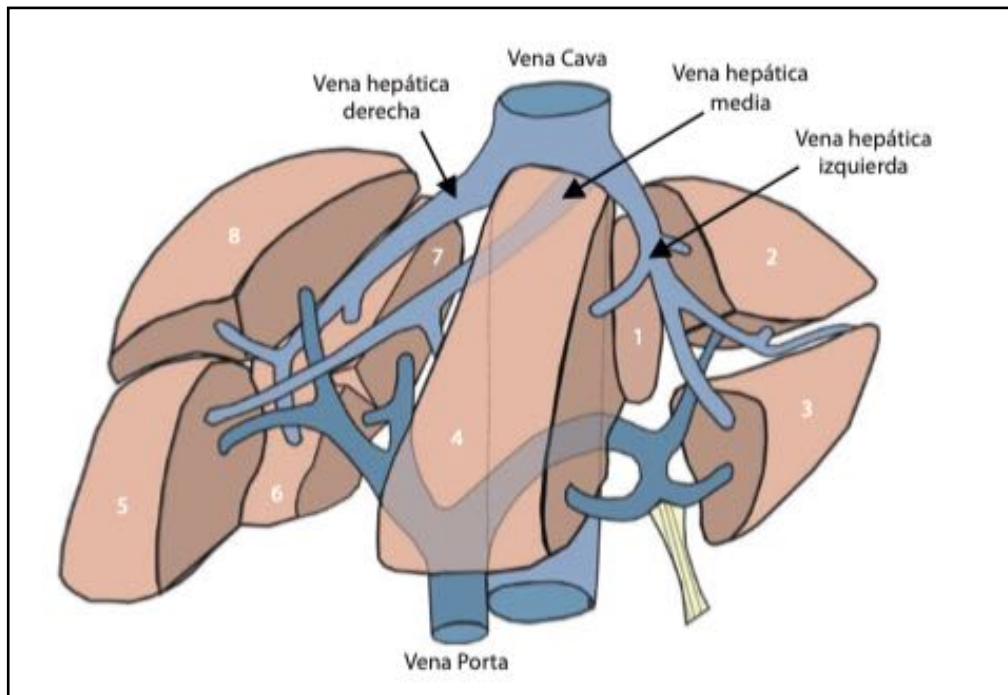
La resección quirúrgica se considera a día de hoy el único tratamiento con potencial curativo y el *Gold Standard* para las mhCCR basándonos en los resultados de numerosos estudios clásicos que demostraron una mejora evidente de la supervivencia tras la cirugía (64% y 28% a los 2 y 5 años respectivamente)(8, 42, 83) al compararlos con tratamiento únicamente con QT (24% a los 2 años ) o tratamiento sintomático (3.5% a los 2 años ).(3) La asociación de la resección hepática con los modernos esquemas quimioterápicos ha conseguido aumentar la tasa de supervivencia de estos pacientes, pasando a un 75% a los 2 años y un 43% a los 5 años, según los datos actualizados de más de 29.000 pacientes intervenidos de mhCCR incluidos en el registro mundial prospectivo LiverMetSurvey (actualizados a 1 de Diciembre de 2020 [vía https://livermetsurvey-arcad.org](https://livermetsurvey-arcad.org)).



### 1.3.1. Anatomía quirúrgica del hígado: segmentación hepática.

La base de la moderna concepción de la anatomía quirúrgica del hígado se la debemos al trabajo del anatomista y cirujano francés Claude Couinaud, sistematizado en su libro de 1957 "*Le foie: études anatomiques et chirurgicales*".(84) Couinaud superó el concepto clásico de anatomía hepática basada en la morfología externa del hígado (dos lóbulos hepáticos principales, separados por el ligamento falciforme) para adoptar una anatomía funcional basada en segmentos derivados de la distribución de las ramificaciones portales y de la localización de las tres venas suprahepáticas. De esta manera, la primera ramificación portal daría lugar a dos hemihígados, izquierdo y derecho, separados por el plano de la vena suprahepática media. Las ramificaciones portales de segundo orden y la localización de las tres ramas suprahepáticas, delimitarían 4 sectores compuestos por uno o más segmentos. Por último, las ramificaciones de tercer nivel (a veces más de una por segmento), nutrirían los 8 segmentos hepáticos. Estos segmentos se numeran desde el 1 hasta el 8 en el sentido de las agujas del reloj (**Figura 5**). (85, 86) Couinaud fue además el primero en sugerir que la oclusión de las ramas nutricias de cada segmento daría lugar a la necrosis de dicho área. (87)

Si bien la conveniencia de este sistema de segmentación es innegable dada su simplicidad, el uso de las modernas técnicas de imagen y el desarrollo de la técnicas quirúrgicas nos ha permitido comprender que la anatomía hepática es mucho más compleja en la realidad. Podemos así durante una cirugía marcar o producir isquemia de áreas hepáticas *subsegmentarias* mediante la oclusión directa de pedículos portales (88, 89) o la disección intrahepática y ligadura de pequeños pedículos en su salida de las vainas portales. (90) En el modelo propuesto por Takasaki en 1998, las ramas terciarias del sistema portal nutrirían áreas con forma de cono (*cone units*) con el vértice orientado hacia la rama portal correspondiente y la base hacia la superficie hepática.



**Figura 5:** Segmentos según la distribución portal propuesta por Couinaud.

Modificado de Bismuth H. Surgical anatomy and anatomical surgery of the liver.

World J Surg. 1982 Jan;6(1):3-9. Dibujos cortesía del Dr. Pablo Parra Membrives.

Cada segmento estaría formado por 6-8 *cone units*, que conformarían la unidad resecable más pequeña en el hígado.(91)

Un estudio anatómico más reciente usando imágenes de tomografías computerizadas de alta calidad y basándose en los territorios nutridos por las sucesivas ramificaciones portales, establece una estructura hepática de dos hemihígados (derecho e izquierdo) y una posterior división en 20 segmentos, conformando una visión más precisa que la propuesta idealizada de Couinaud.(92)











A pesar de sus limitaciones, el sistema de Couinaud sigue teniendo vigencia para la localización de las lesiones focales en las pruebas de imagen, planificación y nomenclatura de resecciones hepáticas, así como servir como lengua franca de comunicación entre médicos de distintas especialidades.

## ***Terminología de Brisbane 2000 de anatomía quirúrgica y resecciones hepáticas.***

Durante años la terminología de la anatomía quirúrgica hepática y la denominación de las distintas resecciones hepáticas ha sido muy confusa en la literatura, mezclando denominaciones morfológicas y funcionales. La Terminología de Anatomía Hepática y Resecciones de Brisbane 2000, auspiciada por el comité técnico de la IHBPA, estableció una nomenclatura estándar para acabar con esta variabilidad. La distribución de las ramificaciones portales, arteriales y biliares son superponibles excepto en el caso de las divisiones de segundo orden en el hígado izquierdo, donde la división se sitúa a nivel de la fisura umbilical en el caso arterial y biliar, y entre el segmento II y III de Couinaud en el portal. La propuesta de Brisbane adopta la división arterial y biliar, si bien estima como alternativa correcta a la portal. De esta manera, el hígado estaría formado por dos hígados o hemihígados (derecho e izquierdo), divididos por el plano que discurre entre la fosa vesicular y la fosa de la vena cava inferior; 4 secciones (en lugar de sectores de Couinaud): sección posterior derecha (segmentos 6-7), sección anterior derecha (segmentos 5-8), sección medial izquierda (segmento 4) y sección lateral izquierda (segmentos 2-3); y un total de 9 segmentos, incluyendo el segmento 1 o Caudado con aporte nutricio y drenaje independiente a los dos hemihígados, y el 9 o porción paracaval del 1.(93) La denominación según Brisbane(94) de las resecciones hepáticas quedaría establecida de la siguiente manera: hepatectomía derecha o izquierda (resección de un hemihígado), seccionectomía (resección de una sección hepática), segmentectomía o bisegmentectomía (resección de un segmento o dos contiguos, respectivamente). En caso de resecar el segmento 1, debe siempre de especificarse (p. ej., hepatectomía derecha y segmentectomía 1). La realización de una hepatectomía derecha ampliada a la sección media izquierda se denominaría hepatectomía derecha extendida o triseccionectomía derecha, y la hepatectomía izquierda ampliada a la sección anterior derecha sería una hepatectomía izquierda extendida o una triseccionectomía izquierda (**Tabla 1**).

**Tabla 1:**

Terminología de Brisbane 2000 de la anatomía quirúrgica y resecciones hepáticas.

Divisiones de primer orden			
Término Anatómico	Segmentos referidos	Término de la resección	Esquema área reseçada en color claro
Hígado o hemi-hígado derecho.	5-8 ± s1	Hepatectomía o hemi-hepatectomía derecha.	
Hígado o hemi-hígado izquierdo.	2-4 ± s1	Hepatectomía o hemi-hepatectomía izquierda.	
Divisiones de segundo orden			
Término Anatómico	Segmentos referidos	Término de la resección	Esquema área reseçada en color claro
Sección anterior derecha.	s5,8	Seccionectomía anterior derecha.	
Sección posterior derecha.	s6,7	Seccionectomía posterior derecha.	
Sección medial izquierda.	s4	Seccionectomía medial izquierda o segmentectomía 4.	
Sección lateral izquierda.	s2,3	Seccionectomía lateral izquierda.	
Divisiones de tercer orden			
Término Anatómico	Segmentos referidos	Término de la resección	Esquema área reseçada en color claro
Segmentos 1-9.	Cualquier segmento del 1 al 9.	Segmentectomía (p.ej. segmentectomía 8).	
2 segmentos contiguos.	2 segmentos contiguos cualesquiera.	Bisegmentectomía (p.ej. bisegmentectomía 5-6).	
Otras resecciones			
Término Anatómico	Segmentos referidos	Término de la resección	Esquema área reseçada en color claro
	s4-8 ± s1.	Triseccionectomía derecha o hepatectomía dcha extendida.	
	s2,3,4,5,8 ± s1.	Triseccionectomía izquierda o hepatectomía izda extendida.	

Strasberg SM, Belghiti J, Clavien PA, Gadzijev E, Garden JO, Lau WY, et al.

*The Brisbane 2000 Terminology of Liver Anatomy and Resections.*

*International Hepato-Pancreato-Biliary Association. Elsevier Masson SAS; 2000;2(3):333-9.*

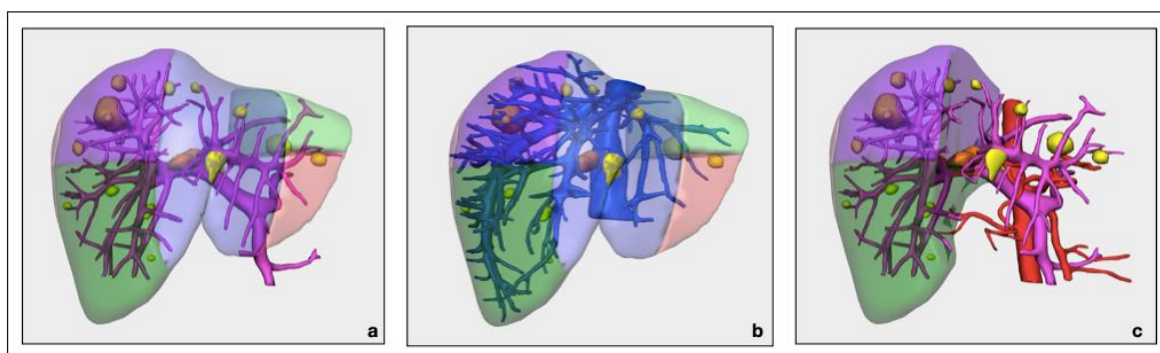
### 1.3.2. Planificación quirúrgica. Cálculo del remanente hepático futuro.

Toda cirugía comienza en la mente del cirujano y la destreza quirúrgica nunca debe sustituir una precisa planificación preoperatoria.

Tal como hemos explicado anteriormente, el número, tamaño y localización de las metástasis, tienen un valor secundario a la hora de establecer la reseabilidad quirúrgica siempre que la resección planificada cumpla las premisas vigentes de conseguir un margen libre  $\geq 1\text{mm}$  con un remanente hepático suficiente.(19) Sin embargo, deben de tenerse en cuenta la situación y características de las lesiones, así como su relación con los pedículos portales y ramas venosas hepáticas en un intento por sacrificar la menor cantidad de parénquima, realizando siempre que sea posible resecciones atípicas dada su equivalencia en cuanto a resultados oncológicos a las resecciones anatómicas en el caso de las mhCCR.(95, 96) Este esfuerzo por la preservación de parénquima está justificado dada la tendencia actual a considerar a la enfermedad metastásica hepática de origen colorrectal como una *enfermedad crónica*, pudiendo llegar a realizarse hepatectomías repetidas en el curso de la enfermedad de un paciente con resultados de supervivencia similares o superiores a largo plazo a los de aquellos pacientes con una única hepatectomía.(97)

La planificación puede realizarse con las imágenes en dos dimensiones obtenidas durante la estadificación de la enfermedad mediante TC y/o RMN. Con el software y la experiencia adecuada, pueden marcarse en las imágenes las lesiones a resear y plantear los planos de resección más adecuados.(98) En los últimos años, la mejora de los sistemas informáticos han favorecido la creación de modelos tridimensionales (3D) a partir del procesamiento automático o semiautomático (con participación del radiólogo o técnico) de las imágenes obtenidas en 2D. Estos modelos 3D son capaces de reproducir una segmentación hepática más cercana a la realidad que cuando se aplica el modelo de Couinaud

sobre las imágenes 2D, permitiendo de esta manera un ahorro estricto de parénquima hepático en la futura resección, así como dotar al cirujano de una visión más realista de la localización y relación del tumor con vasos sanguíneos y ramos biliares. La *interface* permite al usuario rotar el modelo, incluir o suprimir estructuras anatómicas y/o segmentos hepáticos e incluso calcular el remanente hepático tras la resección prevista. Con esta tecnología, la planificación quirúrgica puede conseguir una cirugía con mayor probabilidad de R0 a la vez que más segura (**Figura 6**).<sup>(99)</sup>

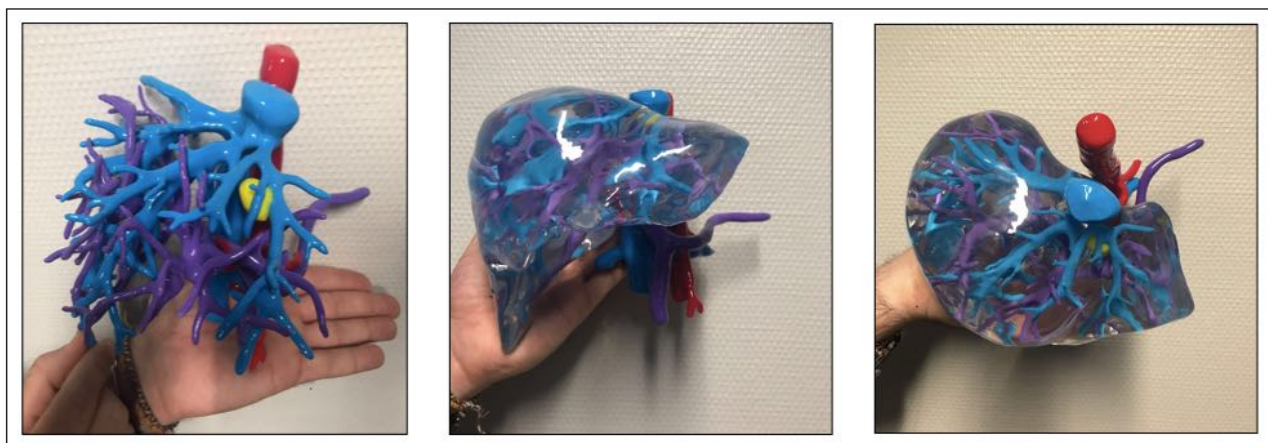


**Figura 6:** Reconstrucción 3D para planificación quirúrgica.

Entre muchas posibilidades disponibles, véase el hígado con las metástasis coloreadas en amarillo y su relación con el árbol portal (a), con las ramas venosas (b), y con ramificaciones portales y arteriales y sin el parénquima correspondiente al hígado izquierdo (c).

La impresión de modelos 3D es una evolución de esta técnica, permitiendo la obtención de modelos físicos del hígado real del paciente gracias a impresoras 3D que procesan las imágenes de TC y RNM. Estos modelos reproducen el hígado con los tumores, pedículos portales, ramos biliares y ramas venosas, permitiendo al cirujano tener el hígado literalmente en sus manos antes de la cirugía y ver la relación real entre estructuras (**Figura 7**).<sup>(100)</sup>

Lamentablemente, tanto la tecnología de planificación por imagen en 3D como la impresión de modelos 3D no están disponibles en muchos centros hospitalarios debido a sus altos costes.



**Figura 7:** Modelo 3D impreso de un caso real.

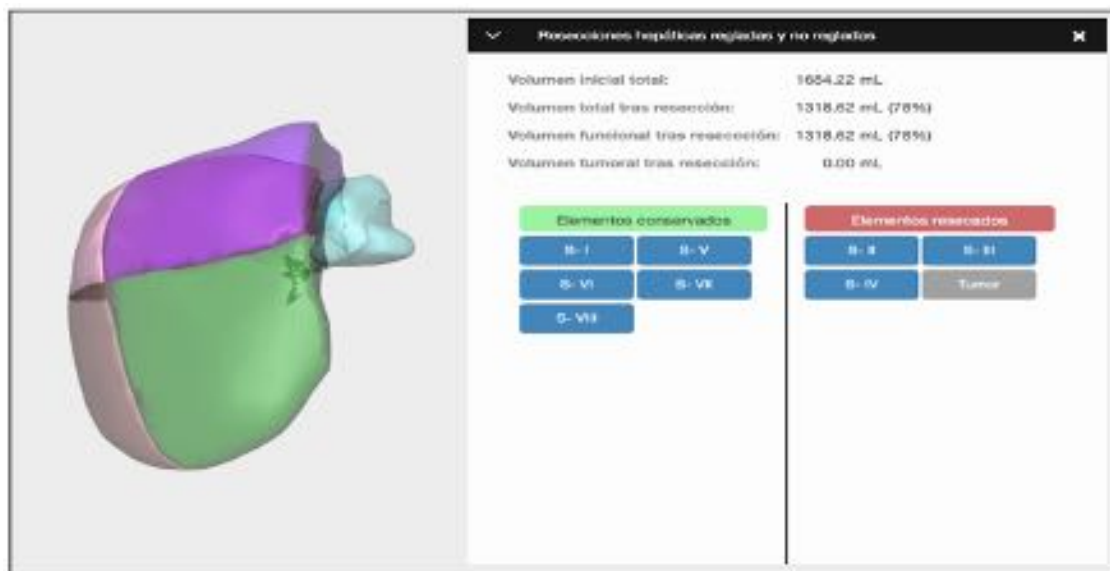
### ***Cálculo del remanente hepático futuro.***

Un remanente hepático pequeño es una de las principales causas de insuficiencia hepática post-hepatectomía, por lo que en el caso de resecciones mayores ( $\geq 4$  segmentos) su cálculo preoperatorio es obligado para evitar esta complicación.(21, 101) El remanente hepático futuro (FLR) es el volumen hepático restante tras la resección prevista. Si bien en un hígado sin patología previa un FLR adecuado es aquel  $\geq 20-30\%$  del volumen funcional hepático (volumen funcional = volumen total del hígado - tumor y vasos de mayor tamaño), en el caso de la cirugía de las metástasis hepáticas debido al efecto tóxico del tratamiento quimioterápico que reciben una gran mayoría de los pacientes se aconseja un FLR  $\geq 30-40\%$ , particularmente en aquellos pacientes que han recibido  $\geq 6$  ciclos preoperatorios.(102)

Existe otra forma de cálculo del remanente estimada en base al área de superficie corporal total en vez de al volumen hepático, que ha demostrado ser equivalente al método anteriormente descrito e incluso poder identificar un 11% de casos donde la volumetría habitual infravaloraría el riesgo de insuficiencia hepática postoperatoria.

Así, la fórmula matemática para el cálculo del volumen total hepático estimado en centímetros cúbicos sería:  $-794.41 + (1267.28 \times \text{área de superficie corporal})$ .(103)

La **volumetría hepática** se realiza usando un software específico que a partir de las imágenes del TC o RMN preoperatorias permite calcular el volumen tumoral, el volumen total hepático, el volumen funcional hepático y el remanente hepático futuro. Esta técnica ha demostrado buena correlación entre los volúmenes calculados y el peso de las piezas resecadas(104) y es a día de hoy la técnica de elección para valorar la seguridad de un paciente de cara a una resección hepática. (105) Dependiendo del tipo de software, este proceso puede ser manual (un operador debe de ir marcando en los sucesivas imágenes los límites del tumor, estructuras vasculares, zona a reseca y FLR) o automatizado (el software es capaz de identificar y separar dichas estructuras en función de su densidad). Si bien pueden conseguirse resultados satisfactorios con ambos tipos de software, el automatizado completa el estudio en menos tiempo y con mucha menor carga de trabajo para el operador(106, 107) ([Figura 8](#)).



**Figura 8:** Volumetría hepática preoperatoria.



### **1.3.3. Técnica quirúrgica de la resección hepática.**

Una vez planificada la cirugía y comprobado que el remanente futuro es adecuado, pasamos a la fase resectiva. El desarrollo de la laparoscopia hepática en la última década ha consolidado a esta vía como una alternativa equivalente a la vía abierta en términos de seguridad y supervivencia a largo plazo. Ha demostrado ser superior a la cirugía abierta en cuanto a pérdidas sanguíneas, necesidad de transfusión, disminución de márgenes R1 y mejores datos de supervivencia a corto plazo.(108, 109)

Toda resección hepática mayor se compone de 4 tiempos principales: exploración de la cavidad abdominal y realización de ecografía intraoperatoria, control vascular aferente, control vascular referente (retorno venoso) y transección del parénquima hepático.

#### ***1.3.3.1. Exploración abdominal y ecografía intraoperatoria.***

Toda intervención comienza con una exploración exhaustiva de la cavidad abdominal en busca de posibles implantes peritoneales. La visualización de cualquier nódulo sospechoso de carcinomatosis, implica su exéresis y estudio anatomopatológico intraoperatorio. Siempre que la resección hepática sea posible, la presencia de enfermedad peritoneal limitada y resecable, no será un impedimento para proseguir la cirugía.(53)

El uso de la ecografía intraoperatoria sigue vigente como parte necesaria de toda resección hepática, tanto por su utilidad a la hora de realizar la resección (relación entre tumor y estructuras, plano de resección, margen...) como por su capacidad para poder detectar nuevas lesiones durante la intervención.(19, 109)

### **1.3.3.2. Control vascular y transección del parénquima.**

J. H. Pringle describió en 1908 el clampaje completo del pedículo hepático para disminuir el sangrado en una serie de pacientes con rotura hepática.(110) La maniobra que lleva su nombre se utiliza durante la fase de transección hepática para impedir el flujo portal y arterial al hígado, lo que unido a unas presiones venosas centrales  $\leq 5$  mmHg(111) minimizan el sangrado hepático. Periodos de oclusión de 15-20 minutos seguidos de 5 minutos de descanso han demostrado ser seguros por encima de 120 minutos de clampaje acumulado.(112, 113)

Según el orden elegido para el control de los elementos vasculares y la transección parenquimatosa podemos diferenciar tres planteamientos técnicos distintos:

1- Técnica de Lortat-Jacob:(114) control aferente seguido de control eferente antes de la transección hepática. Primera técnica descrita para la realización de hepatectomía derecha, con la ventaja teórica de conseguir un campo exangüe pero con posibilidad de sangrados graves y embolias gaseosas en el caso de rotura de las ramas principales de las venas suprahepáticas.

2- Técnica de Tung y Quang:(115) control intraparenquimatoso de vasos aferentes y eferentes a medida que se van exponiendo durante la transección.

3- Técnica de Bismuth: es la técnica más extendida. Consiste en el clampaje y sección inicial de vasos aferentes sin incluir vía biliar seguida del control venoso, que puede obviarse si es dificultosa. Se procede después a la transección del parénquima, seccionando la vía biliar a nivel intrahepático y por último la vena suprahepática correspondiente.(116)

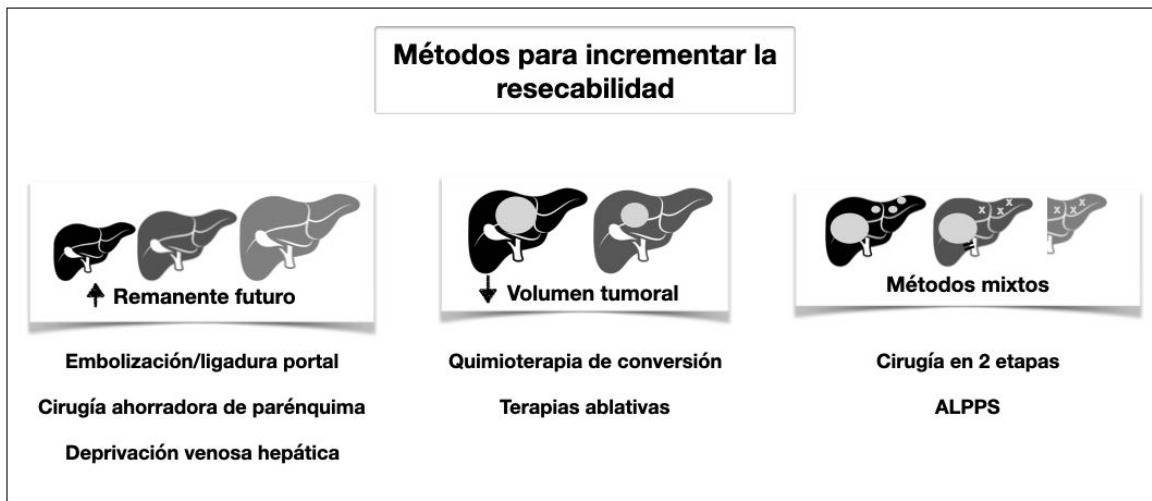
En la búsqueda de un método perfecto de transección, se han probado a lo largo de la historia distintas modalidades: la digitoclasia o aplastamiento del parénquima entre los dedos para exponer y ligar después los vasos; la Kelly-clasia, evolución de la anterior técnica usando pinzas de Kelly;(117) la cavitación de

parénquima usando la disección ultrasónica (CUSA, Integra, EEUU); la hidrodissección usando un chorro a presión de agua (Hydrojet, Erbe, Alemania); el uso de energía mediante radiofrecuencia (TissueLink, Tissuelink medical, EEUU) y los selladores de vasos (Ligasure, Medtronic, EEUU) entre otros.(118) Se han realizado múltiples comparativas entre las distintas opciones sin que ninguna de las técnicas más modernas haya sido superior a la Kelly-clasia, que sigue siendo la técnica más rápida, con menor sangrado asociado y obviamente la más barata, por lo que sigue considerándose el estándar con el que comparar cualquier nueva técnica.(119, 120)

#### **1.3.4. Métodos para aumentar la resecabilidad de pacientes no resecables de inicio. Estrategias oncoquirúrgicas.**

Las principal causa de irresecabilidad técnica en la cirugía de las mhCCR es la imposibilidad de conseguir una resección R0 conservando un remanente hepático futuro suficiente. Para solventar este problema se han propuesto distintos métodos para aumentar la resecabilidad.(11)

Podemos clasificar estos métodos según su mecanismo en tres grupos: disminución del volumen tumoral (terapias ablativas y quimioterapia de conversión), aumento del remanente futuro (embolización o ligadura portal, deprivación venosa hepática y cirugía ahorradora de parénquima) y métodos mixtos (cirugía en 2 etapas y ALPPS) (**Figura 9**).



**Figura 9:** Métodos actuales para incrementar la resecabilidad.

Tan importante como la sucesiva aparición de nuevos recursos técnicos ha sido el establecimiento de una estrategia lógica para su uso coordinado, y a veces sucesivo, que consiga la meta de convertir en resecable a un paciente de entrada irresecable. En 2012 R. Adam et al.(19) publicaron un consenso multidisciplinar sobre el enfoque oncoquirúrgico para estandarizar el manejo de las metástasis hepáticas de cáncer colorrectal. Establecieron los pilares para el diagnóstico, tratamiento y valoración de la respuesta o progresión de la enfermedad de estos pacientes (**Tabla 2**). Sobre esta base, se han ido desarrollando los algoritmos de diagnóstico y tratamiento de esta patología, actualizados en las últimas guías clínicas con la inclusión de las técnicas más recientes.(13, 31)

#### **1.3.4.1. Quimioterapia de conversión.**

La quimioterapia de conversión es aquella utilizada para intentar disminuir la carga tumoral y hacer resecable a un paciente que de entrada no lo es. Dentro de la quimioterapia neoadyuvante, esta estrategia terapéutica se refiere específicamente a la que se emplea en pacientes potencialmente resecables o incluso en el primer grupo de pacientes irresecables referidos anteriormente.(19)

El objetivo principal de la terapia de conversión es conseguir la resecabilidad lo antes posible sin necesidad de obtener una respuesta completa. En cuanto un paciente se estime como resecable, debe de intervenirse sin prolongar la quimioterapia.(19)

**Tabla 2:** Enfoque oncoquirúrgico en el tratamiento de las mhCCR.

Recomendaciones para el manejo oncoquirúrgico de las metástasis hepáticas de cáncer colorrectal
• El principal objetivo del tratamiento es conseguir un intervalo largo de supervivencia libre de enfermedad tras la cirugía.
• La valoración de resecabilidad preoperatoria debe de realizarse mediante TC multicorte y/o RMN hepática.
• La valoración de resecabilidad intraoperatoria debe de realizarse mediante ecografía, preferiblemente con contraste.
• Uso de esquemas de quimioterapia óptima para los pacientes potencialmente resecables: dobletes o tripletes + biológicos.
• Deben de administrarse al menos 4 ciclos de QT en primera línea, reevaluando la respuesta cada 2 meses.
• Valoración de la respuesta al tratamiento mediante criterios RECIST o criterios morfológicos cuando se usen antiangiogénicos.
• La duración de la QT debe ser la mínima posible y realizar la cirugía en cuanto sea posible en ausencia de progresión.
• El número de metástasis o la edad del paciente no debe ser una contraindicación absoluta para cirugía combinada con QT.
• El abordaje reverso (hígado primero) en los casos sincrónicos tiene los mismos resultados que el orden convencional.
• Independiente de ser inicialmente resecable o irresecable, la cura o al menos una supervivencia larga es posible tras la resección de las metástasis.
• El manejo multidisciplinario es esencial para mejorar los resultados clínicos y de supervivencia.

*Adam R, De Gramont A, Figueras J, Guthrie A, Kokudo N, Kunstlinger F, et al.*

*The Oncosurgery Approach to Managing Liver Metastases from Colorectal Cancer:*

*A Multidisciplinary International Consensus.*

*The Oncologist 2012 Oct 26;17(10):1225–39.*

### **1.3.4.2. Ablación tumoral.**

Las terapias de ablación o de destrucción local de tumores permiten mediante el uso de agentes químicos o físicos la destrucción de lesiones tumorales sin afectar al parénquima hepático circundante. El tratamiento se realiza mediante la introducción en el parénquima hepático de una aguja guiada por imagen hasta llegar al tumor a tratar, consiguiendo la destrucción tumoral mediante la aplicación de calor focal (radiofrecuencia y microondas), frío extremo (crioablación), radiación (braquiterapia) o alteración de la membrana celular mediante alto voltaje (electroporación irreversible).(121)

La **radiofrecuencia** es la técnica de uso más extendido y más estudiada desde sus inicios en la década de 1990. Distintos estudios han establecido el tamaño tumoral de hasta 3 cm como el ideal para este tratamiento, consiguiéndose en este grupo resultados de supervivencia similares a la resección quirúrgica.(122, 123)

La **ablación por microondas** ofrece una serie de ventajas sobre la radiofrecuencia: calentamiento más homogéneo, posibilidad de alcanzar temperaturas más altas y mucha menos susceptibilidad a la disipación de calor. Por todo ello, es previsible que esta técnica sustituya progresivamente a la radiofrecuencia como estándar de facto.(124)

La **electroporación irreversible** produce alteraciones permanentes en la permeabilidad de la membrana celular mediante el uso de pulsos ultracortos de alto voltaje, dando lugar a la muerte celular. Permite su uso en tumores en contigüidad con grandes vasos y vías biliares, teniendo así un papel clave como alternativa a radiofrecuencia y microondas, contraindicadas en cercanía a dichas estructuras.(125)

#### ***1.3.4.3. Embolización portal.***

En 1990 M. Makuuchi describió la embolización portal preoperatoria como técnica para incrementar el remanente hepático futuro y disminuir así la incidencia de insuficiencia hepática en el postoperatorio.(126) La técnica consiste en la canalización de la rama portal nutricia del hígado tumoral a resecar y su obturación mediante microesferas de distintos materiales. La obstrucción del flujo portal a determinado territorio hepático condiciona dos efectos: atrofia de la región irrigada por dicho ramo portal e hipertrofia del resto del hígado. El acceso al árbol portal suele realizarse hoy día mediante una técnica percutánea transhepática guiada por ecografía,(127) reservándose la ligadura quirúrgica cuando es preciso realizar una intervención, por ejemplo el primer tiempo de una cirugía en dos etapas.(128)

#### **1.3.4.4. Deprivación venosa hepática.**

Aunque la embolización portal ha demostrado ser una técnica segura y efectiva, no consigue el aumento deseado de remanente futuro en todos los pacientes. En 2016, Guiu et al.(129) publicaron su experiencia inicial con la técnica de deprivación venosa hepática, consistente en la embolización simultánea de ramas portales y de drenaje venoso de un territorio hepático. Consiguieron de esta manera una hipertrofia del remanente futuro desde un 28.2% (rango 22.4-33.3%) hasta un 40.9% (rango 33.6-59.3%) en 23 días (rango 13-30 días) tras el procedimiento, con un éxito del procedimiento del 100% y sin complicaciones relevantes. Un estudio más reciente valoró el incremento del remanente futuro tanto en volumen como en función hepática tras embolización portal o deprivación venosa, observando un mayor incremento de volumen (52.6 vs 28.7% ) y de funcionalidad del remanente a las tres semanas en los casos con deprivación venosa hepática.(130)

#### **1.3.4.5. Cirugía ahorradora de parénquima.**

La cirugía ahorradora de parénquima consiste en la realización de resecciones atípicas para el tratamiento de lesiones hepáticas combinadas a veces con técnicas ablativas, como alternativa a resecciones hepáticas habituales que implicarían un mayor sacrificio de parénquima. El concepto de esta técnica se basa en 2 pilares esenciales: equivalencia oncológica entre resecciones atípicas y anatómicas en el caso de las mhCCR,(96) y disminución de morbilidad-mortalidad asociada a las resecciones *menores* ( $\leq 3$  vs.  $\geq 4$  segmentos).(131)

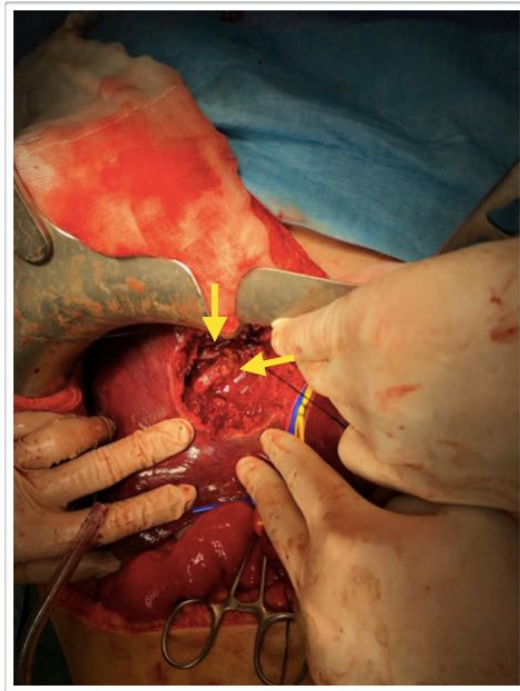
Gold et al.(132) publicaron en 2008 la experiencia del Memorial Sloan Kettering de 440 pacientes consecutivos con metástasis bilobares tratados mediante resección quirúrgica, observando como a lo largo del periodo de estudio la tendencia había sido el abandono de hepatectomías mayores o extendidas en beneficio de la cirugía ahorradora de parénquima. Comprobaron una mejora de la morbi-mortalidad a

favor de la cirugía ahorradora de parénquima con resultados oncológicos y de supervivencia equivalentes a las resecciones mayores, resultados que han sido confirmados en estudios posteriores(133-136) (**Figura 10**).

#### **1.3.4.6. Cirugía hepática en dos etapas y ALPPS.**

La cirugía en dos etapas fue descrita por primera vez por el grupo de Paul Brousse en el año 2000(137) como un método diseñado para la resección de casos de metástasis bilaterales y remanente futuro insuficiente. En una primera etapa se resecaban todas la lesiones posibles con la intención de que la segunda cirugía sea curativa, a las 3 semanas del procedimiento se reinicia la quimioterapia y en caso de conseguirse el remanente adecuado y confirmarse que no existe progresión de la enfermedad, se realiza una segunda hepatectomía que reseca la enfermedad restante. Esta tecnica fue posteriormente modificada por Jaeck et al. en 2004,(138) añadiendo una embolización portal entre la primera y la segunda etapa para conseguir una hipertrofia del remanente hepático. Gracias a este cambio, no observaron mortalidad alguna tras la segunda hepatectomía en su serie. En 2007 Clavien et al. cambiaron la embolización portal entre etapas por una ligadura portal durante la primera cirugía, consiguiendo acortar los tiempos entre etapas a 4 semanas de media.(139) El talón de Aquiles de esta técnica es la pérdida de pacientes que no llegan a la segunda etapa, bien por progresión de la enfermedad o bien por no alcanzar el remanente adecuado.(140)





**Figura 10:** Ejemplo de cirugía preservadora de parénquima.

Resección atípica de metástasis única en segmentos 7-8  
en cercanía de venas suprahepáticas media y derecha (flechas).

Una evolución más agresiva de esta técnica fue realizada por primera vez en 2007 por el cirujano alemán Hans Schlitt durante una cirugía a un paciente en el que había planificado una hepatectomía derecha extendida para un tumor de Klatskin. Viendo que no tendría un remanente suficiente con los segmentos 2-3, tomó la decisión de realizar una hepático-yeyunostomía al árbol biliar izquierdo precisando para ello la división del parénquima a la derecha del ligamento falciforme, con la consiguiente desvascularización del segmento 4.

Por último, realizó una ligadura portal derecha en un intento por hipertrofiar los segmentos 2-3. En el TC de control al 8º día tras la resección, observó una importante hipertrofia del remanente, completando posteriormente la hepatectomía sin incidencias. Esta técnica ha pasado a denominarse ALLPS, acrónimo en inglés de *partición hepática y ligadura portal asociadas para cirugía en dos*

*etapas.*(141) En 2014 se presentaron los resultados iniciales de un registro multinacional con un total de 202 pacientes intervenidos con esta técnica, consiguiéndose una mediana de incremento del remanente futuro del 80% a los 7 días del procedimiento. Sin embargo, pudo observarse que esta técnica está lastrada por una alta morbilidad-mortalidad postoperatoria, con un 9% de mortalidad a los 90 días y una incidencia de morbilidad grave ( $\geq$ Dindo-Clavien IIIb) del 27%. A día de hoy, la indicación para realizar esta u otra técnica no está clara quedando a criterio del cirujano, aunque cada vez más grupos abogan por su uso en aquellos casos donde no se prevea conseguir un remanente suficiente mediante otra técnica. {Moris, 2017, Operative Results and Oncologic Outcomes of Associating Liver Partition and Portal Vein Ligation for Staged Hepatectomy (ALPPS) Versus Two-Stage Hepatectomy (TSH) in Patients with Unresectable Colorectal Liver Metastases: A Systematic Review and Meta-Analysis; Baumgart, 2019, Two-Stage Hepatectomy and ALPPS for Advanced Bilateral Liver Metastases: a Tailored Approach Balancing Risk and Outcome

El uso de estas estrategias consigue rescatar para resección con expectativa de R0 entre un 10-30% del 85% de pacientes no resecables de inicio, a coste de la realización de procedimientos cada vez más agresivos con remanentes hepáticos muy ajustados. Dado que además todos estos pacientes van a recibir numerosos ciclos de quimioterapia antes de la cirugía, parece indispensable encontrar la forma de estudiar de forma preoperatoria la intensidad del posible daño hepático asociado. Como veremos más adelante, este daño hepático postquimioterapia va a favorecer el desarrollo de insuficiencia hepática postoperatoria con un aumento no desdeñable de morbimortalidad.

## 1.4. Función y regeneración hepática. Insuficiencia hepática postoperatoria.

La insuficiencia hepática postoperatoria es una de las más temibles complicaciones tras la realización de una hepatectomía, asociando importantes tasas de morbilidad-mortalidad.{Rahbari, 2011, Posthepatectomy liver failure: a definition and grading by the International Study Group of Liver Surgery (ISGLS)} Esta complicación traduce una regeneración hepática anómala, derivada a su vez de un volumen y/o una capacidad funcional insuficiente del remanente.

### 1.4.1. Estudio preoperatorio de la función hepática.

La función del hígado es tremendamente compleja, siendo capaz de realizar de forma simultánea múltiples funciones tanto metabólicas como inmunológicas. De esta manera, se encarga por un lado de la síntesis y excreción de distintas sustancias endógenas; y por el otro, del metabolismo y degradación de otras, tanto endógenas como exógenas. Como veremos más adelante, la alteración en la síntesis y excreción de factores de coagulación y bilirrubina se utiliza para la definición de insuficiencia hepática.

Desde el punto de vista inmunológico, tiene una importante capacidad de neutralización de microorganismos y toxinas que llegan al hígado vía portal gracias a la función fagocítica de las células de Kupffer. Esta multifuncionalidad explica que no exista una prueba diagnóstica que pueda valorar por sí sola todos los componentes de la función hepática.(105)

La valoración preoperatoria de la función hepática ha ganado importancia en la última década como método para la selección de pacientes de cara a resecciones

hepáticas extensas en un intento por disminuir la incidencia de insuficiencia hepática postoperatoria. La base de su importancia es la evidencia actual de que volumen y función hepáticas no tienen por qué ser equivalentes y que por tanto la evaluación preoperatoria únicamente con volumetría puede sobrestimar la reserva funcional del remanente futuro, particularmente es hígados dañados por quimioterapia.(142, 143)

Existen actualmente múltiples tipos de tests para evaluar de forma preoperatoria la función hepática: analíticos, dinámicos, de imagen y de medicina nuclear. Exponemos a continuación los más relevantes.

Los **parámetros analíticos preoperatorios** tienen una utilidad limitada para la estratificación preoperatoria del riesgo quirúrgico, dado que incluso pacientes con alteraciones histológicas significativas hepáticas por el uso de quimioterapia, no reflejan en la analítica preoperatoria alteraciones relevantes. Aunque se han identificado parámetros analíticos preoperatorios asociados a una mortalidad postoperatoria >20% como bilirrubina total >3.2mg/dL o Lactato >4.5mmol/L, (144) no podemos considerar esta técnica como una buena prueba de screening, debido a que sólo identifica una parte de la población con una alteración ya evidente de la función hepática.

El **aclaramiento de verde de indocianina** es el test dinámico de función hepática mas conocido y extendido en la práctica clínica. El verde de indocianina (ICG) es un colorante que tiene la propiedad de que tras su inyección intravenosa, se une en cuestión de segundos casi en su totalidad a proteínas transportadoras y es captado por los hepatocitos para ser eliminado sin metabolizar por vía biliar, sin pasar previamente a la circulación enterohepática. La medida del aclaramiento se realiza mediante determinaciones seriadas en sangre o de forma preferible, mediante el uso de espectrofotometría con un sensor transcutáneo. La velocidad de aclaramiento puede expresarse como el porcentaje de ICG restante a los 15 minutos

de la inyección (ICG-R15), siendo  $\leq 15$  el resultado habitual en individuos sanos. También puede expresarse como el porcentaje de eliminación del colorante por minuto (ICG-PDR), considerándose  $\geq 18\%$  una función normal.(22, 143)

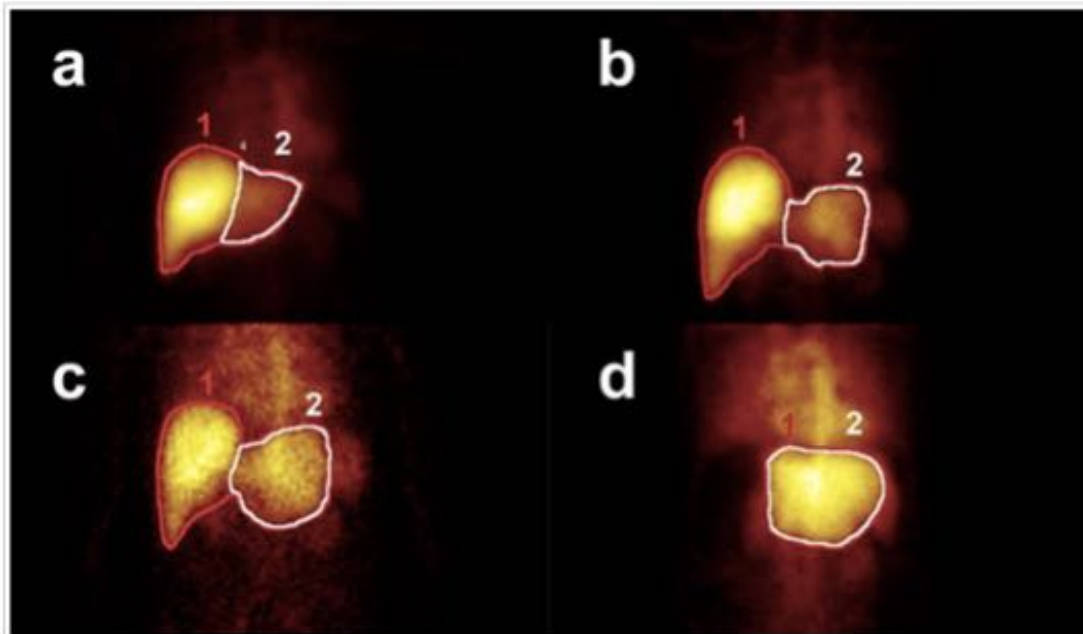
Este test presenta sin embargo dos importantes limitaciones para su uso en el caso de la cirugía de las metástasis hepáticas: la mayoría de los estudios que han validado su uso para valorar la función hepática preoperatoria se han realizado en pacientes cirróticos con hepatocarcinoma,(145-147) mientras que en el caso de las mhCCR no hay evidencia clara de su utilidad;(148, 149) y la valoración de la función hepática es global para todo el órgano sin poder concretar un área específica del hígado.(150)

Entre las distintas pruebas disponibles de medicina nuclear para la valoración de la función hepática, la **escintigrafía con Tc99m-Mebrofenina** es la más usada. La Mebrofenina es un análogo de la Lidocaina que se absorbe por los hepatocitos y se excreta por bilis sin metabolismo alguno. Su marcaje con Tecnecio 99m permite la valoración de su captación hepática mediante escintigrafía. Posteriormente se realiza un SPECT-TC que aporta información visual y funcional tanto del hígado en su conjunto como de áreas específicas(151) (**Figura 11**). Esta técnica ha demostrado su utilidad para la valoración funcional preoperatoria hepática tanto global como segmentaria, siendo especialmente útil tras la realización de técnicas como la embolización portal para valorar el remanente futuro.(142, 152) Ha sido además fundamental para determinar la discordancia entre recuperación de funcionalidad del remanente tras la primera etapa del ALPPS en contraste con el aumento de volumen. Guiándonos por el incremento del volumen estaríamos sobrestimando la función hepática y este hecho podría explicar la alta morbi-mortalidad de esta técnica aun con remanentes teóricamente suficientes.(153)

El uso de esta técnica para la valoración prequirúrgica del efecto del daño hepático postquimioterapia sobre la función hepática ha demostrado validez sólo en aquellos casos con que recibieron  $\geq 12$  ciclos. En este subgrupo de pacientes se

ha observado que la alteración de la funcionalidad persiste al menos 4 semanas tras el cese de tratamiento, por lo que su utilidad radicaría en identificar a aquellos pacientes con quimioterapia preoperatoria extensa que precisarían prolongar el periodo habitual entre interrupción de la QT y la resección hepática.(154)

Como todas la técnicas de medicina nuclear, implica radiación para el paciente y su uso está limitado a centros de referencia que dispongan de este equipamiento.



**Figura 11:** Escintigrafía con Tc99m-Mebrofenina en ALPPS.

Contorno del hígado marcado con línea roja y remanente futuro (segmentos 1,2 y 3) con línea blanca. Situación basal previa a cirugía (a); tras la primera fase del ALPPS, aumento de captación en el remanente futuro en el día postoperatorio 3 (b) y 8 (c); y tras completar la segunda fase, incremento aún mayor de captación del remanente en día 20 (d).

*Cieslak KP, Olthof PB, van Lienden KP, Besselink MG, Busch ORC, van Gulik TM, et al. Assessment of Liver Function Using (99m)Tc-Mebrofenin Hepatobiliary Scintigraphy in ALPPS (Associating Liver Partition and Portal Vein Ligation for Staged Hepatectomy). Case Rep Gastroenterol. Karger Publishers; 2015 Sep;9(3):353–60.*

La RNM con ácido gadoxético (Primovist®) como contraste hepatoespecífico facilita el estudio anatómico, volumétrico y funcional del hígado en una única prueba. El ácido gadoxético se absorbe de forma prioritaria por los hepatocitos y se elimina sin metabolizar por vía biliar. El estudio anatómico y volumétrico se

obtiene gracias al comportamiento del ácido gadoxético inicialmente como contraste extracelular. El incremento relativo de la intensidad de señal entre la fase sin contraste y la fase hepatobiliar, se correlaciona con la función hepática. La excreción biliar del contraste permite además el estudio de la vía biliar.(155)

Esta prueba ha demostrado su utilidad para la valoración preoperatoria en la cirugía del hepatocarcinoma en cuanto a funcionalidad hepática global y segmentaria, siendo superior al aclaramiento de verde de indocianina.(156, 157) Por otro lado, su eficacia es similar a la de la escintigrafía con Tc99m-Mebrofenina, con la ventaja de ser un único procedimiento y la ausencia de radiación para el paciente.(151)

La experiencia en la monitorización del daño hepático postquimioterapia con esta técnica es todavía muy limitada: por una parte, un estudio apoya su utilidad para identificarlo según los cambios del realce relativo hepático, específicos para cada fármaco;(158) otro estudio sin embargo, entiende que no tiene utilidad alguna en el diagnóstico del síndrome de obstrucción sinusoidal secundaria a Oxaliplatino,(159) uno de los principales formas de hepatotoxicidad tras quimioterapia en el cáncer colorrectal.

La RNM con ácido gadoxético no está disponible en la mayoría de los centros e implica un aumento de coste en nuestro país respecto a la resonancia magnética tradicional.(160)

#### **1.4.2. Mecanismo de regeneración hepática.**

El hígado es un órgano único por sus propiedades de síntesis y depuración, pero también por su capacidad de regeneración. Un hígado sano puede perder hasta un 80% de su volumen y recuperar su función y volumen previo en el plazo de 3-4 semanas.

Aunque en la literatura médica es común el empleo del término hipertrofia hepática, realmente el proceso de regeneración se basa en una hiperplasia celular, esto es un aumento del número de células y no de su tamaño. Esta hiperplasia afecta a todas las poblaciones celulares que componen el parénquima hepática como hepatocitos, células del endotelio biliar, células fenestradas endoteliales, células de Kupffer y otras.

A día de hoy no conocemos completamente el proceso de regeneración, pero sí sabemos que el daño hepático estimula la secreción de una serie de factores de crecimiento y de mediadores, y que el estímulo regenerativo es mayor y el proceso es tanto más rápido cuanto mayor es el daño hepático.

La lesión del parénquima hepático produce la liberación de mediadores a nivel intrahepático entre los cuales destaca el factor de crecimiento hepatocitario (HGF). El HGF produce un estímulo directo para la replicación de los hepatocitos además de favorecer la secreción de interleuquina 6, otro importante mediador. Existen otras series de mediadores extrahepáticos como la insulina y la norepinefrina que estimulan de forma directa la hiperplasia o potencian la acción del HGF.(161, 162)

El papel del flujo portal es también muy importante en este proceso, dado que el aumento de aflujo al hígado no lesionado está directamente relacionado con la velocidad de regeneración y que la hiperplasia es más acentuada en aquellas zonas más cercanas a ramas portales. La regeneración hepática sigue un patrón no anatómico, recuperando a los 5 días de la lesión la plena funcionalidad hepática dada la rápida hiperplasia hepatocitaria, pero precisando de más días para recuperar la función de depuración y excreción debido a la mayor lentitud de replicación de las células del endotelio biliar.(163)



### **1.4.3. Insuficiencia hepática postoperatoria.**

La insuficiencia hepática postoperatoria (IHP) es una de las principales causas de morbilidad tras la cirugía hepática(21, 164) y representa la principal causa de mortalidad tras hepatectomía por mhCCR, afectando al 0-6% de los pacientes.(102) La alteración de la normal funcionalidad del órgano afecta a su capacidad de síntesis, excreción, detoxificación e inmunitaria. La disfunción de su capacidad inmunitaria, mediada entre otros mecanismos por la capacidad fagocitaria de las células de Kupffer, condiciona que 2/3 de estos pacientes tengan complicaciones sépticas que justifican el aumento de mortalidad.(165) La incidencia de la IHP es muy variable en los distintos estudios, entre 1-32% a nivel global(166) y entre 0 y 5.6% en los casos de cirugía por mhCCR,(167) posiblemente debido a la heterogeneidad en la definición de esta complicación en la literatura.

#### **1.4.3.1. Definición y clasificación.**

A lo largo de los últimos años se han realizado múltiples propuestas para la definición de la IHP, lo que sólo ha servido para crear confusión y hacer imposible la comparación de resultados entre distintos estudios.(20) La traducción clínica de la IHP es muy heterogénea como para poder usarla para su definición, variando la incidencia y severidad de ictericia, ascitis, encefalopatía y alteración de la coagulación. Existen sin embargo una serie de alteraciones analíticas constantes ante la aparición de complicaciones mayores y mortalidad postquirúrgica y por ende de fallo hepático, fundamentalmente el aumento de bilirrubina total y el aumento del tiempo de protrombina e INR.(168, 169) Estos dos parámetros representan además las funciones de síntesis y excreción del hígado, por lo que han servido de base a las definiciones más usadas como ahora veremos. La relación del aumento postoperatorio de transaminasas con el aumento de morbi-mortalidad e IHP es poco claro, con estudios que descartan esta asociación(170) y otros que la apoyan.(171)

Balzan, Belghiti et al. publicaron en 2005 la primera de las principales definiciones de IHP, los **criterios 50-50** en el quinto día postoperatorio.(172) Observaron en su serie de 775 hepatectomías los niveles postoperatorios del tiempo de protrombina y bilirrubina en sangre y como se alteraban en aquellos casos con complicaciones asociadas. En pacientes sin complicaciones, el tiempo de protrombina presentaba su valor más bajo el primer día postoperatorio mientras que la bilirrubina total alcanzaba su nivel máximo al tercer día, para volver ambos a la normalidad en el quinto. Comprobaron que aquellos pacientes que al quinto día postoperatorio tenían un tiempo de protrombina <50% y una bilirrubina total >50 $\mu$ mol/L (2.92 mg/dL) tenían un 59% de riesgo de mortalidad comparado de un 1.2% de riesgo en aquellos que no lo cumplieron.

Mullen, Ribero, Vauthey et al. establecieron en 2007 el punto de corte de **Bilirrubina >7 mg/dL** como definición de IHP.(173) Analizaron los resultados de 1039 pacientes con hígado no cirrótico sometidos a hepatectomía mayor (resección de  $\geq 3$  segmentos) y concluyeron que un pico de bilirrubina >7mg/dL, independientemente del día postoperatorio en que se produjese, fue el más potente predictor de morbilidad y mortalidad a 90 días. Postularon la superioridad de este sistema en comparación al anterior dado que al aplicar a su serie los criterios 50-50, sólo consiguieron una sensibilidad del 50% para predecir mortalidad.

El grupo internacional para el estudio de la cirugía hepática (**ISGLS**)(20) publicó en 2011 una nueva definición y clasificación por grados de la IHP. En una aproximación distinta a las publicaciones previas definieron IHP como la persistencia de alteración de INR y elevación de bilirrubina al quinto día postoperatorio o posterior, sin usar un punto de corte concreto y basándose en la observación de la normalización de coagulación y bilirrubina al quinto día en aquellos pacientes no complicados.(168, 172) Además de la definición establecieron una clasificación en grados, en función de su relevancia clínica y el manejo que precisan estos pacientes. Definieron 3 grados de IHP:

- Grado A: alteración de los parámetros analíticos (Bilirrubina total e INR) sin requerir ningún cambio en el manejo clínico del paciente. Estos pacientes sólo presentan alteración analítica, sin ningún otro síntoma relevante.

- Grado B: necesidad de cambio en el manejo clínico habitual del paciente pero sin requerir tratamiento invasivo. Pueden presentar en su evolución ascitis relevante con ganancia de peso, insuficiencia respiratoria moderada y signos de encefalopatía hepática moderada. Estos paciente pueden ser manejados en

unidades de cuidados intermedios o intensivos, dependiendo del centro hospitalario. Pueden precisar para su manejo el uso de albúmina, diuréticos, plasma fresco congelado y ventilación no invasiva.

- Grado C: necesidad de cambio en el manejo clínico habitual del paciente requiriendo tratamiento invasivo. La presentación clínica puede asociar ascitis importante, inestabilidad hemodinámica, insuficiencia respiratoria severa y encefalopatía. Para su manejo deben de ingresar en una unidad de cuidados intensivos pudiendo precisar ventilación invasiva, hemofiltración y drogas vasoactivas entre otras medidas. Dado el alto riesgo de complicaciones infecciosas, se contempla la cobertura profiláctica con antibioterapia.

Esta clasificación ha sido validada posteriormente y comparada con las otras definiciones de IHP, mostrando que los grados B y C en particular tiene una alta sensibilidad para predecir morbi-mortalidad relevante, equivalentes a los criterios 50-50 y el pico de bilirrubina  $>7\text{mg/dL}$ .(166)

#### **1.4.3.2. Factores de riesgo.**

Los factores de riesgo para el desarrollo de insuficiencia hepática postoperatoria podemos dividirlos en 3 grupos: relacionados con el paciente, con el hígado y con la cirugía.

*a) Relacionados con el paciente:*

Estos factores son similares a las condiciones basales del paciente que se tienen en cuenta durante la selección de pacientes para cirugía: edad avanzada, fragilidad, comorbilidad y estado nutricional entre otros.

*b) Relacionados con el hígado:*

La calidad del parénquima hepático va a influir de forma determinante en la evolución postoperatoria. La capacidad y velocidad de regeneración hepatocitaria dependerá de la existencia o no de patología de base en el hígado, precisando mayores remanentes hepáticos para preservar la función hepática a mayor daño histológico de base.(174)

La quimioterapia preoperatoria es la principal causa de daño hepático en los pacientes que se intervienen de mhCCR. Se ha establecido una relación directa entre los principales fármacos empleados para el tratamiento quimioterápico de esta enfermedad con patrones específicos de daño histológico y estos a su vez con una distinta incidencia de morbilidad postoperatoria pero sin un aumento asociado de mortalidad. La esteatosis hepática se asocia al tratamiento con 5-Fluoracilo y conlleva un aumento de complicaciones infecciosas y de incidencia de insuficiencia hepática postoperatoria. La esteatohepatitis viene asociada al uso del Irinotecan y condiciona un aumento de la morbilidad en general. Por último, el Oxaliplatino induce el síndrome de obstrucción sinusoidal, que favorece el riesgo de sangrado intraoperatorio y la necesidad de transfusiones sanguíneas así como la frecuencia de aparición de IHP.(175, 176)

La **cirrosis hepática** es un fenómeno mucho más frecuente en el caso del hepatocarcinoma pero también puede estar presente entre los antecedentes de un paciente diagnosticado de mhCCR. La cirrosis ha demostrado alterar de forma determinante el proceso de regeneración y crecimiento hepático tras resecciones

mayores, asociándose a altas tasas de mortalidad (5-6.5%) y de fallo hepático tras hepatectomía.(21, 177) Esta tasa de complicaciones empeora de forma directa a menor reserva funcional, limitándose la selección de pacientes para hepatectomías mayores a pacientes Child A sin hipertensión portal asociada.(178)

c) *Relacionados con la cirugía:*

La extensión de la cirugía va a condicionar de forma directa el **remanente hepático futuro (FLR)** que representa, como hemos explicado antes, el principal factor de riesgo para el desarrollo de insuficiencia hepática postoperatoria.(21) El volumen mínimo aconsejado del remanente futuro dependerá de la funcionalidad de base del órgano y de la existencia de lesión parenquimatosa previa. De esta manera, las recomendaciones actuales para evitar una IHP son la preservación de  $\geq 20\%$  del parénquima en hígado sano,  $\geq 30\%$  en hígado esteatósico o con quimioterapia previa, y  $\geq 40\%$  en el caso de cirrosis.(55, 179) Un volumen insuficiente del remanente puede condicionar además de su incapacidad funcional, la lesión del propio remanente y empeoramiento del cuadro debido al **síndrome *small for size***. Descrito originalmente en el contexto del trasplante hepático de donante vivo, se define como la insuficiencia hepática secundaria a un implante demasiado pequeño para un receptor determinado.(180) La llegada a un remanente de pequeño tamaño del flujo portal inicialmente destinado a todo el órgano, produce una hiperpresión a nivel sinusoidal con disrupción del endotelio y hemorragias perisusoidal y periportal en la fase aguda. El aumento relativo del flujo portal condiciona como respuesta una disminución del flujo arterial hepático con colangitis isquémica en la fase tardía.(181) Las mismas consecuencias clínicas y daño histopatológico pueden observarse en los casos de IHP tras resección hepática, lo que nos invita a pensar que representan una misma entidad en dos situaciones distintas.(182) La demostración de que la presión portal es un factor predictor independiente de desarrollo de fallo hepático tras resección en hígado no

cirrótico y que las estrategias para su modulación (uso de somatostatina, ligadura de la arteria esplénica...) disminuyen su incidencia, han llevado a algunos grupos a poner su atención sobre el flujo portal en vez de sobre el volumen del remanente, acuñando el concepto de *small for flow*.(181, 183)

El **sangrado intraoperatorio** mayor a 1 litro y la necesidad de transfusión intraoperatoria se asocian con un aumento de IHP, en probable relación con la activación de la cascada inflamatoria secundaria a un sangrado significativo y a la inmunosupresión derivada de la transfusión sanguínea.(164, 177)

### **1.4.3.3. Prevención.**

El manejo de una insuficiencia postoperatoria grave queda limitado a medidas de soporte y tratamiento para las distintas complicaciones que pueden derivarse: encefalopatía, ascitis, coagulopatía, fallo renal, complicaciones sépticas...(164) En aquellos casos de instauración fulminante o de empeoramiento progresivo no tenemos además la posibilidad del trasplante hepático como rescate, dado que las metástasis hepáticas de cáncer colorrectal quedan a día de hoy fuera de las indicaciones en nuestro medio.(184)

De esta manera, el mejor tratamiento es intentar evitar su aparición y para ello debemos de tener en cuenta tres pasos ineludibles:(177)

1- La selección adecuada de pacientes debe de ser el primer paso, teniendo en cuenta su estado nutricional, comorbilidad, hepatopatía de base cuando exista y la posible hepatotoxicidad derivada del tratamiento quimioterápico.

2- El cálculo preoperatorio del remanente hepático, realizando tanto un cálculo volumétrico como una estimación de la función hepática preoperatoria. La estimación prequirúrgica del daño hepático secundario al tratamiento quimioterápico podría ser de suma importancia a la hora de calcular de forma individualizada el remanente mínimo necesario a conseguir en cada paciente.

3- Usar los métodos para incrementar el remanente hepático futuro en aquellos casos donde su cálculo preoperatorio lo estime insuficiente.

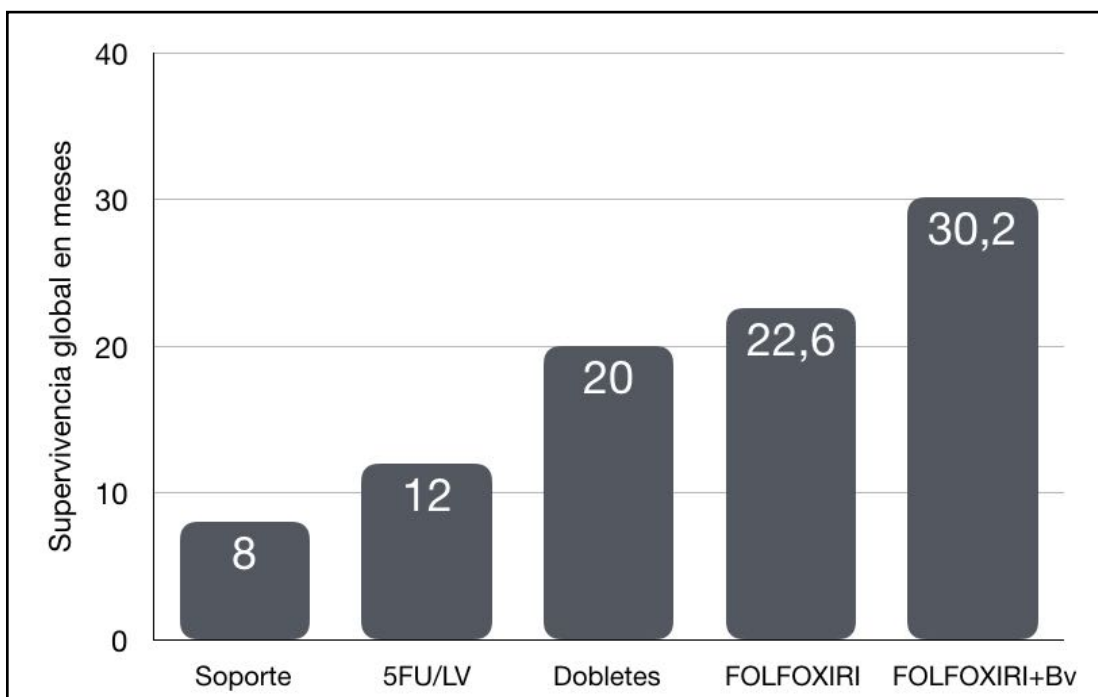
## **1.5. Papel de la Quimioterapia en el tratamiento de las metástasis hepáticas de cáncer colorrectal.**

Debemos al químico alemán Paul Ehrlich la acuñación a principios del siglo XX del término Quimioterapia, entendido como el uso de compuestos químicos para el tratamiento de la enfermedad.(185) Su uso se asimiló progresivamente al tratamiento de los cánceres hematológicos durante la década de 1940-50 con la mostaza nitrogenada y el Metotrexato. A mediados de la década de 1950, Charles Heidelberger y colegas de la Universidad de Wisconsin sintetizaron el 5-Fluoracilo, primera droga citotóxica activa frente a múltiples tumores sólidos, entre ellos el cáncer colorrectal.(186)

### **1.5.1. Justificación del uso de Quimioterapia.**

Antes del año 2000 la única terapia quimioterápica disponible para el cáncer de colon metastásico era la combinación del 5-Fluoracilo (5FU) y Leucovorín, usado fundamentalmente de forma paliativa y con resultados de supervivencia media de 12 meses, que mejoraban sensiblemente los 8 meses que se obtenían de media con el 5FU en monoterapia. La incorporación a partir del año 2000 del Oxaliplatino y el Irinotecan a la combinación 5FU/Leucovorín dió lugar a los nuevos regímenes conocidos como *dobletes* (FOLFOX y FOLFIRI respectivamente) consiguiendo un nuevo incremento en la supervivencia global media llegando a los 20 meses, con una respuesta del 40-50%.(187) Nordlinger y colaboradores

publicaron en 2008 el clásico estudio EORTC, donde confirmaban la mejora en la supervivencia al asociar quimioterapia perioperatoria a la cirugía (FOLFOX4, 6 ciclos preoperatorios y otros 6 postoperatorios) respecto a Cirugía solo, vislumbrándose además los daños colaterales que el tratamiento citotóxico produce sobre el hígado, pues si bien la mortalidad fue similar en ambos grupos, la morbilidad fue mayor en el grupo con quimioterapia.(188) Dados los buenos resultados obtenidos con los *dobletes*, se llegó a asociar en un mismo régimen Irinotecan y Oxaliplatino dando lugar al *triple* FOLFOXIRI que ha demostrado ser especialmente útil como terapia de conversión para mejorar la resecabilidad de mhCCR inicialmente no resecables, aunque a expensas de un aumento significativo de la toxicidad.(189) El advenimiento de las terapias biológicas a mitad de la década del 2000 ha conseguido en combinación con FOLFOXIRI, elevar la supervivencia media global por encima de los 30 meses,(190) consiguiéndose de esta manera casi cuadruplicar la supervivencia en cuestión de 20 años respecto a los resultados iniciales del 5FU en monoterapia(191) (Figura 12).



**Figura 12:** Mejora de la supervivencia en pacientes con mhCCR según la introducción de los distintos esquemas quimioterápicos.

Modificado de: Ismaili N. Treatment of colorectal liver metastases.

*World J Surg Onc. BioMed Central Ltd; 2011 Nov 24;9(1):154.*



Estas nuevas drogas, actúan contra dianas específicas de las células tumores con niveles tolerables de toxicidad para el paciente, y forman parte a día de hoy de la terapia de primera línea del cáncer de colon metastásico. El Bevacizumab es un anticuerpo monoclonal contra el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), que participa activamente en la neoangiogénesis propia de los tumores malignos, fue la primera molécula de este tipo sintetizada. Posteriormente se sintetizaron Cetuximab y Panitimumab, anticuerpos activos frente al receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR). La determinación antes de iniciar el tratamiento de la mutaciones RAS, nos permitió por primera vez seleccionar los pacientes que responderán al tratamiento con anti-EGFR (RAS *wild type* o no mutado) y los que no lo harán y son candidatos al tratamiento con anti-VEGF (RAS mutado).(192)

## **1.5.2. Selección de pacientes para quimioterapia.**

### ***1.5.2.1. Escalas de riesgo para progresión de la enfermedad.***

Se han publicado múltiples escalas clínicas para discriminar aquellos *pacientes con mayor riesgo de recurrencia tras resección hepática*, a destacar la escala de Fong (Memorial Sloan Kettering Cancer Center Clinical Risk Score),(45) la escala de Nordlinger(8) o la escala de Basingstoke(193) entre otras. Todas ellas incluyen factores relacionados con el estadio del tumor primario, número y bilateralidad de las metástasis y parámetros analíticos entre otros. Sin embargo, ninguna de ellas ha llegado a establecerse de forma universal en la práctica clínica. Zhu y colaboradores(194) estudiaron el efecto de la QT neoadyuvante en 466 pacientes con mhCCR resecables, identificando los siguientes factores de riesgo independientes: primario en estadio T4,  $\geq 4$  metástasis hepáticas, diámetro de la

mayor metástasis  $\geq 5$ cm y nivel de CEA  $\geq 5$  ng/ml. A cada uno de estos ítems se le asignó un punto, dividiéndose a los pacientes en 2 grupos: bajo riesgo (0-2 puntos) y alto riesgo (3-4 puntos). Observaron que los pacientes de bajo riesgo no obtuvieron un beneficio de supervivencia con neoadyuvancia frente a los que se operaron directamente, mientras que en el caso del grupo de alto riesgo si se observó una mejora de supervivencia en aquellos pacientes que recibieron neoadyuvancia (supervivencia a 5 años de 39% vs 33% respectivamente; p: 0,028).

Más recientemente, se han desarrollado escalas de riesgo que permiten una mejor discriminación entre los grupos de riesgo intermedio y alto que la escala de Fong, como la escala GAME.(195) Esta escala tiene en cuenta factores morfológicos y genéticos como la carga tumoral (*Tumor Burden Score*)(196), el estado KRAS, niveles de CEA preoperatorio, la afectación ganglionar del tumor primario y la extensión extrahepática entre otros muchos. Necesita por tanto de un cálculo complejo, dificultando a nuestro juicio su uso en la práctica clínica diaria. Como veremos, la recomendación actual es la administración de quimioterapia perioperatoria en este subgrupo de pacientes.

### **1.5.2.2. Biomarcadores y localización del tumor primario.**

El estudio sistemático de determinados perfiles genéticos en el cáncer de colon metastásico ha demostrado su utilidad desde un punto de vista tanto pronóstico como de optimización terapéutica, siendo parte esencial y obligada durante el estudio de los pacientes candidatos a quimioterapia.(13, 30)

La ruta del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) juega un papel protagonista en la carcinogénesis del cáncer de colon, representando las proteínas codificadas por los oncogenes KRAS, NRAS y BRAF pasos posteriores al EGFR en esta vía. Las mutaciones RAS (KRAS exones 1-4 y NRAS exones 1-4) vienen asociadas a un peor pronóstico de la enfermedad, así como a una pobre respuesta al tratamiento con anticuerpos antiEGFR.

El estudio PRIME valoró la respuesta de Panitumumab asociado a FOLFOX vs FOLFOX sólo, en relación con el estado mutacional KRAS, NRAS y BRAF. Observaron una disminución de la supervivencia global y libre de enfermedad en aquellos pacientes tratados con FOLFOX y panitumumab en pacientes con mutaciones RAS.(197) En pacientes con RAS no mutado, el uso en primera línea de doblete y antiVEGF o antiEGFR ha mostrado resultados superponibles tanto en supervivencia global como en supervivencia libre de enfermedad.(198) Además, la localización del tumor primario en colon izquierdo (incluyendo recto) ha demostrado asociarse a una mejora en supervivencia global y libre de progresión en pacientes tratados con antiEGFR respecto a tumor primario en colon derecho. (199) De esta manera, la mejor respuesta con terapia antiEGFR se consigue en pacientes sin mutación RAS y con primario en colon izquierdo.(31)

La **mutación BRAF** se presenta en un 5-15% de los pacientes con cáncer de colon metastásico y se asocia a una mala respuesta a terapia antiEGFR, a peores datos de supervivencia tanto en pacientes irreseccables como en aquellos intervenidos de metástasis hepáticas y a un aumento de las recurrencias en estos últimos.(200) La variante BRAF V600E es la más frecuente, representando en torno al 78% de las mutaciones BRAF y se asocia a edad avanzada, tumor primario mal diferenciado y primario en colon derecho. Asimismo, se asocia a una incidencia más alta de la habitual de inestabilidad de microsatélites.(201) La gran mayoría de estos pacientes debutan con enfermedad extrahepática y son muy pocos los candidatos a resección hepática en el momento del diagnóstico. Así, existe controversia respecto a la conveniencia de realizar cirugía hepática en estos pacientes a excepción de un subgrupo con mejor pronóstico: BRAF no-V600E, CEA $\leq$ 200 $\mu$ g/L, tumor primario sin invasión linfática y una puntuación  $<4$  en la escala clínica de riesgo de Fong.(202)

Como hemos podido ver, la determinación de biomarcadores nos ofrece información muy útil tanto pronóstica como para la selección del tratamiento

quimioterápico más adecuado en cada caso, pudiendo de esta manera ofrecer a más pacientes la posibilidad de cirugía a coste de aumentar el número de pacientes tratados con quimioterapia con su consiguiente hepatotoxicidad asociada.

### **1.5.3. Recomendaciones actuales de tratamiento quimioterápico según el escenario clínico.**

Desde un punto de vista práctico, tras completar el estudio de los pacientes y haber sido presentado cada caso en el comité multidisciplinario, podemos diferenciar tres escenarios clínicos: pacientes resecables de entrada, pacientes no resecables de entrada pero potencialmente resecables y pacientes irresecables (con escasa expectativa de hacerse resecables).

En cada escenario específico, la QT va a perseguir fines distintos: aumentar la supervivencia tras la resección, convertir la enfermedad en resecable o prolongar la supervivencia con buena calidad de vida respectivamente(203, 204) (**Figura 13**). La QT neoadyuvante es aquella que se administra de forma preoperatoria. Dentro de ésta, la QT de conversión es aquella orientada a intentar hacer resecables pacientes que no son resecables de inicio, ya sea potencialmente resecables o irresecables.(19)

#### **1.5.3.1. Pacientes resecables de entrada.**

En los pacientes considerados resecables de inicio, se puede plantear la realización de cirugía directamente sin QT previa con dos excepciones: las metástasis hepáticas de presentación sincrónica y la enfermedad metastásica con factores de mal pronóstico, donde se aconseja QT perioperatoria.

Podríamos simplificar que los pacientes de alto riesgo para recurrencia tras hepatectomía se corresponden con aquellos casos con una mayor carga tumoral y

donde la posibilidad de realizar una resección R0 implica una hepatectomía mayor ( $\geq 4$  segmentos) o una cirugía ahorradora de parénquima extensa y bilobar. Aunque en algunos casos sería posible la realización de la resección de entrada, la quimioterapia preoperatoria va a aportar varias ventajas en los pacientes de alto riesgo, a destacar: la disminución del volumen metastásico facilitará la posterior resección, la mejor tolerancia de la QT antes de la hepatectomía, la erradicación de la enfermedad micrometastásica y la posible selección de aquellos pacientes que se beneficiarán de la cirugía hepática, dado que la progresión de la enfermedad durante la QT desaconseja su tratamiento quirúrgico.(31)

En estos dos supuestos, se plantea quimioterapia perioperatoria en base a los resultados del conocido estudio EORTC 40983 publicado en 2008 por Nordlinger y colaboradores que publicaron un aumento del 7.3% en la supervivencia libre de progresión a los 3 años en pacientes no seleccionados que recibieron QT perioperatoria con FOLFOX (6 ciclos antes y 6 ciclos después de la intervención) respecto al grupo que solo se intervino.(188) En 2013, el mismo grupo publicó los resultados a largo plazo del estudio, concluyendo que si bien no se detectaba un aumento estadísticamente significativo de la supervivencia global del grupo QT, existe una tendencia clara al aumento de la supervivencia global en este grupo. Aducen que el diseño original de estudio estaba orientado a la supervivencia libre de enfermedad y no tiene potencia suficiente para determinar la supervivencia global. A pesar de ello, justifican el uso de QT perioperatoria en base a la tendencia observada en los resultados previos del aumento de la supervivencia libre de enfermedad.(205) Se aconseja en estos casos 3 meses de tratamiento preoperatorio y otros 3 meses tras la cirugía con FOLFOX o CAPOX. No está justificada su asociación con terapias biológicas en aquellos pacientes resecables de entrada. En aquellos pacientes que no hayan recibido QT preoperatoria, no existe una evidencia clara en cuanto a la idoneidad de QT adyuvante, por lo que solo se aconseja en los pacientes de alto riesgo.(13)

La secuencia óptima de tratamiento en los pacientes resecables sigue sin estar aclarada, pudiendo bien realizarse neoadyuvancia seguida de cirugía y posterior adyuvancia (QT perioperatoria), o bien cirugía directa y posterior adyuvancia. En casos de pacientes de bajo riesgo intervenidos que no hayan recibido QT previamente, no existe evidencia de que se beneficien de QT adyuvante.(206)

### **1.5.3.2. Pacientes potencialmente resecables.**

El uso de quimioterapia de conversión para disminuir la carga de enfermedad hepática en un paciente no resecable de inicio puede convertirlo en resecable si tiene buena respuesta al tratamiento. La importancia de esta estrategia se basa en la mejora evidente de supervivencia de aquellos pacientes finalmente resecados frente al tratamiento únicamente con quimioterapia. Sabemos además que existe una correlación entre la respuesta a QT y la tasa de resección.(13)

El objetivo de la terapia de conversión es conseguir la resecabilidad en el menor tiempo posible, no conseguir una respuesta completa. En aquellos casos que se consiga la resecabilidad, el paciente debe de ser resecado lo antes posible.(19) Dada la efectividad del tratamiento QT actual, no deben de catalogarse de forma definitiva a estos pacientes como irresecables hasta haber recibido un mínimo de 2-4 meses de tratamiento óptimo.(31)

Esta estrategia fue popularizada a partir del artículo publicado en 2001 por el grupo del *hospital Paul Brousse* que usando FOLFOX en neoadyuvancia consiguió una resecabilidad del 13.6% de los pacientes inicialmente irresecables, con una tasa de supervivencia global a los 5 años similar a los pacientes resecados de inicio.(207) Los esquemas actuales de QT han mejorado la tasa de pacientes *rescatados* tras terapia de conversión, consiguiendo unas tasas de resección sensiblemente superiores: 62%(33% R0) con FOLFOX-Cetuximab o FOLFIRI-Cetuximab(208); 61% (49% R0) con FOLFOXIRI-Bevacizumab y 49%(23% R0) con FOLFOX-Bevacizumab.(209)

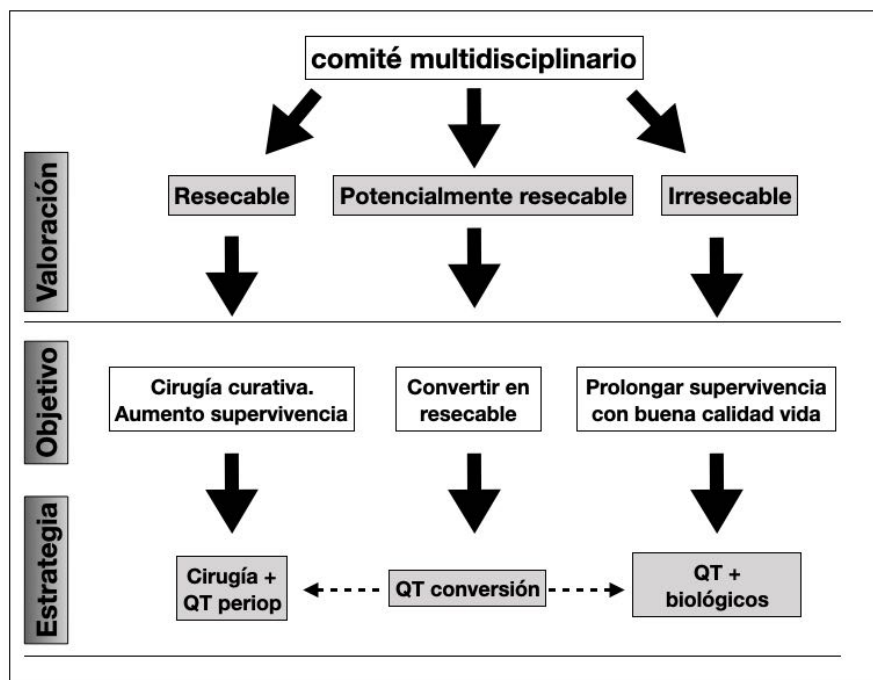
Una revisión sistemática de 2012, incluyó un total de 10 estudios observacionales con 1886 pacientes inicialmente irresecables sometidos a terapia de conversión, con un resultado de 64% (rango 43-79%) de respuesta y una tasa de R0 del 22.5%, con una mediana de supervivencia global de 45 meses (rango 36-60). (210)

La filosofía de este tratamiento consiste en disminuir el volumen de la enfermedad lo suficiente para *rescatar* al paciente, usando el mínimo número de ciclos posible debido a dos cuestiones:

a) el daño hepático postquimioterapia se correlaciona de forma lineal con el número de ciclos recibido,  $\geq 6$  ciclos se han asociado con un aumento de la insuficiencia hepática postoperatoria sin que ello conlleve una mayor respuesta patológica del tumor a la QT.(211)

b) la disminución del volumen de las lesiones metastásicas asociado a la quimioterapia puede hacer que estas desaparezcan en las imágenes de control. Los principales factores que favorecen la desaparición tras quimioterapia de las metástasis son la duración del tratamiento, CEA bajo, rápida normalización de CEA tras inicio de QT y uso de quimioterapia intraarterial.(212) Estas metástasis perdidas o *missing metastases* representan un problema añadido, dado que la desaparición radiológica no es sinónimo de desaparición histológica. Un estudio de 2006 concluyó que en un 83% de los casos de respuesta radiológica completa existe persistencia micro o macroscópica, o recurrencia precoz in situ.(213) El uso de nuevas técnicas de imagen para la reevaluación tras QT nos permite identificar con bastante fiabilidad la presencia de estas lesiones que pueden pasar desapercibidas en el TC trifásico estándar. El uso secuencial de RMN hepática con gadolinio preoperatoria seguido de ecografía con contraste intraoperatoria permite detectar un 60% de las *metástasis perdidas*, 77% de las cuales contienen tumor viable en el examen anatomopatológico.(214) Otra posible estrategia para evitar la desaparición de las lesiones y que complementa a las técnicas de imagen referidas

es el marcaje percutáneo de las lesiones con marcadores de referencia o fiduciaros, proceso que se realiza de forma ambulatoria y con escasas complicaciones, antes del inicio del tratamiento quimioterápico.(215) Dada la persistencia de enfermedad hasta en un 80% de estas lesiones y una tasa de recidiva local de hasta el 74% en los dos primeros años de aquellas lesiones no extirpadas, apoyan la recomendación de resecarlas siempre que sea técnicamente posible.(216)



**Figura 13:** Estrategia de tratamiento y objetivos de la QT según el escenario clínico.

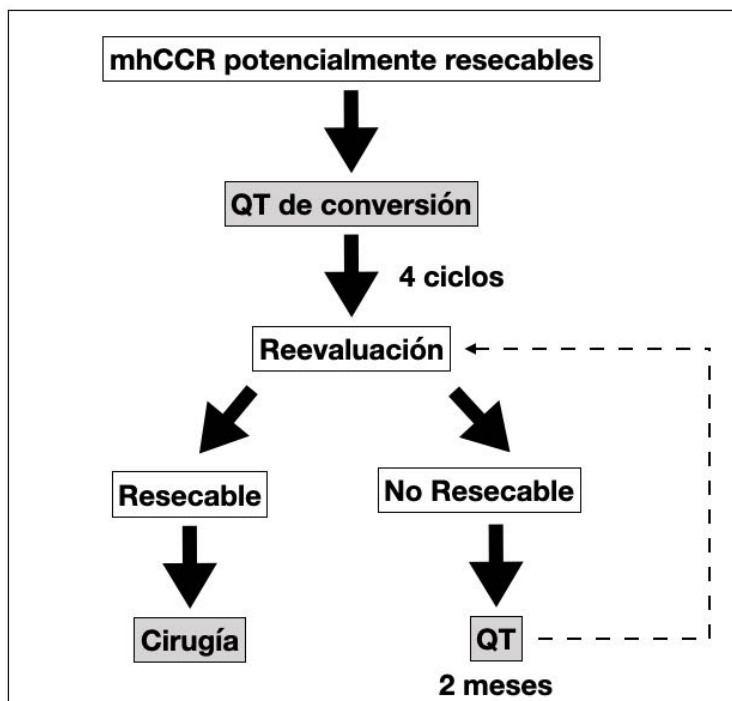
Adaptado de: Nordlinger, B., Adam, R., Arnold, D., Zalcborg, J. R., & Gruenberger, T. (2012). The role of biological agents in the resection of colorectal liver metastases.

*Clinical Oncology (Royal College of Radiologists (Great Britain)), 24(6), 432–442.*

En aquellos casos que se consideren candidatos a terapia de conversión, deben de administrarse de entrada 4 ciclos como primera línea y reevaluarse mediante pruebas de imagen. Si progresa la enfermedad o ésta permanece estable (sin llegar a ser resecable) durante 4 meses en primera línea, debe de considerarse



pasar a segunda línea. Las reevaluaciones con pruebas de imagen deben de realizarse cada dos meses, replantando la cirugía en cuanto se estime que la enfermedad es resecable o puedan perderse las metástasis. La cirugía debe de evitarse en situación de progresión durante quimioterapia, ya que la supervivencia en estos pacientes es claramente inferior a aquellos pacientes con estabilidad o respuesta parcial de la enfermedad(75) (Figura 14).



**Figura 14:** Algoritmo de tratamiento de QT de conversión.

Adaptado de:

Adam, R., & Kitano, Y. (2019). Multidisciplinary approach of liver metastases from colorectal cancer. *Annals of Gastroenterological Surgery*, 3(1), 50–56.

La premisa actual es el uso en primera línea de la mejor terapia posible en términos de tasa de respuesta y supervivencia que el paciente pueda tolerar.(204) Las recomendaciones de las últimas versiones de las guías europea, americana y española, establecen las siguientes directrices para el tratamiento en primera línea: (13, 31, 217)

- Debe de incluir *terapias biológicas* salvo que exista contraindicación para su uso.
- En todos los pacientes propuestos para terapia sistémica, deben de estudiarse las posibles mutaciones RAS y BRAF y la presencia de inestabilidad de microsatélites para dirigir el tratamiento según el perfil molecular de cada paciente:
  - RAS *wild type* y primario izquierdo: doblete + antiEGFR.
  - RAS mutado y/o primario derecho: doblete/triplete + Bevacizumab.
  - BRAF mutado: triplete + Bevacizumab.
  - Presencia de inestabilidad de microsatélites.
- La combinación de los agentes biológicos y los tres agentes citotóxicos (5FU, Oxaliplatino e Irinotecan), debe de hacerse de la siguiente manera:
  - Bevacizumab + FOLFOX/CAPOX/FOLFIRI o Bevacizumab + FOLFOXIRI en pacientes seleccionados.
  - Los antiEGFR deben de combinarse con FOLFOX/FOLFIRI, debiendo evitarse las combinaciones con Capecitabina o con regímenes basado en 5FU en bolos.

### **1.5.3.3. Pacientes irresecables o en progresión durante tratamiento.**

Una vez confirmada bien la irresecabilidad o bien la progresión de la enfermedad, el objetivo de la terapia será prolongar la supervivencia manteniendo una buena calidad de vida. En pacientes con enfermedad metastásica hepática no resecable, el tratamiento quimioterápico aporta un aumento considerable de la supervivencia global frente al tratamiento de soporte (best supportive care): 58.1 vs 2.2% al año y 8.2 vs 0% a los 5 años.(6)

La recomendación actual es el inicio de tratamiento de inducción durante 2-4 meses, guiado por perfil molecular y siguiendo los esquemas que hemos comentado para los pacientes potencialmente resecables. Tras reevaluar al paciente podremos encontrarnos ante dos situaciones: estabilidad de la enfermedad (incluso disminución de la carga tumoral) y progresión de la misma. Cuando se constata estabilidad, se puede plantear un *Tratamiento de Mantenimiento* especialmente en los esquemas con Oxaliplatino. Esta terapia consiste en la suspensión del Oxaliplatino que es la droga que por su toxicidad es peor tolerada por los pacientes, pero manteniendo el Bevacizumab. La disminución de la intensidad del tratamiento mientras se mantiene de forma prolongada el efecto antiangiogénico del Bevacizumab, es una estrategia que se ha comprobado efectiva y prolonga el intervalo entre el final de la terapia de inducción y la progresión de la enfermedad. (218) En los pacientes con terapia de inducción de FOLFOX/CAPOX + Beva o FOLFOXIRI + Beva, el tratamiento de mantenimiento se realizaría con una Fluoropirimidina y Bevacizumab. En el caso de terapia de inducción con FOLFIRI, la recomendación actual es el mantenimiento del tratamiento mientras sea tolerado por el paciente y se consiga disminución de la carga tumoral.

En el caso de progresión de la enfermedad o toxicidad clínica no tolerable por el paciente, debe de pasarse a segunda y sucesivas líneas siempre que el paciente tenga un buen *performance status*. La evidencia actual apoya el uso a lo largo del tratamiento (primera y sucesivas líneas) de los dos tipos de terapias biológicas y de los 3 agentes citotóxicos principales (5FU, Oxaliplatino e Irinotecan), si bien no se conoce aún con claridad cual es la secuencia óptima.(13)

#### **1.5.4. Valoración de la respuesta de las metástasis hepáticas al tratamiento quimioterápico.**

La respuesta de la enfermedad metastásica al tratamiento quimioterápico puede valorarse desde dos perspectivas: la respuesta radiológica, o disminución del volumen tumoral y/o número de lesiones por efecto del tratamiento visible en los estudios de imagen; y la respuesta patológica, esto es la presencia de células tumores viables en el estudio histopatológico de las metástasis resecadas previa quimioterapia neoadyuvante.

##### **1.5.4.1. Respuesta radiológica.**

La valoración mediante técnicas de imagen de la respuesta al tratamiento de la enfermedad mhCCR, tiene importantes implicaciones tanto pronósticas(219) como para guiar la toma de futuras decisiones terapéuticas.

En un intento por unificar los distintos criterios utilizados hasta la fecha por distintos grupos, se publicaron en el año 2000 los criterios de evaluación de respuesta en tumores sólidos o RECIST 1.0 (*response evaluation criteria in solid tumors*),(220) posteriormente actualizados a su versión RECIST 1.1 en 2009.(221) Para evaluar la posible respuesta la tratamiento debe de realizarse primero una medición basal de la carga tumoral, para ello se seleccionan *lesiones diana*, esto es las lesiones sólidas medibles de mayor diámetro con un máximo de 2 lesiones por órgano y un total de 5 lesiones. En el caso de adenopatías, se considerarán patológicas y susceptibles de medida aquellas con un eje corto  $\geq 15$ mm. Una vez realizada la medida basal de las lesiones diana, se valorará la respuesta al tratamiento según los siguientes criterios:

- Respuesta completa: desaparición de *todas* las lesiones diana y disminución del tamaño de todas las adenopatías patológicas a un eje corto a  $< 10$ mm.

- Respuesta parcial: *disminución de al menos un 30% en la suma de diámetros de todas las lesiones diana respecto a las medidas basales.*

- Enfermedad en progresión: *aumento de al menos un 20% en la suma de diámetros de todas las lesiones diana o aparición de una o más nuevas lesiones.*

- Enfermedad estable: *no cumple criterios ni de respuesta parcial ni de progresión de la enfermedad.*

Sin embargo, estos criterios no parecen ser adecuados para valorar la respuesta tumoral en pacientes tratados con antiangiogénicos, donde más que una disminución en el tamaño de las lesiones (base de los criterios RECIST) se observan cambios morfológicos.(19, 222) Sobre la observación que tras el tratamiento con

Bevacizumab las lesiones metastásicas no sólo disminuyen de tamaño sino que además se transforman en lesiones homogéneas, de baja atenuación y con bordes bien definidos, el grupo de Shin Chun et al. estableció una serie de *criterios morfológicos* específicos que se correlacionaron tanto con la respuesta patológica como con los criterios RECIST, pero con una mayor especificidad para detectar la respuesta patológica leve que los criterios basados en tamaño.(223)

La medida de la actividad metabólica para la valoración de la respuesta de la enfermedad está demostrando su utilidad sobre todo en el contexto de las nuevas terapias cuyo fin es la estabilización de la enfermedad, llegándose a proponer unos criterios PERCIST,(222) aunque a día de hoy su valor debe de dilucidarse en futuros estudios.(39)

#### **1.5.4.2. Respuesta patológica.**

El estudio histopatológico de las metástasis resecaadas no sometidas a quimioterapia previa nos muestra amplias zonas de glándulas tumorales intercaladas entre áreas de necrosis, sin un componente de fibrosis relevante.






El efecto del tratamiento QT previo a la resección produce una disminución de las glándulas tumorales, reducción de la necrosis y aumento relevante de fibrosis. Rubbia-Brandt et al. estableció un sistema de gradación de la regresión tumoral, el *tumor regression grade (TRG) scoring system*, que tiene en cuenta la sustitución del tejido tumoral por fibrosis y la presencia de células tumorales viables. De esta forma estableció una escala de 5 grados: desde el TRG1 que representa una respuesta completa con ausencia de células tumorales asociado a intensa fibrosis que representa una respuesta patológica completa, hasta el TRG5 donde no se observa signo alguno de regresión(224) (**Tabla 3**).

En la mayoría de las piezas estudiadas, la necrosis y fibrosis predominaba en el centro de la lesión metastásica mientras las glándulas tumorales se distribuían en la periferia de la lesión en forma espiculada, entremezcladas con parénquima hepático no tumoral.(224) Estos racimos de células tumorales viables infiltrando algunos milímetros de hígado sano en la periferia de la metástasis fue denominada por Mentha et al. como *Dangerous halo*, y aunque en su estudio no demostró relación con la incidencia de recidiva intrahepática, si pone en duda en opinión de los autores la idoneidad del margen de seguridad de 1 mm para la resección de las mhCCR.(225)

Distintos estudios han establecido la relación entre el grado de regresión tumoral y la supervivencia de estos pacientes.(18, 219, 224, 226) Debemos destacar por último, la influencia del tipo esquema de QT utilizado sobre la respuesta patológica, dado que la adición de Bevacizumab al tratamiento produce un aumento del grado de regresión tumoral.(14, 227)

A mayor regresión tumoral, mejor pronóstico del paciente y menor dificultad quirúrgica al realizar resecciones hepáticas más limitadas. No debemos de olvidar que para llegar a este punto, se precisa una quimioterapia más intensiva que conlleva una mayor hepatotoxicidad asociada.

**Tabla 3:** Tumor regression grade scoring system.

<b>TRG1</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ausencia de tumor residual y presencia de intensa fibrosis.</li> </ul>	
<b>TRG2</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Escasas células tumorales dispersas entre la fibrosis.</li> </ul>	
<b>TRG3</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Aumento del número de células tumorales residuales pero con predominio de fibrosis.</li> </ul>	
<b>TRG4</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Predominio de células tumorales residuales sobre la fibrosis.</li> </ul>	
<b>TRG5</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sin signos de regresión.</li> </ul>	
<p>Área negra: células tumorales; área gris: necrosis; fibras: fibrosis.</p>		

Adaptado de:

*Rubbia-Brandt L, Giostra E, Brezault C, Roth AD, Andres A, Audard V, et al.*

*Importance of histological tumor response assessment in predicting the outcome in patients with colorectal liver metastases treated with neo-adjuvant chemotherapy followed by liver surgery.*

*Annals of Oncology. Elsevier Masson SAS; 2007 Feb 1;18(2):299–304.*

## 1.6. Daño hepático por Quimioterapia.

Los beneficios aportados por la quimioterapia en el tratamiento de las mhCCR están ampliamente apoyados por la evidencia actual, tal como se ha expuesto previamente: aumento de supervivencia en pacientes resecaados, posibilidad de conseguir el rescate quirúrgico en pacientes no resecaables de entrada y aumento de la expectativa de vida frente al tratamiento de soporte en pacientes paliativos. Sin embargo, entre los efectos indeseables de la QT cabe destacar la hepatotoxicidad secundaria a quimioterapia, especialmente en el contexto de tratamiento neoadyuvante y posterior resección hepática. Como veremos a continuación, este daño hepático postquimioterapia viene condicionado por dos factores principales: el uso de determinados fármacos y el número de ciclos del tratamiento.

### 1.6.1. Patrones de daño hepático postquimioterapia. Relación con el tipo de fármacos y correlación clínica postoperatoria.

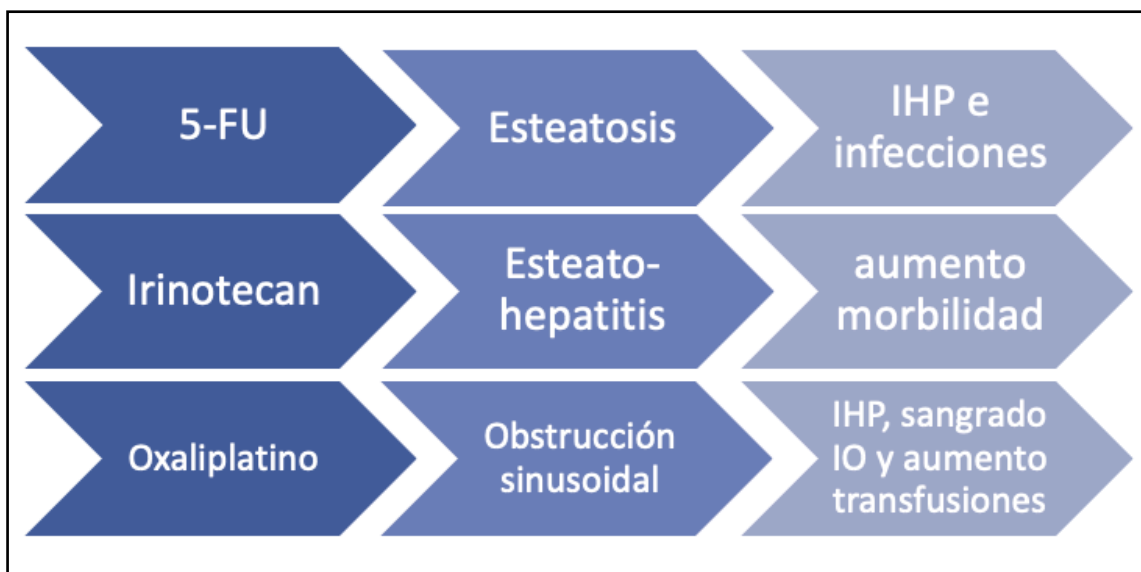
La relación entre quimioterapia y hepatotoxicidad es conocida desde la incorporación del 5FU en el tratamiento de las mhCCR. Así, en una publicación de 1993 ya se puso en relación el tratamiento quimioterápico con 5FU con la aparición de hiperplasia nodular regenerativa en las piezas de resección hepática estudiadas. (228)

Tras los excelentes resultados publicados en 2001 por el grupo de René Adam del hospital Paul Brousse con el uso de quimioterapia de conversión para el rescate de pacientes inicialmente irresecaables,(207) asistimos a la incorporación de forma universal de este planteamiento a la práctica habitual de tratamiento de los pacientes con mhCCR. A mitad de esa misma década comenzaron a aparecer estudios que ponían un contrapunto al entusiasmo inicial, mostrando la aparición



de cambios patológicos en el remanente hepático y asociando un aumento de morbilidad, pero no de mortalidad, relacionado proporcionalmente al número de ciclos de QT preoperatoria.(229-232)

Podemos diferenciar tres patrones histológicos principales de daño hepático post-quimioterapia: esteatosis, esteatohepatitis y síndrome de obstrucción sinusoidal. Estos patrones pueden relacionarse de forma evidente con el tratamiento con determinados fármacos quimioterápicos(233) (Figura 15).



**Figura 15:**

Relación entre agentes QT, daño hepático y morbilidad postoperatoria.

IHP: insuficiencia hepática posthepatectomía; IO: intraoperatorio.

### **1.6.1.1. Esteatosis.**

Se define *esteatosis* como el acúmulo de más de un 5% de triglicéridos en el parénquima hepático y representa la alteración histopatológica más frecuente del hígado, con una prevalencia estimada en la población general de hasta el 33%.(234) La *enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA)* es un término más amplio que engloba a todas las patologías hepáticas que cursan con un excesivo acúmulo de grasa intrahepática no asociado al consumo de alcohol y es la forma más leve de la

secuencia clínica EHGNA -> esteato-hepatitis no alcohólica -> cirrosis hepática. (235) Existe una alta prevalencia de EHGNA en relación a la obesidad: hasta 60% en paciente obesos y hasta 90% en obesos mórbidos.(236) Esta asociación puede explicarse por el papel central de la resistencia periférica a la insulina en la aparición de la EHGNA, que representa la manifestación del síndrome metabólico a nivel hepático.(237)

Dado que la presencia de esteatosis en el injerto hepático es uno de los factores de riesgo conocidos para disfunción del implante en el trasplante hepático ortotópico,(238) se comenzó a estudiar la posible relación de esteatosis hepática y aumento de morbi-mortalidad tras resecciones hepáticas mayores. En el estudio publicado en 1998 por el grupo de la Clínica Mayo, se clasificaron 135 pacientes intervenidos de hepatectomía mayor en base al grado de esteatosis observado en las piezas quirúrgicas: sin esteatosis, leve (<30%) y moderada-severa (>30%). Se correlacionó el grado de esteatosis con la evolución postoperatoria, observándose un aumento de morbilidad y mortalidad del grupo con esteatosis moderada-severa.(239) En un posterior estudio publicado en 2003 del grupo del Memorial Sloan Kettering Cancer Center, se comparó una serie de 331 pacientes con esteatosis confirmada histológicamente con un grupo control de 160 pacientes con parénquima hepático normal. Los grados de esteatosis se agruparon en leve (hasta 30%) y marcada (>30%). Por primera vez se tuvo en cuenta el tratamiento quimioterápico previo a la resección hepática, que en esta serie fue fundamentalmente basado en 5FU. Así, se observó que aquellos pacientes con tratamiento previo con 5FU, eran los más proclives a tener esteatosis (control 38%, leve 55% y marcada 66%; P<0.01), pudiendo establecerse una relación entre tratamiento QT y esteatosis. Se objetivó una correlación entre el grado de esteatosis y la proporción de pacientes que sufrieron al menos una complicación (control 35%, leve 48% y marcada 62%; P<0.01), si bien el porcentaje de complicaciones mayores fue similar en los distintos grupos. Por otro lado, también se estableció una relación entre complicaciones infecciosas y grado de esteatosis (control 14%,

leve 24% y marcada 43%;  $P < 0.01$ ). Finalmente, no se observó mayor mortalidad postoperatoria en el grupo de esteatosis leve respecto al control, aunque si una tendencia sin significación estadística al aumento de mortalidad en el grupo de esteatosis marcada.(229)

No sorprenderá por tanto que si la obesidad/síndrome metabólico es un factor de riesgo tanto para la aparición de cáncer colorrectal como de EHGNA, y la QT con 5FU predispone a la esteatosis, la infiltración grasa hepática esté presente hasta en un 39% de los pacientes intervenidos por mhCCR.(240)

La cuestión de la relación directa entre esteatosis hepática y aumento de morbi-mortalidad postoperatoria ha sido motivo de controversia, con resultados contradictorios en distintas publicaciones. Así, un metaanálisis de 2010 que analizó 4 estudios con un total de 1000 pacientes, concluyó que los pacientes con esteatosis tenían un incremento en el riesgo de complicaciones postoperatorias con un RR de 1.53 (95% IC: 1.27 - 1.85) y 2.01 (1.66 - 2.44) respectivamente. Aquellos pacientes con al menos 30% de esteatosis tenían un mayor riesgo de muerte en el postoperatorio con RR 2.79 (1.19 - 6.51). De forma interesante, sólo uno de los 4 estudios, encontró relación entre tratamiento quimioterápico previo y esteatosis.(241) Posteriormente, un estudio prospectivo de cohortes con 2715 pacientes consecutivos intervenidos de mhCCR, apreció que no existía aumento global de complicaciones ni de mortalidad en el grupo de esteatosis, pero si un aumento en este grupo del riesgo de insuficiencia hepática postoperatoria. Debe de reseñarse que se incluyeron en el estudio pacientes tanto con tratamiento quimioterápico previo a la cirugía como sin este y que no se estratificó el grado de esteatosis.(242) Cabe destacar el artículo publicado en 2014 por el grupo del Hospital Paul Brousse, que analizó un total de 1675 pacientes intervenidos de resección hepática por mhCCR y con esteatosis confirmada extraídos de la base de datos *LiverMet Survey*. Comparado con el grupo de histología normal, no hubo diferencia con el grupo con esteatosis en la tasa de mortalidad perioperatoria, incluso tras resecciones mayores (OR=1.682, 95% IC: 1.017-2.779;  $P = 0.043$ ). Se objetivó una clara asociación entre quimioterapia

y esteatosis y no se observó peor supervivencia en este grupo respecto al de histología normal.(243)

En la **Tabla 4**, resumimos los resultados de las publicaciones más relevantes que han analizado la influencia de la presencia de esteatosis hepática en la morbimortalidad tras resección hepática.

A la luz de todos los datos de los que disponemos actualmente, podemos realizar dos afirmaciones:

1- el tratamiento QT con 5FU favorece la aparición de esteatosis secundaria a QT (CAS).

2- la esteatosis es un factor que aumenta las complicaciones postoperatorias fundamentalmente de tipo infeccioso e insuficiencia hepática, pero no así la mortalidad.

### **1.6.1.2. Esteatohepatitis.**

La esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) se define como la presencia de esteatosis e inflamación con daño hepático (balonización) con o sin fibrosis asociada, en ausencia de consumo de alcohol. Se considera un subgrupo de EHGNA (2-5%) con un daño hepático más intenso, existiendo además una asociación clara de EHNA con progresión a cirrosis (1-2% de los casos) y con la aparición de hepatocarcinoma.(248, 249) La patogénesis de la EHNA no está completamente aclarada hoy en día. Day y James propusieron *la teoría de los dos golpes* que explica que la progresión de esteatosis hepática (primer golpe) a esteatohepatitis se produce por la aparición de factores externos (*segundo golpe*) capaces de inducir necrosis e inflamación hepática. Este segundo golpe puede incluir el estrés oxidativo, ciertas endotoxinas, la deplección de ATP...(250)

**Tabla 4:**

Principales publicaciones sobre la influencia de la esteatosis hepática en la morbilidad-mortalidad tras hepatectomía.

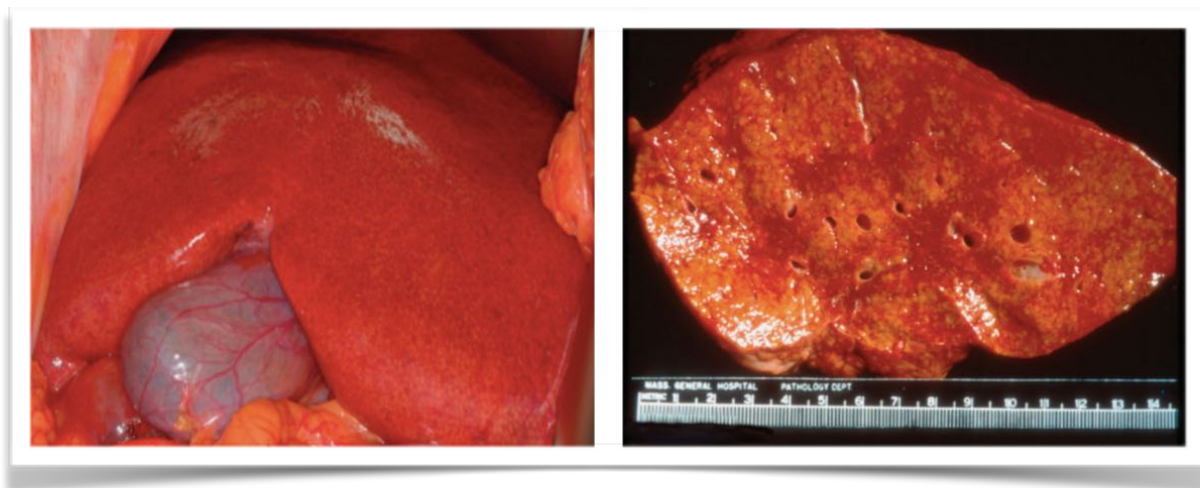
	Características del estudio	Morbilidad	Mortalidad
<b>Behrns et al., 1998 (239)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>n= 135. Retrospectivo.</li> <li>Esteatosis leve inclusión de grasa &lt;30% de hepatocitos y moderada-severa ≥30%.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Fallo hepático 14% vs 9% vs 4% (moderada-severa, leve y sin esteatosis, respectivamente).</li> <li>Necesidad de transfusión 71% vs 52% vs 51% respectivamente</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mortalidad 14% vs 7% vs 3% (moderada-severa, leve y sin esteatosis, respectivamente).</li> </ul>
<b>Kooby et al., 2003 (229)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>n= 325. Retrospectivo. Casos y controles.</li> <li>Esteatosis leve inclusión de grasa &lt;30% de hepatocitos y marcada ≥30%.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Complicaciones infecciosas 43% vs 14% (marcada y control, respectivamente).</li> <li>No diferencia en complicaciones mayores.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>No diferencia en mortalidad a 60 días.</li> </ul>
<b>Gomez et al., 2007 (244)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>n= 386. Retrospectivo.</li> <li>Esteatosis leve inclusión de grasa &lt;30% de hepatocitos, moderada 30-60% y severa &gt;60%.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Esteatosis severa asociada con aumento de complicaciones postoperatorias, aumento de Bilirrubina-AST e infecciones (P&lt;0.001).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Aumento de mortalidad en esteatosis severa sin significación estadística (P=0.588).</li> </ul>
<b>McCormack et al., 2007 (245)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>n= 58. Casos y controles.</li> <li>Esteatosis leve inclusión de grasa 10-30% de hepatocitos, moderada 30-60% y severa &gt;60%.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Complicaciones mayores (Dindo-Clavien≥3) más frecuentes en esteatosis (27% vs 5%; P=0.001).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Aumento de mortalidad en esteatosis severa sin significación estadística (P=0.21)</li> </ul>
<b>Pilgrim et al., 2012 (246)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>n= 232. Retrospectivo.</li> <li>esteatosis grave: &gt;33% de inclusión en hepatocitos.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Aumento de morbilidad en esteatosis grave (OR = 2.50, 95% IC 1.20-5.23; P = 0.02).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>No especificada.</li> </ul>
<b>Hamady et al., 2013 (242)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>n=2715. Prospectivo de cohortes.</li> <li>sólo especificada presencia esteatosis, no su grado.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mayor riesgo de insuficiencia hepática postoperatoria (P=0.001).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>No diferencia en mortalidad a 60 días.</li> </ul>
<b>Parkin et al., 2014 (243)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>n=4329. LiverMet Survey.</li> <li>sólo especificada presencia esteatosis, no su grado.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>No especificada.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>No diferencia de mortalidad vs no esteatosis (OR: 1.682, 95% IC: 1.017-2.779; P= 0.043).</li> </ul>
<b>Ramos et al., 2015 (247)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>n=934. Retrospectivo.</li> <li>Esteatosis leve inclusión de grasa &gt;5 y &lt;30% de hepatocitos, moderada 30-60% y severa &gt;60%.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>No diferencia de morbilidad esteatosis vs no esteatosis.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>No diferencia en mortalidad a 90 días.</li> </ul>
<b>Sultana et al., 2018 (166)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>n=949. Prospectivo.</li> <li>sólo especificada presencia esteatosis, no su grado.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mayor riesgo de insuficiencia hepática postoperatoria. RR ajustado 2.73, 95% IC (1.20 – 6.17; P=0.016).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>No especificada.</li> </ul>

Posteriores modelos como la *hipótesis de los múltiples golpes paralelos* han sugerido que el paso de EHGNA a EHNA precisa de *múltiples golpes*, representando la esteatosis un cambio adaptativo del hígado en vez de un primer golpe.(251)

Si bien la aparición de EHNA puede ser primaria o idiopática también puede ser secundaria a QT, denominándose *esteatohepatitis secundaria a quimioterapia* (CASH por sus siglas en inglés),(29) dando lugar a un característico aspecto macroscópico de hígado amarillento y de bordes redondeados o *yellow liver* (Figura 16). La relación entre el tratamiento con Irinotecan y la aparición de esteatohepatitis se ha puesto de manifiesto en numerosos estudios.(252-256) En un metaanálisis de 2012 se estableció que aquellos pacientes en tratamiento con Irinotecan tenían una probabilidad de desarrollar esteatohepatitis 3.45 veces superior a los que no habían recibido tratamiento quimioterápico (95% IC 1.12–10.62; P = 0.03), así como una relación directa con índices de masa corporales altos (>25-30 kg/m<sup>2</sup> según el estudio).(175)

La presencia de esteatohepatitis en la biopsia de hígado no tumoral en pacientes sometidos a tratamiento neoadyuvante con Irinotecan se ha correlacionado con un empeoramiento del curso postoperatorio tras resección hepática. El mecanismo subyacente que asocia un aumento de complicaciones postoperatorias a la presencia de esteatohepatitis no se conoce completamente y parece que puede ser multifactorial: alteraciones estructurales en las mitocondrias, alteración de la capacidad de regeneración hepática, respuesta inmune humoral y celular aumentadas al estrés oxidativo...(257) Vauthey et al. relacionaron en su serie de 2006 un aumento de la mortalidad a 90 días de los pacientes con esteatohepatitis, en particular de insuficiencia hepática postoperatoria.(253) Posteriores estudios han confirmado la asociación de esteatohepatitis y aumento de morbilidad postoperatoria, pero no así de mortalidad: Reissfelder et al. en su serie de 119 pacientes tratados con QT neoadyuvante correlacionando esteatohepatitis y

morbilidad ( $p=0.030$ ), sin poder determinar mortalidad al tener una tasa del 1.6%;(258) Massani et al. establecen en el análisis multivariante de su serie de 100 pacientes que la presencia de esteatohepatitis (HR=0.118, 95% IC: 0.027-0.518;  $p=0.005$ ) y las transfusiones sanguíneas (HR=0.131, 95% IC: 0.038-0.452;  $p=0.001$ ) se asociaban de forma independiente con un aumento de morbilidad postoperatoria; (259) y en un estudio multicéntrico con un total de 788 pacientes sometidos a hepatectomía por mhCCR, la presencia de esteatohepatitis se correlacionó con un aumento significativo de las complicaciones relacionadas con la cirugía hepática (OR 2.08; 95% IC: 1.18-3.66;  $p=0.012$ ) y con una tendencia al aumento de complicaciones globales (OR 1.58; 95% IC: 0.99-2.52;  $p=0.057$ ), sin poder relacionarse con la mortalidad postoperatoria (OR 2.71; 95% IC: 0.57-12.87;  $p=0.210$ ).(257)



**Figura 16:**

Imagen intraoperatoria y en el examen macroscópico de anatomía patológica de hígado amarillo o *Yellow liver* secundario a tratamiento con Irinotecan.

Zorzi D, Laurent A, Pawlik TM, Lauwers GY, Vauthey JN, Abdalla EK. Chemotherapy-associated hepatotoxicity and surgery for colorectal liver metastases. *Br J Surg*. John Wiley & Sons, Ltd; 2007 Mar;94(3):274–86.

### **1.6.1.3. Síndrome de obstrucción sinusoidal.**

El *Síndrome de obstrucción sinusoidal* (SOS) consiste en una dilatación sinusoidal severa preferentemente en la zona centrolobulillar y

de forma ocasional, con fibrosis del espacio perisinusoidal y oclusión fibrótica de la vena centrolobulillar. El aspecto macroscópico típico en los casos severos es el de un hígado azulado moteado o *Blue liver*(233) (Figura 17). Este síndrome se correlaciona con el tratamiento de múltiples fármacos y fue Rubbia-Brandt et al. en 2004 quien por primera vez estableció su asociación con el tratamiento quimioterápico con Oxaliplatino.(230)

El efecto tóxico del oxaliplatino produce una pérdida de la integridad de la pared sinusoidal con extravasación de eritrocitos al espacio perisinusoidal y dilatación de la luz del sinusoides que se encuentra ocupada por tapones de eritrocitos y restos de citoplasma. La oclusión de las venas centrolobulillares aparece en un 50% de los pacientes tratados con oxaliplatino y puede también asociarse la presencia de fibrosis perisinuosidal que en conjunto determinan la gravedad del cuadro. El SOS puede además asociarse con una transformación nodular del hígado en forma de hiperplasia nodular regenerativa.(28)

Aunque la patogénesis del SOS en humanos no está totalmente aclarada, el estudio en modelos experimentales con roedores implica a dos factores fundamentales en su aparición: el estrés oxidativo y la creación de un ambiente protrombótico en la luz sinusoidal, que favorece su posterior oclusión y desarrollo de hipertensión portal.(260) Este aumento de la presión portal daría lugar a una hipertensión portal en ausencia de cirrosis(261) y justificaría la presentación clínica en los casos más severos consistente en hepatomegalia dolorosa, ascitis e ictericia, así como un retraso en la capacidad de regeneración hepática tras hepatectomía. (28)

Obviamente estas alteraciones histopatológicas se correlacionan con la evolución postoperatoria de los pacientes sometidos a tratamiento preoperatorio basado en oxaliplatino. Aloia et al. identificaron una tendencia al aumento de sangrado intraoperatorio y necesidad de transfusiones en los pacientes intervenidos tras tratamiento con oxaliplatino.(262) Posteriormente, Nakano et al. observaron la



aparición de SOS en un 51.6% de los pacientes que habían recibido Oxaliplatino e Irinotecan (FOLFIRINOX) y en un 60.5% de los que sólo habían recibido Oxaliplatino. En el análisis multivariante, identificaron como factores independientes para desarrollar SOS el género femenino, un tratamiento  $\geq 6$  ciclos de oxaliplatino, AST preoperatorio  $>36$  UI/L y una tasa de retención de verde de indocianina a los 15 minutos (ICG-R15) preoperatorio  $>10$ . En cuanto a la evolución postoperatoria tras hepatectomías mayores, observaron un aumento de la estancia postoperatoria de los pacientes que lo hicieron ( $17.9 \pm 1.8$  vs  $10.9 \pm 0.9$ ;  $P=0.006$ ) así como una tendencia a mayor morbilidad postoperatoria (40% vs 6.3%;  $P=0.026$ ). (263) Soubrane et al. publicó una serie de 78 pacientes sometidos a neoadyuvancia con esquemas basados en oxaliplatino y posterior hepatectomía. En el estudio histopatológico del hígado no tumoral tras la resección, estratificaron el SOS en bajo grado (grados 0 y 1) y alto grado (2 y 3), con un hallazgo en un 59% de la serie de SOS de alto grado. Los factores predictores de SOS de alto grado fueron la elevación preoperatoria de AST 1.5 veces sobre la normalidad ( $P=0.0009$ ), plaquetopenia  $<167000 \pm 52000$  ( $P<0.0001$ ) y un intervalo entre quimioterapia y hepatectomía  $< 6$  semanas ( $P<0.01$ ). En cuanto a la evolución postoperatoria, se encontró un aumento de disfunción hepática postoperatoria ( $P<0.005$ ) y de ascitis ( $P<0.05$ ) en el grupo de SOS de alto grado. (264)

El estudio de tests no invasivos de función hepática (LiMAX y aclaramiento plasmático de verde de indocianina) antes del inicio de quimioterapia y a las 4 y 8 semanas de su finalización, han demostrado que el Oxaliplatino afecta al normal funcionamiento del hígado, precisando entre 4-8 semanas tras la interrupción del tratamiento para recuperar su funcionalidad basal. (265)

Podemos así afirmar que el tratamiento neoadyuvante con Oxaliplatino afecta la funcionalidad hepática y dificulta su capacidad de regeneración, aumentando la incidencia de insuficiencia hepática postoperatoria tras hepatectomías mayores. Además, por la naturaleza de las lesiones histológicas favorece el sangrado intraoperatorio y por tanto la necesidad de transfusiones.

Es interesante la observación de que aquellos pacientes sometidos a QT basada en Oxaliplatino con datos en el examen histológico de SOS grados 2-3, tienen una disminución de la supervivencia libre de enfermedad (HR=2.05, 95% IC: 1.23-3.39;P=0.005) y de la supervivencia global (HR=2.90, 95% IC: 1.61-6.19;P=0.001) comparados con el resto de pacientes.(266) No se conoce de forma concreta la justificación de esta asociación, si bien una de las posibles explicaciones es el hecho de que la hipoperfusión hepática asociada al SOS dificulta la llegada del Oxaliplatino a las células tumorales y de esta manera disminuye la respuesta tumoral.(267)

Cabe pensar que aquellos pacientes con mayor carga de enfermedad y que precisen más ciclos de quimioterapia neoadyuvante para su resecabilidad, van a ser también los que sufran en mayor medida el efecto hepatotóxico derivado del SOS por Oxaliplatino y por tanto mayor riesgo de insuficiencia hepática postoperatoria así como disminución de supervivencia. Afortunadamente, la adición del Bevacizumab a los esquemas basados en Oxaliplatino demostró además de un aumento evidente de supervivencia(268) un segundo beneficio: su *efecto protector* sobre el parénquima hepático. Ribero et al. demostraron que la asociación de Bevacizumab a Oxaliplatino disminuye tanto la incidencia como la gravedad del SOS observado en estos pacientes.(18) hecho posteriormente corroborado en un estudio multicéntrico.(28)

### **1.6.2. Influencia del número de ciclos de tratamiento quimioterápico en el daño hepático. Recuperación hepática tras cese del tratamiento.**

Sabiendo que la capacidad de la terapia neoadyuvante de convertir en resecables pacientes inicialmente irresecables tiene el coste de la hepatotoxicidad, es interesante conocer la respuesta a 2 cuestiones: cuál es el máximo número de ciclos recomendable antes de la cirugía y cuánto tarda el hígado en recuperar su normal función tras el cese de esta para poder realizar la intervención prevista.



**Figura 17:**

Imagen intraoperatoria típica de hígado azul o *Blue liver* secundario a tratamiento con Oxaliplatino.

*S M Robinson et al.. The Assessment and Management of Chemotherapy Associated Liver Injury. In: Hepatic Surgery. IntechOpen; 2013.*

Existe una opinión dominante en la literatura a favor de la relación directa entre un mayor número de ciclos y un aumento de la morbilidad postoperatoria, principalmente insuficiencia hepática, pero no así en cuanto al número de ciclos en el que los efectos perniciosos superan al beneficio. Se han establecido distintos puntos de corte entre 6 y 12 ciclos por encima de los cuales existe un aumento llamativo de la insuficiencia hepática postoperatoria,(14, 15, 211, 232) pero más allá de los distintos dinteles propuestos en cada estudio es interesante subrayar dos cuestiones demostradas en el trabajo de Kishi et al.: por encima de un determinado número de ciclos ( $\geq 9$  en su serie) además de aumentar la morbilidad postquirúrgica, no mejora la respuesta patológica del tumor y desaparece el efecto protector del Bevacizumab.(14)

Por tanto, aunque no podemos establecer un límite preciso del número de ciclos máximo previo a la cirugía, es de sentido común procurar minimizar la duración de la neoadyuvancia y plantear la cirugía en cuanto un paciente se convierta en resecable.

La siguiente cuestión por aclarar es el tiempo que debemos esperar desde el final de la quimioterapia preoperatoria hasta la cirugía. La recomendación actual es un periodo de descanso de 4 semanas, que debe prolongarse hasta al menos 6 en el caso del uso de Bevacizumab. El punto de corte de 4 semanas se basa en los resultados del estudio de Welsh et al. que comparó la evolución postoperatoria de un grupo sometido a neoadyuvancia, estratificado según el número de semanas desde el cese de la quimioterapia hasta la cirugía, y un grupo control. Aunque objetivaron un aumento de complicaciones en el grupo de neoadyuvancia frente al control, éste no fue significativo (0 vs 5.3%, P=0.03). Sin embargo, detectaron un aumento de las complicaciones postoperatorias dentro del grupo de neoadyuvancia si el periodo de descanso era  $\leq 4$  semanas (11%) comparado con 5-8 (5.5%) o 9-12 (2.6%), (P=0.009).(269) Este punto de corte en 4 semanas se justifica también desde un punto de vista funcional. El estudio de la reserva funcional hepática mediante determinaciones preoperatorias seriadas de ICG R15 en pacientes sometidos a neoadyuvancia de al menos 6 ciclos de FOLFOX o FOLFIRI, mostró una mejora sustancial del 17.7% al 11.6% (P=0.001) en aquellos pacientes con un periodo de cese de quimioterapia entre 2-4 semanas, si bien la función no llega a normalizarse (considerada función normal un ICG R15<10%).(270) Considerando los resultados de ambos estudios, podemos entonces entender que tras este periodo de 4 semanas se alcanza toda la mejora preoperatoria posible, y que un mayor descanso no aporta más beneficio además de poder perderse parte del efecto de la quimioterapia sobre el control de la enfermedad. También podemos observar que la recuperación de la función hepática tras el cese del tratamiento no llega a ser completa. El estudio histopatológico de las piezas de hepatectomía sometidas a tratamiento neoadyuvante basado en Oxaliplatino o Irinotecan puede

aclararnos en parte esta cuestión: Vigano et al. confirmaron la persistencia de las lesiones secundarias a daño hepático postquimioterapia por largos periodos tras el cese de su tratamiento, SOS e hiperplasia nodular regenerativa durante  $\geq 9$  meses y la no regresión de la esteatosis y esteatohepatitis.(271)

Dado que el efecto antiangiogénico del Bevacizumab puede interferir con el normal proceso de cicatrización de las heridas, se ha asociado su uso con un aumento de complicaciones de heridas en casos de cirugía mayor.(272) La recomendación actual es un periodo de descanso entre el fin del tratamiento y la cirugía de al menos 6 semanas, lo que correspondería a 2 veces la vida media de este fármaco.(273)

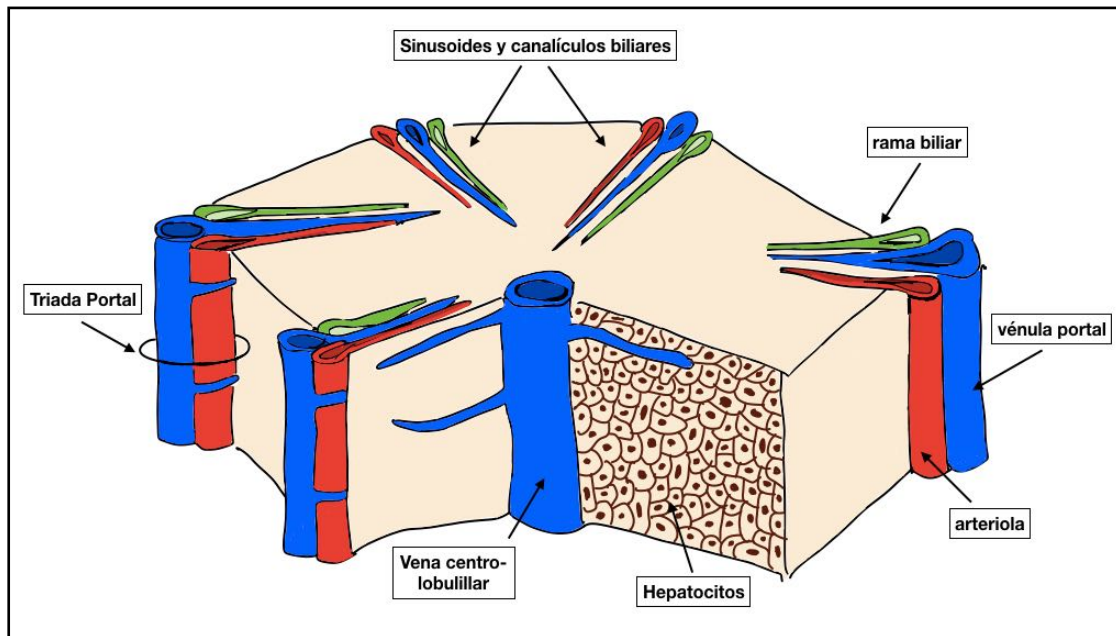
## **1.7. Diagnóstico histológico del daño hepático: la biopsia hepática.**

### **1.7.1. Histología normal del hígado.**

Es conveniente recordar de forma sucinta la histología normal del hígado para poder comprender el daño producido por los distintos agentes quimioterápicos y como afectan a la función de este órgano.

El hígado es un órgano con escaso tejido conectivo y abundante celularidad. La unidad funcional del hígado es el Lobulillo hepático o portal, estructura cilíndrica de corte hexagonal. En cada uno de sus 6 vértices se sitúa una triada portal, compuesta por tres estructuras: una *arteriola* rama de la arteria hepática, una *vénula* rama de la vena porta y un *canalículo biliar*. La sangre procedente de arteriola y vénula se mezcla en la periferia del lobulillo y se dirige de forma centrípeta por unos canales radiales revestidos de células endoteliales llamados sinusoides hepáticos hacia la *vena centrolobulillar*, confluyendo con la rama de la vena suprahepática correspondiente.

De forma paralela a los sinusoides se disponen cordones de *hepatocitos* y entre uno y otro cordón, los canaliculos biliares que de forma centrífuga llevan la bilis hacia el canaliculo biliar del espacio porta correspondiente(274, 275) (Figura 18).



**Figura 18:** Visión esquemática de un Lobulillo hepático.

La pared de los sinusoides está formada células endoteliales con espacios o fenestraciones entre ellas y sin que exista membrana basal. Rodeados por el espacio perisinusoidal de Disee, los sinusoides son los principales vasos intrahepáticos involucrados en el intercambio entre la sangre y las células parenquimatosas, sirven como puerta de control para la salida de leucocitos durante los procesos inflamatorios y tienen la capacidad de limpiar toxinas y cuerpos extraños del torrente vascular. La ausencia de membrana basal propicia el contacto de las sustancias presentes en la sangre con los hepatocitos dispuestos en el espacio perisinusoidal, favoreciendo la función metabólica hepática. Entre células endoteliales y hepatocitos, también en el espacio de Disse, se disponen las *células estrelladas* que participan en el metabolismo del Retinol y la regulación del flujo sanguíneo sinusoidal, y cuando se activan favorecen la fibrosis en este espacio.

En la luz de los sinusoides y adheridos a las células endoteliales se disponen las *células de Kupffer*, macrófagos especializados pertenecientes al sistema retículo-endotelial. Representan el tipo más numeroso de macrófagos del organismo y juegan un papel preeminente a nivel defensivo, dado que al estar localizados en la luz vascular de los sinusoides son las primeras células del sistema mononuclear fagocítico en contactar con antígenos y partículas.(276)

### **1.7.2. Diagnóstico histopatológico del daño postquimioterapia.**

El estudio histológico del hígado no tumoral en la pieza de hepatectomía sigue representando hoy en día la técnica *Gold Standard* para el diagnóstico del daño hepático postquimioterapia.(252)

Exponemos a continuación las características histológicas de los principales síndromes de daño hepático postquimioterapia, incidiendo en sus criterios diagnósticos y su clasificación en grados. El uso de criterios y grados de forma homogénea en la literatura va a ser fundamental para la extrapolación y comparación de resultados entre distintas publicaciones.

#### **1.7.2.1. Esteatosis y esteatohepatitis.**

Desde un punto de vista histopatológico, podemos agrupar en un primer lugar esteatosis y esteatohepatitis, al representar distintos grados dentro del espectro de la enfermedad hepática grasa no alcohólica. Como hemos expuesto previamente, los distintos grados de la EGHNA pueden venir producidos o acentuados por el tratamiento quimioterápico, recibiendo en este caso la denominación de enfermedad grasa hepática secundaria a quimioterapia.(29) Dado que las características histológicas de la enfermedad hepática grasa son superponibles ya sea su origen no alcohólico o bien secundaria a quimioterapia, adoptaremos la nomenclatura de la primera dado su amplio protagonismo en la literatura.

La EGHNA se caracteriza por la presencia de esteatosis de predominio macrovesicular en >5% de los hepatocitos. En el caso de la esteatohepatitis, a la presencia de esteatosis se añade la existencia en mayor o menor cuantía de inflamación y balonización de hepatocitos, principalmente de distribución centroacinar.(277)

Con la intención de definir de forma clara la diferenciación entre esteatosis y esteatohepatitis en las piezas de biopsia hepática, Kleiner et al. establecieron el *NAFLD activity score (NAS)*, un sistema de puntuación obtenido de la suma de los grados de 5 categorías, 4 de las cuales se valoraban de forma semicuantitativa: esteatosis (0-3), inflamación lobulillar (0-3), balonización hepatocelular (0-2) y fibrosis (0-4). Una puntuación  $\geq 5$  establecía el diagnóstico de esteatohepatitis y  $< 3$  excluía dicho diagnóstico.(278) La limitación de este sistema radica precisamente en aquellos casos con puntuaciones NAS de 3 y 4, donde no puede confirmarse ni descartarse la presencia de esteatohepatitis.

Posteriormente, Bedossa et al.(279) propusieron un sistema de puntuación más esquemático que tenía en cuenta tres principales categorías: esteatosis (S), actividad inflamatoria (A) y fibrosis (F), denominándolo *Índice SAF* (Tabla 5). Con alguna leve modificación, los grados y definiciones de los distintos ítems seguían los establecidos previamente en el *NAFLD activity score*, exceptuando la inflamación que pasaba a graduarse de 0 a 2 (previamente 0 a 3). La actividad inflamatoria se obtendría de la suma de balonización e inflamación lobulillar. El resultado obtenido se expresa como la inicial de cada categoría, seguida del valor obtenido (p.ej. S1A2F3).



**Tabla 5: Índice SAF: Componentes y puntuación.**

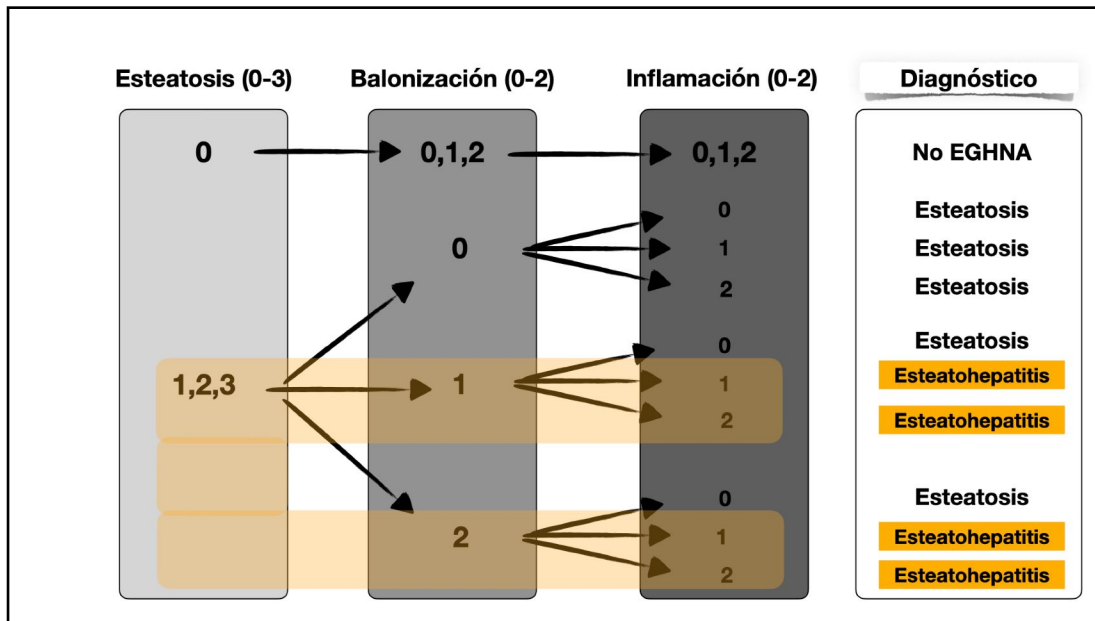
<b>Esteatosis (S)</b> 0-3	Porcentaje de hepatocitos conteniendo gotas de lípidos intracitoplasmáticas de tamaño medio o grande.	S0: <5%. S1: 5%-33%. S2: 34%-66%. S3: ≥ 67%.
<b>Actividad (A)</b> (balonización+ inflamación) 0-4	<b>Balonización</b>	0: Hepatocitos normales. 1: Hepatocitos de morfología redondeada pero de tamaño similar a los normales. 2: Similar a 1, pero con presencia de al menos un hepatocito redondeado del doble de tamaño que el resto.
	<b>Inflamación</b> focos de 2 o más células inflamatorias dentro del lobulillo, organizado como microgranuloma o localizado en el interior de los sinusoides.	0: Ninguno. 1: <2 focos/lobulillo. 2: ≥2 focos/lobulillo.
<b>Fibrosis (F)</b> 0-4		F0: Sin fibrosis. F1: fibrosis en zonas 1a o 1b perisinusoidal o 1c portal. F2: Fibrosis perisinusoidal y periportal sin puentes. F3: Fibrosis con puentes. F4: Cirrosis.

Bedossa P, Poitou C, Veyrie N, Bouillot J-L, Basdevant A, Paradis V, et al.

Histopathological algorithm and scoring system for evaluation of liver lesions in morbidly obese patients. *Hepatology*. 2012 Nov;56(5):1751-9.

Junto al índice SAF, propusieron un algoritmo diagnóstico para facilitar la distinción entre EGNHA y esteatohepatitis en las muestras, solucionando de esta manera la existencia de la zona gris que representaba un NAS score de 3 o 4.(279) El algoritmo FLIP (*Fatty Liver Inhibition of Progression algorithm*) distinguía 3 categorías distintas según la puntuación obtenida en el índice SAF: ausencia de EGHNA, esteatosis y esteatohepatitis. Dado que la principal diferencia entre

esteatosis y esteatohepatitis es la presencia de actividad inflamatoria en esta última, el algoritmo se centra en la presencia de esteatosis, balonización e inflamación lobulillar, sin tener en cuenta la presencia de fibrosis. La presencia de estos tres ítems en mayor o menor grado es condición sine qua non para el diagnóstico de esteatohepatitis(280) (Figura 19).



**Figura 19: Algoritmo FLIP.**

Adaptado de:

Bedossa P, FLIP Pathology Consortium.

Utility and appropriateness of the fatty liver inhibition of progression (FLIP) algorithm and steatosis, activity, and fibrosis (SAF) score in the evaluation of biopsies of nonalcoholic fatty liver disease.

Hepatology. John Wiley & Sons, Ltd; 2014 Aug;60(2):565–75.

### 1.7.2.2. Síndrome de obstrucción sinusoidal.

El síndrome de obstrucción sinusoidal (SOS) o síndrome veno-oclusivo consiste en el efecto citotóxico específico de determinados agentes sobre las células endoteliales del sinusoides hepático, que determina una disrupción de la pared endotelial seguida de la progresiva ocupación de la luz sinusoidal por células

endoteliales descamadas y restos citoplasmáticos, dificultando el flujo sanguíneo y llevando en última instancia a la hipertensión portal. Este síndrome se describió inicialmente en el contexto del uso de altas dosis de tratamiento quimioterápico en el trasplante de células madre hematopoyéticas, si bien posteriormente se han identificado otros agentes causantes como hierbas medicinales que contienen alcaloides de pirrolidina, agentes quimioterápicos (6-tioguanina, metotrexate y 6-mercaptopurina), así como el oxaliplatino y la radiación.(281, 282)

Laura Rubbia-Brandt et al. demostró en 2004 la relación entre el uso de esquemas de oxaliplatino y la aparición del SOS, estableciendo los siguientes grados según la severidad de la dilatación sinusoidal: 0, ausente; 1, leve (afectación centrolobulillar limitada a un tercio del área lobulillar); 2, moderada (afectación centrolobulillar de dos tercios del área lobulillar); 3, severa (afectación lobulillar completa o afectación centrolobulillar que se extiende a lobulillos adyacentes con congestión en puentes).(230) En un posterior estudio determinaron una incidencia en su serie de un 54% de SOS en los pacientes sometidos a tratamiento con oxaliplatino, así como el efecto protector debido al uso de Bevacizumab. Describieron por un lado los cambios morfológicos presentes en el SOS distintos a la afectación sinusoidal: fibrosis centrolobulillar y venular, transformación nodular (representando la hiperplasia nodular regenerativa su expresión más severa) y peliosis (formación de cavidades llenas de sangre en el parénquima hepático); por otro lado, que el daño tóxico a las células endoteliales del sinusoides hepático puede manifestarse en un grado ascendente de severidad como dilatación sinusoidal, SOS, fibrosis centrolobulillar y venular, hiperplasia nodular regenerativa o peliosis. Finalmente, definieron unos criterios uniformes para la caracterización histológica del SOS.(28) ([Tabla 6](#)).

**Tabla 6:** Evaluación de características histológicas del síndrome de obstrucción sinusoidal.

<b>Lesiones parenquimatosas</b>
Dilatación sinusoidal (grados 0,1,2,3).
Hemorragia perisinusoidal
Peliosis
Nodularidad (grados 0,1,2,3) el grado 3 representa la hiperplasia nodular regenerativa
Esteatosis
Esteatohepatitis
Daño hepatocelular (necrosis, apoptosis o atrofia)
<b>Lesiones venosas</b>
Lesiones venosas centrolobulillares o portales (grados 0,1,2,3).
<b>Fibrosis venular</b>
Fibrosis perisinusoidal (grado 0,1,2)
Fibrosis centrolobulillar (grado 0,1,2)

Rubbia-Brandt L, Lauwers GY, Wang H, Majno PE, Tanabe K, X Zhu A, et al.

Sinusoidal obstruction syndrome and nodular regenerative hyperplasia are frequent oxaliplatin-associated liver lesions and partially prevented by bevacizumab in patients with hepatic colorectal metastasis. *Histopathology*. 2010 Mar;56(4):430–9.

## 1.8. Diagnóstico no invasivo del daño hepático.

Como hemos comentado previamente, el estudio histopatológico del hígado no tumoral de las piezas reseçadas establece el tipo y grado de daño hepático postquimioterapia. Sin embargo, esta información la obtenemos una vez finalizados tanto el tratamiento quimioterápico como la resección hepática, por lo que no nos permite seleccionar antes de la intervención quirúrgica a aquellos pacientes más susceptibles de presentar una mayor morbi-mortalidad. Entendemos que el potencial beneficio que puede aportar esta información para la evolución clínica del paciente tiene su máximo interés si se conoce antes, no después de la cirugía. Sin embargo, la realización sistemática de una biopsia hepática en el estudio prequirúrgico de estos pacientes no está generalizada hoy en día debido a tres cuestiones principales:

- la biopsia percutánea guiada por imagen aunque asociada a una baja tasa de complicaciones, no está exenta de éstas (incluyendo hematomas y abscesos hepáticos, hemotórax o incluso muerte).(23)

- el estudio de las muestras puede dar lugar a una estimación irreal de la incidencia de la enfermedad dada la distribución irregular de las alteraciones histopatológicas en el parénquima hepático.(283, 284)

- la posibilidad de realizar una laparoscopia exploradora y toma de biopsia hepática quirúrgica previa a la cirugía de las metástasis,(285) parece poco operativa dada la necesidad de dos intervenciones y el retraso para llegar a la segunda.

Debemos por tanto priorizar la búsqueda de una técnica diagnóstica no invasiva que pueda aportarnos de forma preoperatoria y sin morbilidad asociada, la información del grado de daño hepático tras quimioterapia para establecer el mejor plan para cada paciente. Afortunadamente no partimos de cero, existe una amplia experiencia en la búsqueda de alternativas a la biopsia hepática en ámbitos

como el estudio de hepatopatías crónicas virales y de otros orígenes que analizaremos a continuación, valorando su posible aplicación en los síndromes de daño hepático postquimioterapia: esteatosis-esteatohepatitis (EHGNA-EHNA) y síndrome de obstrucción sinusoidal-síndrome venooclusivo (SOS-SVO).

### **1.8.1. Ecografía.**

Gracias a su amplia disponibilidad, su bajo coste y su inocuidad, la ecografía se utiliza de forma generalizada como primera técnica diagnóstica para el estudio y posterior seguimiento de la enfermedades hepáticas difusas como la esteatosis, hepatopatía crónica y cirrosis.(286)

En el caso del *SOS-SVO*, la ultrasonografía nos permite caracterizar los cambios en la hemodinámica hepática característicos de este síndrome. La ecografía en modo B nos permite valorar signos directos de hipertensión portal tales como hepato-esplenomegalia, engrosamiento de la pared vesicular >6mm, diámetro portal >12mm, diámetro de venas hepáticas <3mm; e indirectos como ascitis y circulación colateral. El modo doppler por su parte nos permite realizar la medición dinámica de flujos y resistencias vasculares: índice de congestión <0.1, velocidad de flujo portal <10 cm/segundo, índice de resistencia arterial hepático >0.75 y flujo monofásico en venas hepáticas. Además de aportarnos información orientada a su diagnóstico, un examen ecográfico completo nos va a permitir realizar un seguimiento de la enfermedad ya que conforme su severidad progrese, observaremos una disminución progresiva tanto del flujo de las venas hepáticas como portal.(282) Recientemente se ha propuesto un índice de puntuación, el *HokUS-10 Scoring*, que mediante la valoración de 10 parámetros ecográficos consiguió una sensibilidad del 100% y una especificidad del 95.8% para el diagnóstico mediante esta técnica del SOS-SVO.(287)

El *hígado esteatósico* presenta un aumento de ecogenicidad, un aspecto brillante del parénquima debido al aumento del reflejo de los ecos producido por el acúmulo intracelular de vacuolas grasas. La ecografía en modo B nos va a permitir una estimación cualitativa de la esteatosis hepática, definiendo 3 categorías (leve, moderada o severa) mediante la valoración de varios parámetros: brillo y aspecto del parénquima, contraste entre el hígado y el riñón, apariencia de los vasos intrahepáticos y del diafragma. Como ventajas, la ecografía aporta su disponibilidad casi universal, su bajo coste, su inocuidad para el paciente y su buen desempeño en la detección de grados moderados y severos de esteatosis, comparable a la RNM. De esta manera, se aconseja su uso para el screening poblacional y como primera técnica de imagen en el estudio de los pacientes con EGHNA.(288, 289) Sin embargo, esta técnica presenta una serie de debilidades que no la hacen óptima para la detección preoperatoria de esteatosis: por un lado es operador dependiente, dando lugar a una amplia variabilidad inter e intraobservador y dificultando así la posibilidad de comparar resultados entre distintas series; y por el otro, tiene muy baja sensibilidad para la detección de las formas leves de esteatosis.(288, 290)

### **1.8.2. Tomografía axial computerizada.**

La Tomografía axial computerizada (TC) es el estudio de imagen más ampliamente utilizado para el diagnóstico de mhCCR, así como en para el seguimiento de la respuesta de la enfermedad al tratamiento neadyuvante.(13, 30) Dado que dispondremos de imágenes de TC en la gran mayoría de pacientes en su valoración previa a cirugía hepática, es especialmente interesante conocer la expresión del daño hepático postquimioterapia en las imágenes de esta técnica.

El *SOS-SVO* da lugar en las imágenes tomográficas a tres características principales:(261, 282)

a) Parénquima hepático heterogéneo micronodular, también denominado reticular o parcheado. Esta heterogeneidad viene producida por el estancamiento de sangre en los sinusoides dilatados, secundario a la obstrucción del flujo sanguíneo y es la responsable del aspecto de *hígado azul* observado durante la cirugía.

b) Imágenes en “garra” o en “hoja de trébol”, debidas al aumento marcado de captación en las zonas alrededor de las venas hepáticas. Traducen un aumento en el aporte vascular a estas zonas comparado al resto del parénquima.

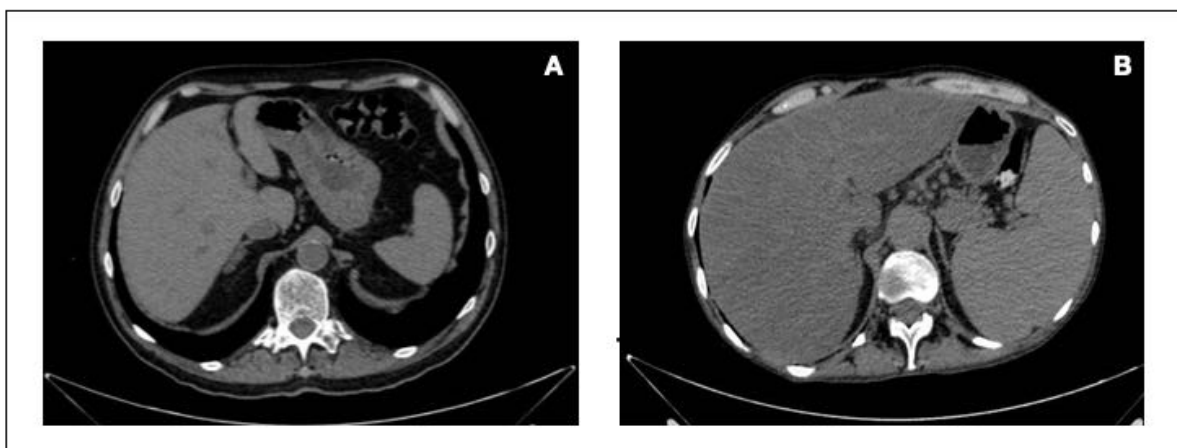
c) Lesiones pseudotumorales, de aspecto irregular, centro hipodenso y aumento de captación peritumoral. Dado su amplio espectro de patrones de captación de contraste, debe de realizarse el diagnóstico diferencial con la hiperplasia nodular focal, el hepatocarcinoma atípico e incluso las mhCCR.

Centrándonos en los casos de SOS secundarios a QT con Oxaliplatino, cabe destacar que la manifestación más común es la visualización de un parénquima hepático heterogéneo micronodular, siendo el resto de manifestaciones mucho menos frecuentes.(261)

La mejor manera de evaluar mediante TC la *esteatosis hepática* es mediante un estudio sin contraste. El parénquima se visualiza tanto más hipodenso cuanto mayor es la esteatosis. De cara a valorar el grado de esteatosis, se suelen cuantificar dos parámetros principales expresados en unidades Hounsfield (UH): el valor absoluto de atenuación del parénquima hepático y la diferencia de atenuación entre hígado y bazo. La atenuación del parénquima del hígado sano tiene un valor habitual de 50-57 UH, visualizándose hiperdenso respecto a los vasos hepáticos y 8-10 UH más denso que el bazo. En un caso típico de esteatosis hepática, el parénquima aparecerá hipodenso respecto tanto a los vasos intrahepáticos como al bazo(290) (**Figura 20**).



Aunque se han propuesto distintos puntos de corte en la literatura para el diagnóstico de esteatosis, una atenuación hepática de 48 UH y una diferencia entre hígado y bazo de  $-2$ , han demostrado una especificidad del 100% para el diagnóstico de esteatosis moderada y grave. Sin embargo, la tomografía tiene baja sensibilidad y especificidad para la detección de la esteatosis leve. Dada su mala detección de los casos leves y la radiación que implica, no se considera el TC como una buena técnica para el diagnóstico ni el seguimiento de la esteatosis.(288, 291) Esta hipoatenuación secundaria a la esteatosis postquimioterapia puede además dificultar la detección en el estudio con contraste de metástasis hepáticas, que suelen aparecer como lesiones hipodensas.(292)



**Figura 20:** Estudio hepático con TC sin contraste.

Obsérvese la densidad homogénea entre parénquima hepático y esplénico en el hígado normal (A) y la hipoatenuación del hígado respecto al bazo en la esteatosis hepática (B).

Imágenes cortesía del Dr. Juan Luque.

### **1.8.3. Resonancia nuclear magnética (RNM).**

Las manifestaciones radiológicas del *SOS* en la RMN son muy variadas, incluyendo tanto alteraciones parenquimatosas, como peliosis y signos indirectos de hipertensión portal en los casos más graves. Las manifestaciones más comunes en la RMN con Gadolinio son similares a las observadas en la TC:

signos del trébol y de la garra e hipointensidad reticular del parénquima hepático de distribución típicamente periférica.(282) El uso del ácido Gadoxético como contraste hepatoespecífico convierte a la RMN en una técnica altamente específica para el diagnóstico del SOS (sensibilidad del 75% y especificidad 96-100%), con una buena correlación además entre las anomalías observadas y su grado histológico. Facilita además el diagnóstico diferencial de los nódulos pseudotumorales respecto a metástasis o hepatocarcinoma.(293)

La valoración del grado de *esteatosis* mediante RNM es superior a la obtenida por la TC, siendo además superior en la detección de metástasis en el hígado esteatósico. El desarrollo de la técnica de densidad protónica de fracción de grasa (PDFF por sus siglas en inglés) consigue una moderada/alta sensibilidad y una alta especificidad para el diagnóstico de esteatosis, consiguiendo además un mapa cuantitativo del porcentaje de grasa en todo el hígado. Sin embargo, esta técnica no puede valorar de forma precisa la presencia de inflamación ni fibrosis, por lo que no es válida para detectar esteatohepatitis.(293, 294)

La RMN-elastometría intenta solventar esta debilidad de la técnica al asociar a la RMN la capacidad de detección de la elasticidad tisular, consiguiendo de esta manera una determinación muy certera del grado de fibrosis. Añade además la ventaja de su baja tasa de fallos y la posibilidad de uso para seguimiento dada su inocuidad. Su aplicación habitual en la clínica es escasa a día de hoy, dado que su disponibilidad se reduce a centros de referencia.(295)

#### **1.8.4. Elastometría transitoria y parámetro de atenuación controlada.**

En el contexto de la hepatopatía crónica, la evolución del grado de fibrosis está estrechamente ligado al pronóstico de estos pacientes, dada la morbilidad asociada al desarrollo de cirrosis e hipertensión portal. Conocer durante su seguimiento el

grado de fibrosis hepática de cada paciente tiene una gran importancia para decidir la actuación terapéutica más útil, más aún tras la aparición de nuevos tratamientos que permiten la reversión de la fibrosis. El uso de la biopsia hepática para el seguimiento de la fibrosis hepática está limitado no solo por asociar una leve pero presente tasa de morbi-mortalidad, también por ser una técnica incómoda y a veces dolorosa para el paciente, además de existir errores de muestreo y variabilidad inter e intra-observador en su estudio histopatológico. (296) En 2003 se publicó la primera experiencia con una nueva técnica no invasiva para la determinación de la fibrosis hepática: la elastometría transitoria (ET),(24) suponiendo un antes y un después en el diagnóstico y seguimiento de la fibrosis hepática.

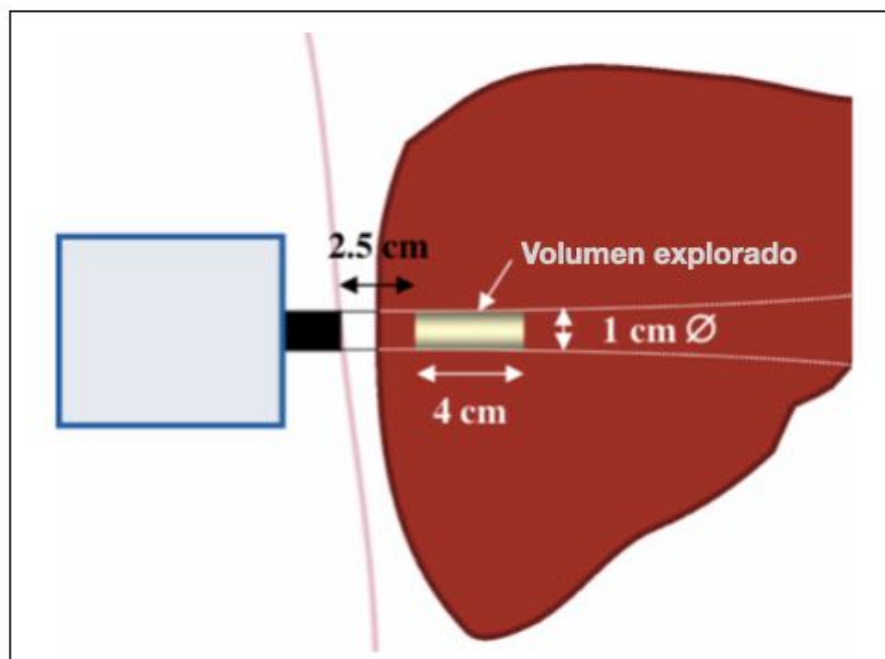
#### **1.8.4.1. Bases físicas. Método de realización del estudio.**

La ET permite la determinación cuantitativa mediante ultrasonidos de la velocidad de desplazamiento de una onda elástica a través del tejido hepático. La velocidad de propagación de la onda, expresada en metros/segundos, es directamente proporcional a la rigidez del parénquima, expresada en kilopascales (kPa). Así, a mayor rigidez, mayor velocidad de la onda. El equipo para la realización de la prueba consiste en una sonda ecográfica con un vibrador incorporado. En cada disparo, el transductor produce vibraciones de moderada amplitud y baja frecuencia que se transmiten al tejido y sigue mediante pulsos ecográficos la propagación de la onda a través del parénquima hepático.(24, 297)

En cada estudio se realizan 10 mediciones de elasticidad, conformando su mediana el resultado final. Para considerar válidos los resultados del estudio, deben de cumplirse dos premisas: el número de mediciones correctamente finalizadas respecto al total de las realizadas (tasa de éxito) debe ser  $\geq 60\%$ , y el rango intercuartil, que expresa la variabilidad de las medidas obtenidas, no debe de superar el 30% de la mediana de estos valores.

El rango de posibles valores de rigidez es de 2.5 a 75 kPa, cuando la medición no es válida, no se obtiene resultado alguno.(298)

La prueba es rápida e indolora y puede realizarse tanto a pie de cama del paciente ingresado como en pacientes ambulatorios que acuden a consulta. El paciente debe de colocarse en decúbito supino, con el brazo derecho elevado y flexionado bajo la cabeza. La sonda se aplica sobre la piel del paciente a nivel de un espacio intercostal a la altura del lóbulo hepático derecho. El área de estudio consiste en un cilindro de 4 cm de largo y 1 cm de anchura, a una profundidad entre 25 y 65mm bajo la piel. Este área es significativamente mayor a la obtenida en el cilindro de biopsia hepática percutánea, que tiene una longitud media de  $8\pm 3$  mm(299) (Figura 21).



**Figura 21:**

Posición de la sonda y volumen hepático explorado.

*Castera L, Forns X, Alberti A. Non-invasive evaluation of liver fibrosis using transient elastography.*

*J Hepatol. 2008 May;48(5):835-47.*

#### **1.8.4.2. Reproducibilidad y limitaciones.**

La elastometría transitoria ha demostrado ser una técnica altamente reproducible y con escasa variabilidad ínter e intra-observador.(300) Tiene además una curva de aprendizaje corta por lo que cualquier persona puede ser entrenada en poco tiempo para su realización con garantías, consiguiéndose una alta tasa de mediciones exitosas a partir de los 50 estudios, mejorando aún más a partir de los 100 estudios por operador.(301) Existen ciertas limitaciones para el estudio con TE dependientes del paciente, siendo la más común la obesidad. En series amplias, hasta en un 25% de los pacientes con IMC  $\geq 30$  no se consiguieron mediciones válidas. El diseño de una sonda específica para pacientes obesos, la sonda XL, ha permitido realizar mediciones válidas hasta en un 83% de pacientes con mediciones previa no válidas con la sonda habitual.(302) Se han identificado muchos otros factores que limitan la efectividad de la técnica: relacionados con el paciente (presencia de espacios intercostales demasiado estrechos, ascitis...), relacionados con patología hepática subyacente (esteatosis, edema, inflamación o hepatitis activa, congestión hepática de origen cardiaco, colostasis extrahepática...), abuso de alcohol e ingesta de comida en las 2 horas previas al estudio.(24, 298, 303)

Por último, debemos destacar que como limitación de la propia técnica, la TE tiene mayor capacidad de detección de casos de fibrosis moderada o severa ( $\geq F2$ ) que de casos leves o ausentes de fibrosis (F0/F1).(300)

#### **1.8.4.3. Utilidad en la determinación no invasiva del grado de fibrosis hepática.**

Ya desde la primera publicación de Laurent Sandrin et al.(24) se plantea el uso de la ET como **alternativa a la biopsia hepática** al establecerse una correlación entre las mediciones obtenidas en pacientes con hepatopatía crónica VHC y el grado de fibrosis en el estudio histopatológico de las piezas según el índice METAVIR.(304)

Numerosos estudios posteriores han podido establecer una correlación entre la rigidez hepática medida mediante TE y el grado de fibrosis hepática en pacientes con hepatopatía crónica VHC, VHB y coinfección VHC-VIH.(297, 298, 305-308) De esta manera, la elastometría transitoria se ha incluido en la práctica clínica como la prueba de inicio a realizar en pacientes con hepatopatía crónica para la determinación del grado de fibrosis, presencia de cirrosis y varices esofágicas, considerándola así como el nuevo estándar para el diagnóstico no invasivo de la fibrosis en la hepatopatía crónica.(309) Es interesante resaltar que la ET es tanto más efectiva cuanto mayor es el grado de fibrosis, siendo su mayor utilidad la de descartar la presencia de cirrosis dada su alta especificidad, con un valor predictivo negativo del 90%.(303)

En base al éxito de esta prueba en la hepatopatía crónica de origen vírico, se planteó su uso en la enfermedad hepática grasa no alcohólica. En este caso en particular, el rendimiento de la ET planteaba lógicas dudas, dado que la EGHNA se asocia tanto con obesidad como con esteatosis hepática, dos de las principales limitaciones conocidas para el desempeño de la elastometría transitoria. Varios estudios han demostrado la capacidad de la ET para detectar el grado de fibrosis en la EGHNA, particularmente en los casos de fibrosis avanzada (F3) y mejor aún para cirrosis (F4), presentando una mejor capacidad de exclusión (alto valor predictivo negativo) que de diagnóstico.(25, 310-312) El metaanálisis de Hashemi et al.(313) confirma el aumento de sensibilidad, especificidad y valor predictivo negativo conforme aumenta el grado de fibrosis: así en  $\geq F3$  se alcanza sensibilidad de 93.7% (92-95.5), especificidad de 91.1% (89-93.2) y valor predictivo negativo de 95.9% (94.4-97.4); en  $\geq F4$ , sensibilidad de 96.2% (94.5-97.8), especificidad de 92.2% (89.9-94.6) y VPN de 98.5% (97.4-99.5). Este estudio considera que la ET es una buena técnica para determinar el grado de fibrosis, particularmente en estadios avanzados y la considera una buena alternativa a la biopsia hepática. Sin embargo, la guía clínica práctica de 2015 para el diagnóstico no invasivo de la enfermedad hepática de la asociación europea para el estudio del hígado (EASL), considera esta

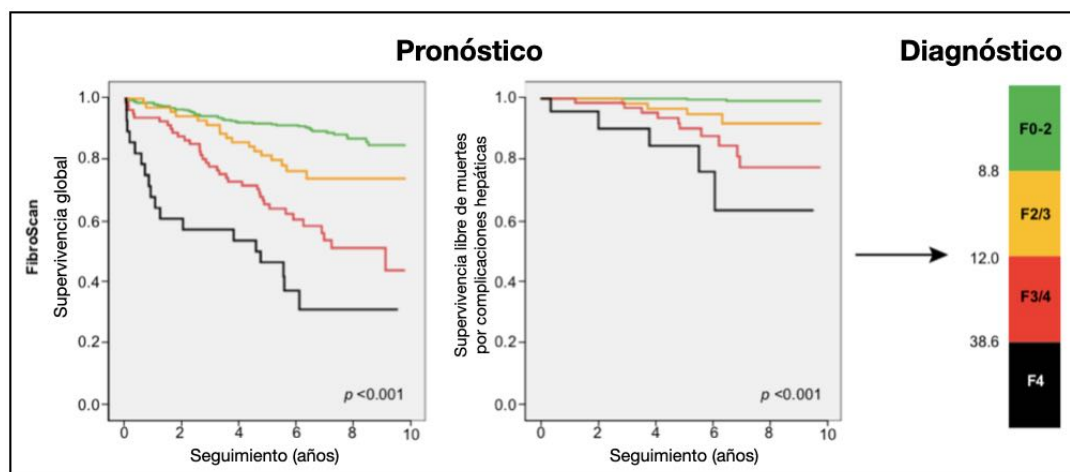
técnica menos validada en la EGHNA respecto a la hepatopatía VHB o VHC y proponen la confirmación histológica en casos de fibrosis significativa.(314) En la más reciente guía clínica práctica para el manejo de la EGHNA que publicaron conjuntamente las asociaciones europeas para el estudio del hígado (EASL), para el estudio de la diabetes (EASD) y para el estudio de la obesidad (EASO), proponen el uso de la ET para la identificación de casos con bajo riesgo de fibrosis avanzada o cirrosis, mientras que la identificación de F3/F4 debe de confirmarse mediante biopsia.(315)

Wai-Sun Wong et al. en su estudio de 2009, establecen los siguientes puntos de corte de rigidez hepática para cada grado de fibrosis: 7 kPa para  $\geq$ F2, 8.7 KPa para  $\geq$ F3 y 10.3 kPa para F4. Proponen el punto de corte de 7.9 kPa como nivel de entrada para considerar la realización de biopsia hepática, al tener una sensibilidad y especificidad del 90% para descartar F3.(312)

Más recientemente, el trabajo de Boursier et al.(310) de 2016 realizó la determinación no invasiva de fibrosis hepática en un total de 452 pacientes con EGHNA confirmada mediante biopsia, utilizando ET y otros tests serológicos previamente validados en la hepatopatía crónica de origen vírico. Se siguió además de forma prospectiva a 360 de dichos pacientes (periodo entre 5 y 9 años) para valorar si existía relación entre el grado de fibrosis determinada y la posterior aparición de complicaciones hepáticas y extrahepáticas. Establecieron un nuevo sistema de clasificación del grado de fibrosis específico para la EGHNA basado en la clasificación histológica NASH-CRN de Kleiner et al.,(278) con 7 estadios: F0/1, F1±1, F1/2, F2/3, F3±1, F3/4 y F4. Estos estadios dividían a los pacientes en distintos subgrupos con peor pronóstico a mayor grado de fibrosis y finalmente establecieron 3 puntos de corte de rigidez hepática (8.8, 12 y 38.6 kPa) que simplificaban en 4 grupos pronósticos (**Figura 22**). Este estudio consiguió así demostrar que la ET es una de las mejores técnicas disponibles para el diagnóstico no invasivo de la fibrosis en la EGHNA, además de validar el valor pronóstico de

la clasificación del grado de fibrosis que se correlaciona con la supervivencia global, supervivencia libre de muerte por enfermedad hepática e incluso supervivencia libre de muerte por enfermedad extrahepática.

El uso de la determinación de la elastometría transitoria como parte de la **planificación preoperatoria previa a resección hepática** está poco extendido en la práctica clínica, lo que llama la atención en particular en el caso del hepatocarcinoma donde existe una amplia prevalencia de hígado cirrótico de base. En la cirugía del hepatocarcinoma la rigidez hepática preoperatoria ha demostrado correlacionarse tanto con la aparición de complicaciones postoperatorias graves como con el desarrollo de formas severas de insuficiencia hepática postoperatoria, estableciéndose en 12 kPa el punto de corte para predecir la aparición de dichas complicaciones.(316-319)



**Figura 22:**

Correlación entre fibrosis hepática medida con Fibroscan® y pronóstico clínico:  
clasificación específica para EGHNA de Boursier et al.

*Boursier J, Vergniol J, Guillet A, Hiriart J-B, Lannes A, le Bail B, et al.*

*Diagnostic accuracy and prognostic significance of blood fibrosis tests and liver stiffness measurement by FibroScan in non-alcoholic fatty liver disease. J Hepatol. European Association for the Study of the Liver; 2016 Sep 1;65(3):570–8.*

La experiencia publicada del uso de ET en la planificación preoperatoria en la cirugía de las mhCCR es en comparación anecdótico.



Sólo merece la pena destacar el artículo de Donadon et al. de 2017 que estudiaron un total de 196 pacientes resecaados por mhCCR en una serie mixta de 340 pacientes intervenidos de hepatocarcinoma, mhCCR y otras patologías. Concluyeron que el uso de Fibroscan® fue superior a otros métodos y escalas de riesgo para predecir la aparición de complicaciones postoperatorias, estableciendo el corte en  $\geq 9.7$  kPa y un valor de CAP  $\geq 250$  dB/m.(320)

Existe también escasa literatura publicada sobre la evaluación mediante elastometría transitoria de la **hepatotoxicidad secundaria a quimioterapia**, en particular del síndrome de obstrucción sinusoidal secundario a tratamiento con Oxaliplatino. Eiji Oki et al.(27) publicaron en 2009 un estudio preliminar de sólo 5 pacientes que recibieron al menos 3 ciclos de FOLFOX, realizando determinaciones mediante ET al comienzo de cada ciclo y a las 48 horas del inicio del mismo. Observaron en todos los casos aumentos de rigidez hepática, llegando a alcanzar hasta 15 kPa. Una vez finalizado el tratamiento quimioterápico, la mayoría de los pacientes volvían a los niveles de rigidez basales pasados 14 días.

En 2017 Amalia Pelegrina et al.(321) estudiaron los cambios hemodinámicos y en la rigidez hepática en una serie de 20 pacientes que recibieron quimioterapia preoperatoria previa a resección hepática por mhCCR, 11 de los cuales recibieron un esquema basado en oxaliplatino. La intención del estudio era determinar una posible asociación entre estos parámetros y la aparición de complicaciones postoperatorias. Observaron un aumento de los gradientes de presión en aquellos pacientes que recibieron oxaliplatino, con un aumento de la incidencia de SOS en este grupo y de la aparición de complicaciones postoperatorias. Sin embargo no hallaron correlación entre de cambios en la rigidez hepática, SOS y complicaciones postoperatorias. Justifican la ausencia de asociación en base a la selección de pacientes, con un bajo gradiente de presiones, cuando en la literatura se documentan los cambios de rigidez hepática en pacientes con gradiente por encima de 10 mmHg en el contexto de hepatopatía crónica de origen vírica.

Por último, Yamaguchi et al.(322) reportaron un caso de estenosis severa de venas suprahepáticas y vena cava, con desarrollo de hipertensión portal, todo ello secundario a SOS tras tratamiento con 13 ciclos de FOLFOX + Bevacizumab. La determinación de rigidez hepática fue de  $16.0 \pm 3.0$  kPa.

Analizando la escueta información publicada de la que disponemos, podemos intuir dos características de la variación de la rigidez hepática secundaria al tratamiento con oxaliplatino:

- La rigidez hepática aumenta tras el primer ciclo con oxaliplatino, superando el punto de corte de 12 kPa, equivalente a F3/F4 según la clasificación de Boursier et al.(310)

- La discontinuidad del tratamiento durante 14 días devuelve la rigidez hepática a valores basales en la mayoría de los pacientes.

Si bien la experiencia con la medición de los cambios de rigidez hepática secundarios a tratamiento con oxaliplatino es muy limitada, existe sin embargo una amplia experiencia en su uso para el diagnóstico y manejo del SOS secundario a mieloablación previa al trasplante de células madre hematopoyéticas.(323-326) Esta entidad también conocida como síndrome venoso-oclusivo, es superponible como hemos visto previamente al SOS tras quimioterapia.(276) Es por tanto lógico pensar que los resultados de estos estudios pueden extrapolarse, al menos en parte, al comportamiento de SOS postquimioterapia. En estos pacientes se observa una mayor rigidez hepática en los pacientes con SOS respecto al resto ( $8.2$  vs  $4.6$  kPa,  $p=0.031$ ) (305), un incremento de  $\geq 10$  KPa sobre la cifra pretrasplante predice el desarrollo de SOS con una sensibilidad del 100% y el inicio de tratamiento específico para SOS se asocia a un descenso de la rigidez hepática volviendo a cifras pretrasplante en 2 a 4 semanas.(326)

#### **1.8.4.4. Parámetro de atenuación controlada.**

Una propiedad conocida de las ondas de ultrasonido es la pérdida de energía producida durante su transmisión a través de un medio, conocida como atenuación. Depende tanto de la frecuencia de la onda de ultrasonidos como de las características del medio. El coeficiente de atenuación es la medida cuantitativa de esta pérdida de energía.(327, 328)

El parámetro de atenuación controlada (CAP) es un parámetro físico que utilizando la tecnología de la elastometría transitoria, cuantifica la esteatosis hepática basándose en la alteración en la propagación de ultrasonidos derivada de la presencia de grasa. El CAP estima la atenuación de una onda de 3.5 MHz en su trayecto de ida y vuelta a través del parénquima hepático. La medición se realiza de forma simultánea a la elastometría y su valor, expresado en dB/m, es la mediana de todas las mediciones. Comparte con la elastometría transitoria sus características de reproducibilidad, mínima variabilidad ínter e intraoperador y baja curva de aprendizaje.(329) Dado que la medición solo puede realizarse en aquellos casos donde se ha realizado previamente una medida de rigidez hepática efectiva, la obesidad y en particular un grosor aumentado del panículo adiposo en la zona de medición, son factores limitantes al igual que en la elastometría transitoria.(330)

En su estudio preliminar y de validación de la técnica, Sasso et al.(331) encontraron una correlación significativa entre CAP y el grado de esteatosis, sin influencia mediada por la presencia de fibrosis o cirrosis.

La validación de esta técnica se ha realizado comparándola con la biopsia hepática como *Gold Standard*, correlacionando las mediciones del CAP con los grados de esteatosis según la NAFLD activity score: S0 (<5%), S1 (5%-33%), S2 (34%-66%) y S3 ( $\geq 67\%$ ).<sup>(278)</sup> El CAP ha demostrado ser una técnica útil para diferenciar la presencia de esteatosis no significativa (<10%) de significativa ( $\geq 10\%$ ), además de para el diagnóstico y diferenciación de grados S0, S1 y S2.

Sin embargo, tiene un rendimiento deficiente para el diagnóstico de S3 y la diferenciación entre S2 y S3.(329, 332, 333) Esta mayor sensibilidad para la detección de formas leves y moderadas de esteatosis (S1 y S2) y una limitada sensibilidad para la detección de formas más graves ( $\geq$ S3) ha sido respaldada por los hallazgos de un reciente metaanálisis de 2019 incluyendo >1200 pacientes con EHGNA diagnosticados mediante biopsia hepática. Sus autores aconsejan el uso cauto de esta técnica no invasiva como alternativa a la biopsia hepática.(330)

Aunque se han propuesto diferentes puntos de corte de CAP para la determinación de los distintos grados esteatosis,(332, 334, 335) no existe un consenso claro en la literatura.(333) Finalmente, en 2017 se publicó un meta-análisis(334) cuya principal finalidad fue la determinación de puntos de corte óptimos de CAP para diferenciar los grados de esteatosis, estableciendo los siguientes puntos de corte e intervalos de confianza al 95%: 248 dB/m (237-261) para >S0, 268 (257-284) para >S1 y 280 (268-294) para >S2.

La bibliografía publicada sobre la relación entre esteatosis y esteatohepatitis postquimioterapia y CAP es muy limitada. Casper et al.(336) han publicado en 2019 el único estudio hasta la fecha donde se estudia la variación del resultado de CAP de forma basal y tras 2 y 4 ciclos de quimioterapia. No encontraron a nivel global cambios significativos de la presencia de esteatosis medida con CAP durante el tratamiento quimioterápico. Si pudieron observar un aumento significativo de esteatosis entre la medición basal y la realizada tras dos ciclos de quimioterapia en un subgrupo portador de la mutación del alelo PNPLA3 p.148M, representando un tercio del total de los pacientes a estudio. Estos resultados son sin embargo difíciles de interpretar dada las debilidades de este estudio: escaso tamaño muestras (n=60), alta heterogeneidad del grupo de estudio en cuanto a patología tumoral de base y tipo de fármacos empleados en su tratamiento.



---

## **2. Hipótesis de trabajo.**

---



## 2.1. Justificación de la Hipótesis.

El cáncer colorrectal es la enfermedad maligna con mayor incidencia a nivel global en nuestro país. Las metástasis hepáticas aparecen en cerca de un tercio de estos pacientes a lo largo de su enfermedad, empeorando de forma evidente su pronóstico.

La combinación de cirugía hepática y los modernos esquemas de quimioterapia han conseguido mejorar significativamente la supervivencia de estos pacientes. El tratamiento quimioterápico no sólo va a usarse como adyuvante a la resección hepática, tiene además un importante papel en el “rescate” para cirugía de pacientes que no son resecables de inicio.

El uso cada vez más extendido e intensivo de quimioterapia antes de la cirugía lleva como contrapartida un aumento de hepatotoxicidad postquimioterapia. Esta toxicidad hepática ha demostrado ser un factor relevante en el desarrollo de insuficiencia hepática postoperatoria, una de las principales causas de morbilidad y mortalidad tras cirugía hepática.

La identificación y cuantificación preoperatoria del daño hepático postquimioterapia puede ayudarnos a disminuir la incidencia de insuficiencia postoperatoria, permitiendo interrumpir el tratamiento cuando el daño hepático no es aún grave e/o implementado una serie de estrategias preoperatorias para aumentar el remanente hepático futuro. Este conocimiento permitiría la selección adecuada de los pacientes que pueden ser candidatos a cirugía y además contribuiría a valorar el momento en que el perjuicio de la quimioterapia supera el beneficio durante la neoadyuvancia, previniendo morbilidad y mortalidad postoperatoria innecesaria.



La determinación preoperatoria de la rigidez hepática y el parámetro de atenuación controlada (CAP) con el Fibroscan®, podría representar una herramienta no invasiva y no dependiente del operador, para estudiar el daño hepático postquimioterapia previo a plantear una resección hepática por metástasis de cáncer colorrectal.

## **2.2. Hipótesis.**

El grado de hepatotoxicidad tras quimioterapia en pacientes con cáncer colorrectal puede determinarse de forma preoperatoria con la medición del grado de rigidez hepática mediante elastometría transitoria y de esteatosis/esteatohepatitis con el parámetro de atenuación controlada.

## **2.3. Objetivos.**

### **2.3.1. Objetivo general.**

Analizar si la rigidez hepática y el grado de esteatosis /esteatohepatitis medidos mediante elastometría transitoria y CAP en el periodo preoperatorio, se correlacionan con el grado de esteatosis, esteatohepatitis y daño sinusoidal analizado mediante estudio histológico de las piezas de resección hepática.

### **2.3.2. Objetivos específicos.**

1. Valorar si los resultados de rigidez hepática y esteatosis/esteatohepatitis medidos mediante elastometría y CAP se correlacionan con el número de ciclos de quimioterapia preoperatoria recibidos: número total de ciclos, número de ciclos de Irinotecan y número de ciclos de Oxaliplatino.

2. Determinar si el grado de rigidez y esteatosis/esteatohepatitis hepática preoperatorio se asocian a la incidencia de complicaciones postoperatorias mayores.

3. Analizar si la rigidez hepática y el grado de esteatosis/esteatohepatitis medido en el preoperatorio, se relaciona con la incidencia de insuficiencia hepática postoperatoria moderada-grave y con la incidencia de complicaciones hepáticas distintas a la insuficiencia hepática.



---

## **3. Pacientes y método.**

---



### **3.1. Tipo de estudio.**

El presente estudio se propone analizar la posible relación entre los resultados preoperatorios de elastometría transitoria y parámetro de atenuación controlada medidos mediante Fibroscan®, y las alteraciones histopatológicas halladas en las biopsias hepáticas de pacientes sometidos a quimioterapia y posteriormente a cirugía por metástasis hepáticas de cáncer colorrectal, valorando si existe además una correlación con la insuficiencia hepática postoperatoria. Se trata por tanto de un estudio analítico observacional prospectivo de cohortes.

### **3.2. Instalaciones utilizadas y centros de trabajo.**

Tanto el estudio preoperatorio del paciente, la realización de elastometría transitoria y CAP, así como la intervención quirúrgica y manejo postoperatorio del paciente se realizaron en las instalaciones del Hospital Universitario Virgen de Valme de Sevilla.

Las muestras para estudio histopatológico fueron procesadas en la Unidad de Anatomía Patológica del Hospital de Valme, y posteriormente examinadas por un patólogo del Hospital San Juan de Dios de Bormujos (Sevilla).

### **3.3. Población de estudio.**

Se incluyeron como candidatos al estudio aquellos pacientes valorados por el comité de metástasis hepáticas del Hospital Universitario Virgen de Valme de Sevilla candidatos a resección hepática con tratamiento quimioterápico en los 6 meses previos, durante el periodo marzo de 2017- marzo de 2021.

### **3.3.1. Criterios de inclusión:**

1) Pacientes mayores de 18 años.

2) Diagnóstico de cáncer colorrectal con metástasis hepática/s síncrona/s o metácrona/s. El hígado debe ser el único lugar de asiento de metástasis, con la excepción de la existencia de lesiones pulmonares sospechosas o confirmadas susceptibles de resección previa o posterior a la cirugía hepática.

3) Paciente sometido a quimioterapia neoadyuvante previo a cirugía hepática o bien con quimioterapia adyuvante tras cirugía de colon (tumor primario) en los 6 meses previos a la cirugía hepática.

4) Pacientes que sean aptos para ser sometidos a cirugía para resección de metástasis hepáticas (lesiones hepáticas resecables de entrada) o que son considerados para una cirugía hepática de rescate potencial tras neoadyuvancia (lesiones potencialmente resecables). Los pacientes que van a ser sometidos a cirugía en dos etapas (con o sin embolización portal) también fueron incluidos.

5) Aceptación para inclusión en el estudio una vez recibida la información durante la consulta previa a la intervención, explicándole el proceso del estudio y obteniendo su consentimiento informado para la participación en el mismo.

### **3.3.2. Criterios de exclusión:**

1) Diagnóstico de hepatopatía alcohólica o viral previa al inicio del tratamiento quimioterápico.

2) Consumo de alcohol >40g/d en mujeres y >60g/d en hombres.

3) No obtención del consentimiento informado del paciente.

### 3.4. Estudio preoperatorio.

#### 3.4.1. Selección de pacientes en el Comité multidisciplinar de Metástasis hepáticas.

En nuestro centro todos los pacientes diagnosticados de metástasis hepáticas de cáncer colorrectal son presentados en el comité multidisciplinar de metástasis hepáticas. Este comité está formado por especialistas de oncología médica, aparato digestivo y endoscopias, radiología, cirugía colorrectal y cirugía hepato-biliar. Antes de su presentación, los pacientes han completado un estudio de diagnóstico y estadificación consistente en TC con contraste de tórax y abdomen o RMN hepática en casos de alergia a contrastes yodados o esteatosis hepática conocida; protocolo analítico completo incluyendo hemograma, estudio de coagulación, bioquímica general y hepática, así como antígeno carcinoembrionario (CEA); colonoscopia y biopsia en caso de tumor primario sincrónico; y PET-TC cuando existen dudas sobre la posibilidad de enfermedad extrahepática basándose en la presencia de factores de riesgo. En nuestro protocolo, no realizamos biopsia diagnóstica de las lesiones hepáticas siempre que exista documentación histopatológica del tumor primario y las imágenes hepáticas sean compatibles con mhCCR.

La resecabilidad de la enfermedad hepática viene decidida en última instancia por la unidad de cirugía hepato-biliar en base al cumplimiento de la premisa de poder reseca toda la enfermedad hepática preservando un remanente adecuado. En aquellos pacientes en que se estima un remanente insuficiente, el radiólogo del comité realiza una posterior volumetría hepática y se reevalúa el caso, planteando si fuese necesaria la realización de alguna técnica para incrementar el remanente esperado.



### **3.4.2. Valoración del paciente en la consulta externa de Cirugía Hepato-biliar.**

Una vez decidido que el paciente es candidato a resección hepática, se le informa en nuestra consulta externa tanto del diagnóstico como del procedimiento propuesto, explicándole de forma extensa las posibles complicaciones asociadas así como el pronóstico de su enfermedad. Una vez informados y aceptada la intervención, firman por duplicado el consentimiento informado.

A aquellos pacientes que aceptan la intervención, se les explica posteriormente la naturaleza del estudio de investigación, sus objetivos y la voluntariedad de su participación. Si quieren participar, obtenemos su consentimiento para la inclusión en el estudio y se les realiza una analítica específica y se les cita para la realización preoperatoria de la elastometría transitoria y CAP.

Se les gestiona además la reserva de hemoderivados y de cama en la Unidad de Cuidados Intensivos, y la canalización de un catéter central de inserción periférica (PICC) como alternativa a la colocación de una vía central para la medida de presiones, administración de medicación y reposición de fluidos.

Por último, son citados en las consultas externas del Servicio de Anestesiología para la realización del estudio preanestésico.

### **3.4.3. Estudio analítico preoperatorio.**

Se realizará una analítica en los 30 días previos a la cirugía para establecer los valores basales.

Se recogerán los parámetros bioquímicos siguientes en todos los pacientes: Bilirrubina total (u/l) y directa (u/l), AST (u/l), ALT (u/l), FA (u/l) y GGT (u/l).

Se determinará también el estado de la coagulación del paciente mediante detección del nivel de INR y tiempo de protrombina (s).

### **3.5. Elastometría transitoria y CAP.**

Los pacientes son citados de forma ambulatoria para la realización de la técnica entre una y dos semanas antes de la intervención. El paciente acude en ayunas de 6 horas a las consultas externas habilitadas para tal fin por la Unidad de Enfermedades Infecciosas de nuestro centro. Debe colocarse en decúbito supino sobre la camilla de exploración, con el brazo derecho elevado y flexionado detrás de la cabeza.

Durante el estudio hemos usado el FibroScan® 502 (Echosens, París) (**Figura 23**). La sonda se aplica sobre la piel de forma perpendicular, a nivel de un espacio intercostal sobre la teórica localización del hígado derecho, en la unión con la línea media axilar derecha. El operador localiza con la sonda una porción de hígado de al menos 6 cm de espesor y libre de estructuras vasculares relevantes, para ello puede usar opcionalmente un ecógrafo (**Figura 24**).

Una vez elegido el punto de estudio, debe mantener firme la sonda evitando en lo posible que se mueva e iniciar la exploración hasta obtener 10 determinaciones válidas (la validez la determina de forma automática el dispositivo). El estudio completo suele durar entre 5 y 10 minutos.

La pantalla del Fibroscan® mostrará además de la imagen, una serie de valores que deben tenerse en cuenta:

- Tasa de éxito: razón entre el número de mediciones válidas y el número total de mediciones.



**Figura 23:**

Dispositivo usado durante el estudio: *Fibroscan® 502*.



**Figura 24:**

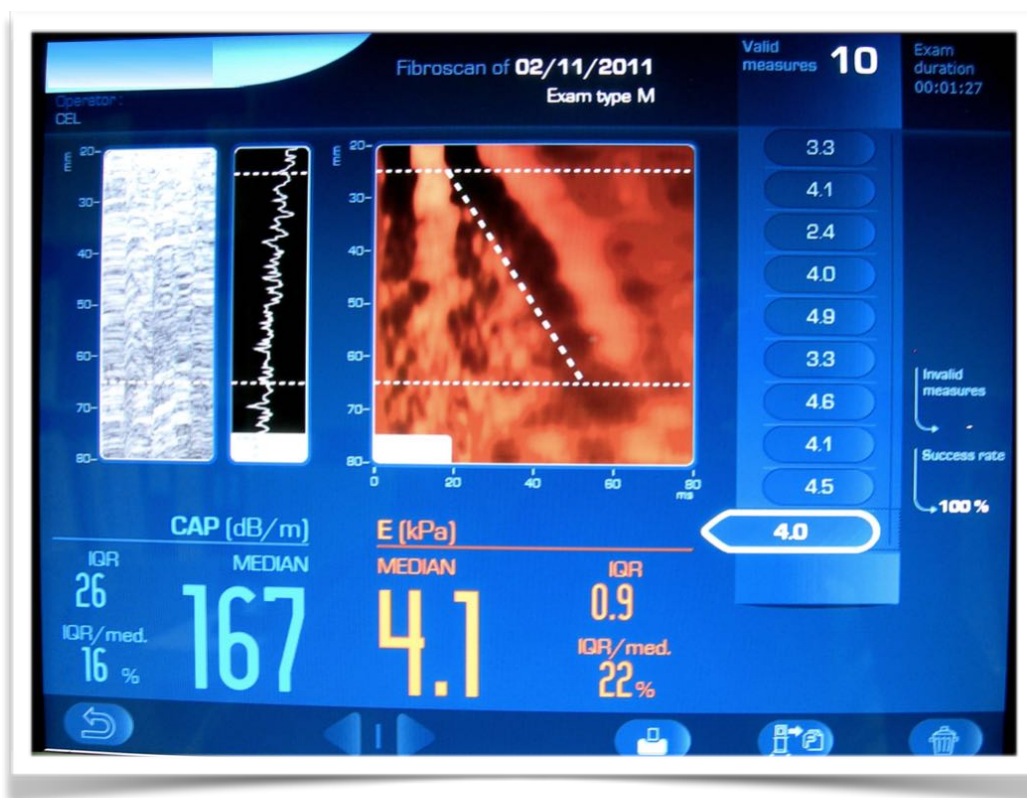
Colocación del paciente. Localización con Ecografía del punto adecuado para realizar el estudio.

- Rango intercuartílico (IQR): variación del total de mediciones válidas con respecto a su valor mediano.

- Razón entre el IQR y la mediana, expresado en tanto por ciento.

- Mediana de las 10 determinaciones válidas de la rigidez hepática (E), expresada en kPa y del CAP, expresado en dB/m.

Siguiendo la recomendación del fabricante, la evaluación se considera fiable cuando se obtienen 10 lecturas válidas y un IQR  $\leq$  30% de la mediana. La mayoría de los estudios han utilizado estos criterios de fiabilidad, así como una tasa de éxito  $\geq$  60%.(24, 298) (Figuras 25-26).



**Figura 25:**

Pantalla del dispositivo durante la realización del estudio.

# FibroScan<sup>®</sup>

## Informe de examen

### CENTRO

HOSPITAL NUESTRA SEÑORA DE VALME  
 Avda. Bellavista S/N  
 41014 SEVILLA

### PACIENTE

Apellidos \_\_\_\_\_

Nombre \_\_\_\_\_

Código ASISTENCIAL \_\_\_\_\_

Nacido(a) el \_\_\_\_\_

Sexo \_\_\_\_\_

Médico de cabecera JMS

### EXAMEN

Fecha y hora 2014-02-27 09:04:50

Operador CEL

Dispositivo Fibroscan 502 F01297

Sonda 70194

Examen M (Liver)

Número de mediciones válidas 10

Número de mediciones no válidas 2

Índice de éxito 83%

**CAP** (dB/m)

Mediana **369**

IQR\* **28**

IQR\*/med **8%**

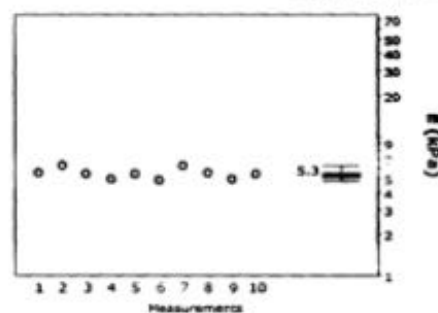
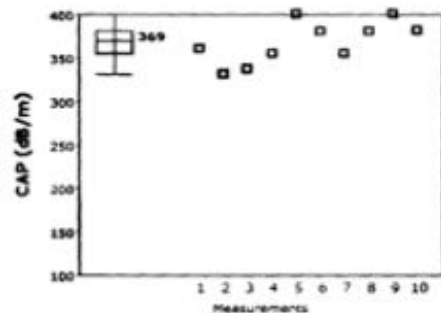
**E** (kPa)

Mediana **5.3**

IQR\* **0.4**

IQR\*/med **8%**

\*IQR: Intervalo Intercuartil



**Figura 26:**

Informe tras la finalización del estudio..

Se especifican los resultados tanto para CAP como para Rigidez hepática (E) expresados como la mediana de 10 mediciones válidas, IQR e IQR/med.

### 3.6. Intervención quirúrgica.

Los preparativos para la intervención comienzan con la colocación por parte del anesthesiólogo de un catéter epidural para analgesia intra y postoperatoria, además de la canalización de la arteria radial para monitorización invasiva. Una vez finalizada la inducción, debe de mantener una restricción del aporte de líquidos con el objetivo de conseguir una presión venosa central por debajo de 5 mmHg para minimizar el sangrado hepático hasta completar la resección.

Durante el periodo de estudio, un total de cinco cirujanos han realizado las intervenciones. El acceso quirúrgico pudo ser por laparotomía subcostal derecha en "J" o laparoscopia, en función de la complejidad del caso y preferencias del cirujano.

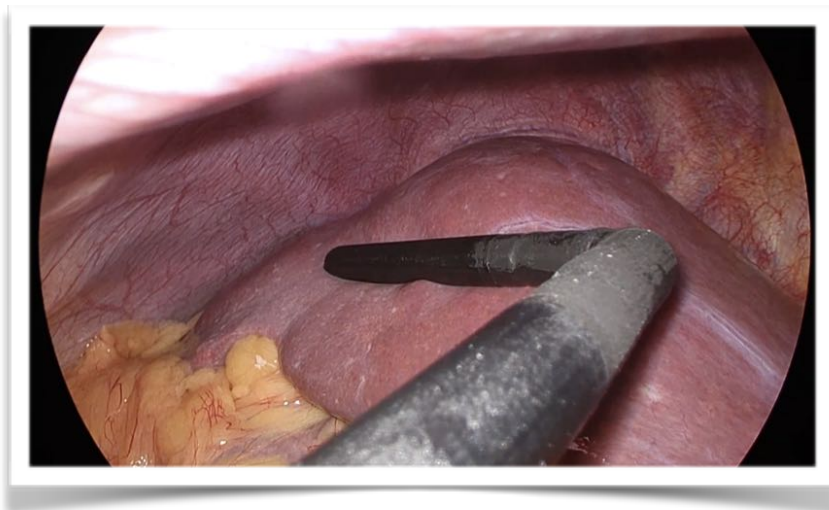
La resección hepática constó de los siguientes pasos comunes en todas las intervenciones:

1) Inspección exhaustiva de cavidad abdominal para descartar la presencia de implantes peritoneales.

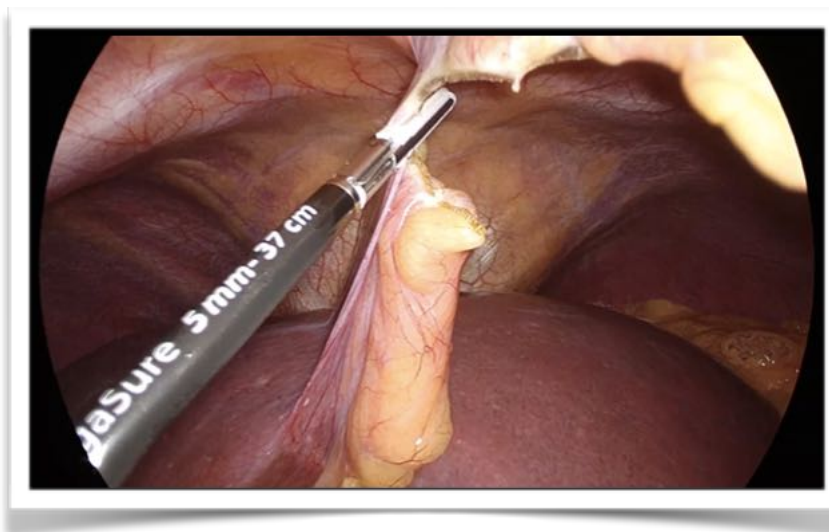
2) Inspección de la superficie hepática y realización de ecografía intraoperatoria, con la ayuda de contraste ecográfico intravascular cuando se estima oportuno, para localizar tanto las lesiones ya conocidas como valorar si existen otras nuevas (**Figura 27**).

3) Una vez confirmada la reseabilidad, se pasa una cinta de algodón alrededor del pedículo hepático para su uso durante la maniobra de Pringle.

4) Liberación del hígado de sus ligamentos suspensorios (falciforme, triangular y coronario), en función de la extensión de la resección prevista y de la necesidad de movilización hepática para la transección (**Figura 28**).



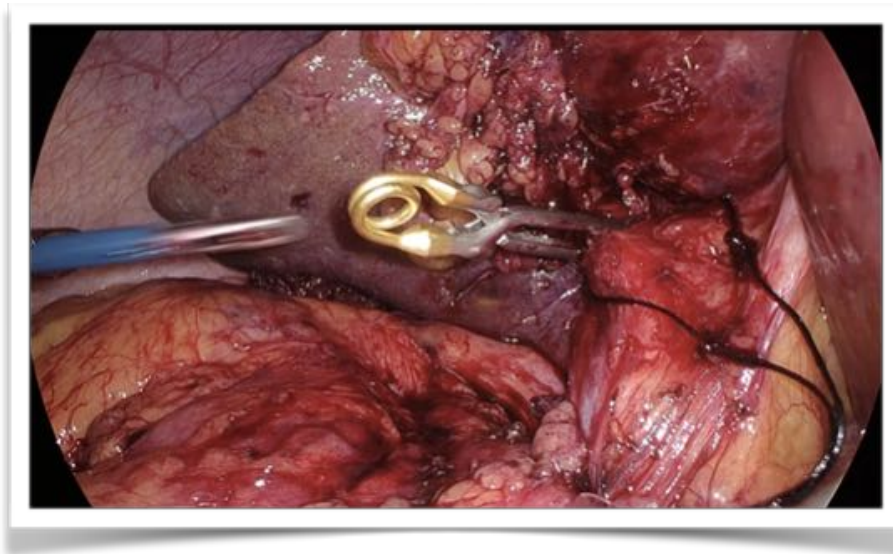
**Figura 27:**  
Ecografía intraoperatoria.



**Figura 28:**  
Sección del ligamento falciforme.

5) Disección del pedículo hepático responsable de la vascularización y drenaje biliar del segmento/s a resecar (*inflow*), clampaje para comprobar isquemia del parénquima y sección del pedículo con endograpadora (**Figura 29**).

6) Disección y referencia cuando proceda de la rama venosa suprahepática correspondiente (**Figura 30**).



**Figura 29:**

Clampaje del pedículo portal derecho con Bulldog.



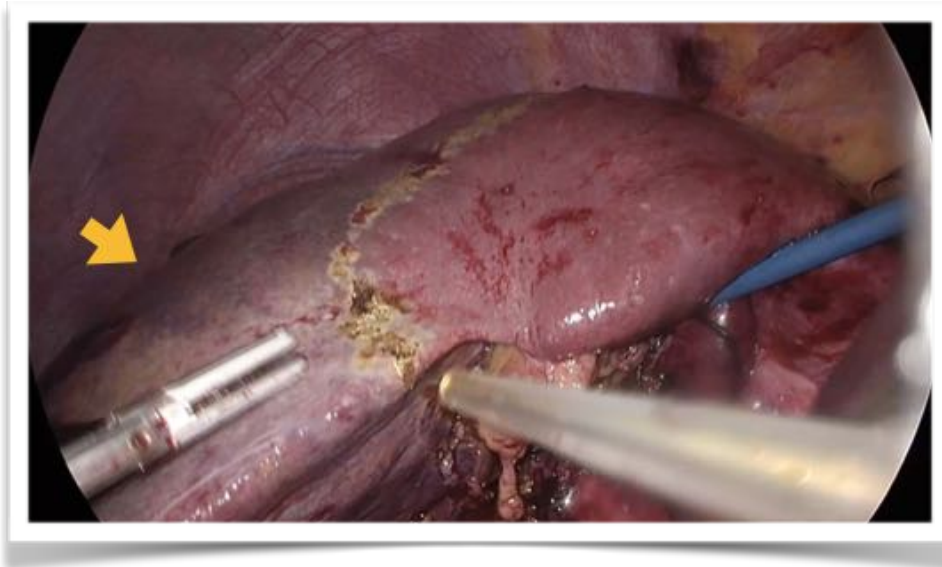
**Figura 30:**

Referencia de vena suprahepática derecha.

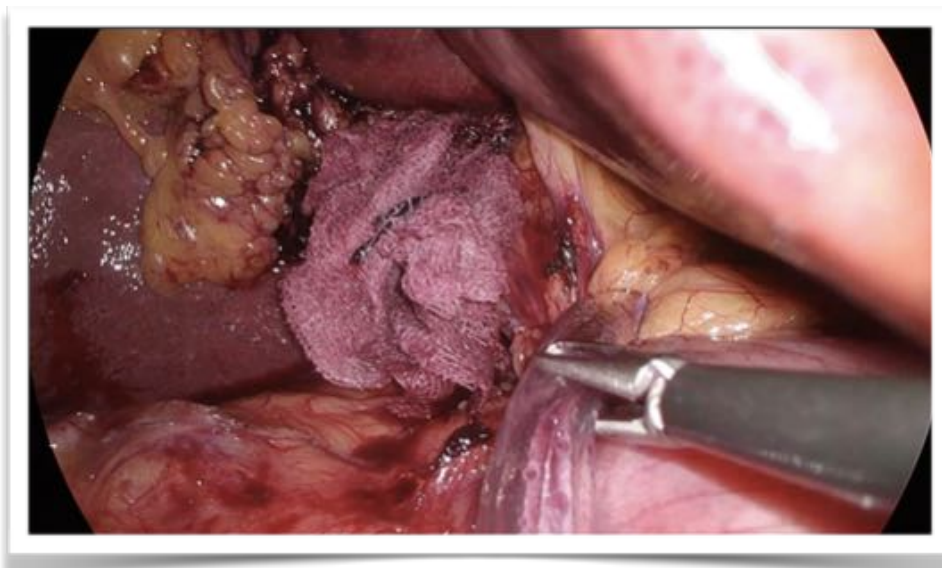


7) Marcado en superficie de línea de ischemia tras clampaje pedicular (**Figura 31**).

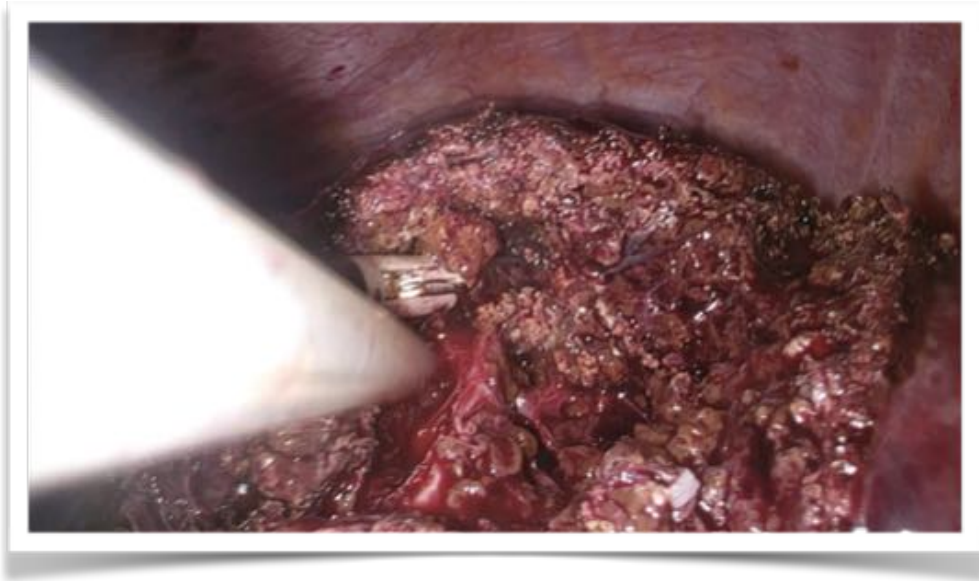
8) Transección del parénquima hepático usando bisturí de cavitación ultrasónica y sellador de vasos. Uso de maniobra de Pringle para disminuir el sangrado a razón de periodos de 15 minutos con descansos de 5 minutos (**Figuras 32-33**).



**Figura 31:** Marcado en superficie de línea de ischemia.  
Obsérvese diferencia de coloración de región isquémica (flecha).



**Figura 32:** Maniobra de Pringle.



**Figura 33:**

Transección parenquimatosa.

- 8) Sección si procede, de la vena suprahepática correspondiente y extracción de la pieza quirúrgica.
- 9) Revisión del plano de sección comprobando hemostasia y biliostasia.
- 10) Uso de drenaje ambiente cuando se requiera.
- 11) Toma de muestra de hígado sano de la pieza de resección quirúrgica, remitiéndola para su estudio a Anatomía Patológica para examen diferido.

### 3.7. Manejo postoperatorio.

Una vez finalizada la intervención, la recuperación postoperatoria inicial se realizó en la Unidad de Cuidados Intensivos en aquellos pacientes sometidos a hepatectomía mayor (resección de  $\geq 4$  segmentos), comorbilidad importante de base y/o circunstancias intraoperatorias que así lo aconsejaron. El resto de casos pasaron a la Unidad de Recuperación Post Anestésica donde completaron las primeras 24h de evolución antes de pasar a planta.

Durante el postoperatorio inmediato, se realiza una monitorización de constantes y diuresis por turno, anotando el débito del drenaje diariamente cuando proceda. Se realiza un control analítico en el primer y quinto día postoperatorio incluyendo hemograma, coagulación, bioquímica básica y hepatobiliar. La reintroducción de la tolerancia oral se inicia en las primeras 24h y la retirada de drenajes en las primeras 48h si el débito no es biliar. Todos los pacientes reciben heparina de bajo peso molecular a dosis profilácticas y se inicia la movilización progresiva del paciente a las 24h de la intervención salvo en los casos portadores de catéter epidural, en quienes se espera hasta su retirada.

En el momento del alta, los pacientes reciben instrucciones con relación al cuidado de las heridas quirúrgicas, recomendaciones dietéticas y para el reinicio de su actividad física, además del tratamiento domiciliario incluyendo analgesia y heparina de bajo peso molecular hasta completar 30 días tras la intervención. En caso de fístula biliar exteriorizada a través del drenaje quirúrgico, se manejará de forma ambulatoria hasta la retirada del mismo. Por último, se citará para las correspondientes revisiones en las consultas externas de Oncología y Cirugía Hepatobiliar.

### **3.7.1. Complicaciones postoperatorias.**

Se determinaron la aparición de complicaciones postoperatorias y se categorizaron según la escala estandarizada y validada de Dindo y Clavien de 7 grados.(337) Las complicaciones de grado 3 o mayor de la escala se catalogaron como complicaciones mayores. Se obtuvieron los días 1 y 5 del postoperatorio estudios bioquímicos y de coagulación con los mismos parámetros que en el preoperatorio.

La existencia de insuficiencia hepática postoperatoria se definió como una elevación de la bilirrubina total y del INR superior a la normalidad a partir del 5° día postoperatorio inclusive, según la definición del International Study Group of Liver Surgery.(20) Además de las pruebas bioquímicas reseñadas se determinaron los niveles de Proteína C Reactiva (PCR) en el primer y quinto día postoperatorio como marcador validado de función hepática y de riesgo de insuficiencia hepática postoperatoria(338) y se calculó el MELD (Model for end-stage liver disease) en el 5° día postoperatorio como predictor validado de morbilidad postoperatoria.(20)

Se consideraron complicaciones hepáticas específicas las siguientes: insuficiencia hepática (según la definición referida), aparición de ascitis o encefalopatía, fístula biliar o biloma (definida como exteriorización de líquido por drenaje o por punción percutánea conteniendo tres veces los niveles de BT normal a partir del tercer día postoperatorio), absceso hepático o del lecho de resección (definido como exteriorización a través de drenaje o punción percutánea de pus o líquido contaminado con cultivo positivo).

## 3.8. Estudio histopatológico.

### 3.8.1. Preparación de muestras y realización de los cortes.

El material histológico se tomó del hígado no tumoral procedente de las piezas de resección hepática según el protocolo habitual del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Virgen de Valme realizándose secciones paralelas de la pieza identificando los nódulos metastásicos y midiendo la distancia al margen quirúrgico que se tiñe con tinta china indeleble para su evaluación microscópica. Las piezas de biopsia fueron fijadas en formaldehído al 10% e incluidas en parafina tras inclusión automatizada ([Figura 34](#)).

Una vez obtenidos los bloques se realizaron cortes de 5  $\mu\text{m}$  con un micrótomo RM2255 (Leica®) y se montaron en portaobjetos destinados para estudio histológico. Los cristales se identificaron mediante serie numerada correspondientes al número de identificación unívoco asignado a la muestra quirúrgica en el proceso de solicitud telemático de estudio de biopsias dentro del módulo de Anatomía Patológica.

El conjunto mínimo de tinción incluyó hematoxilina y eosina (H&E), rojo picroSirius y Perls.

### 3.8.2. Valoración e interpretación de los resultados.

Las muestras fueron valoradas e interpretadas para el análisis del daño inducido por quimioterapia por un único patólogo del Hospital San Juan de Dios del Aljarafe (Bormujos, Sevilla). Para ello, se siguió un sistema ciego de identificación de las muestras de forma que el patólogo no conociera los datos

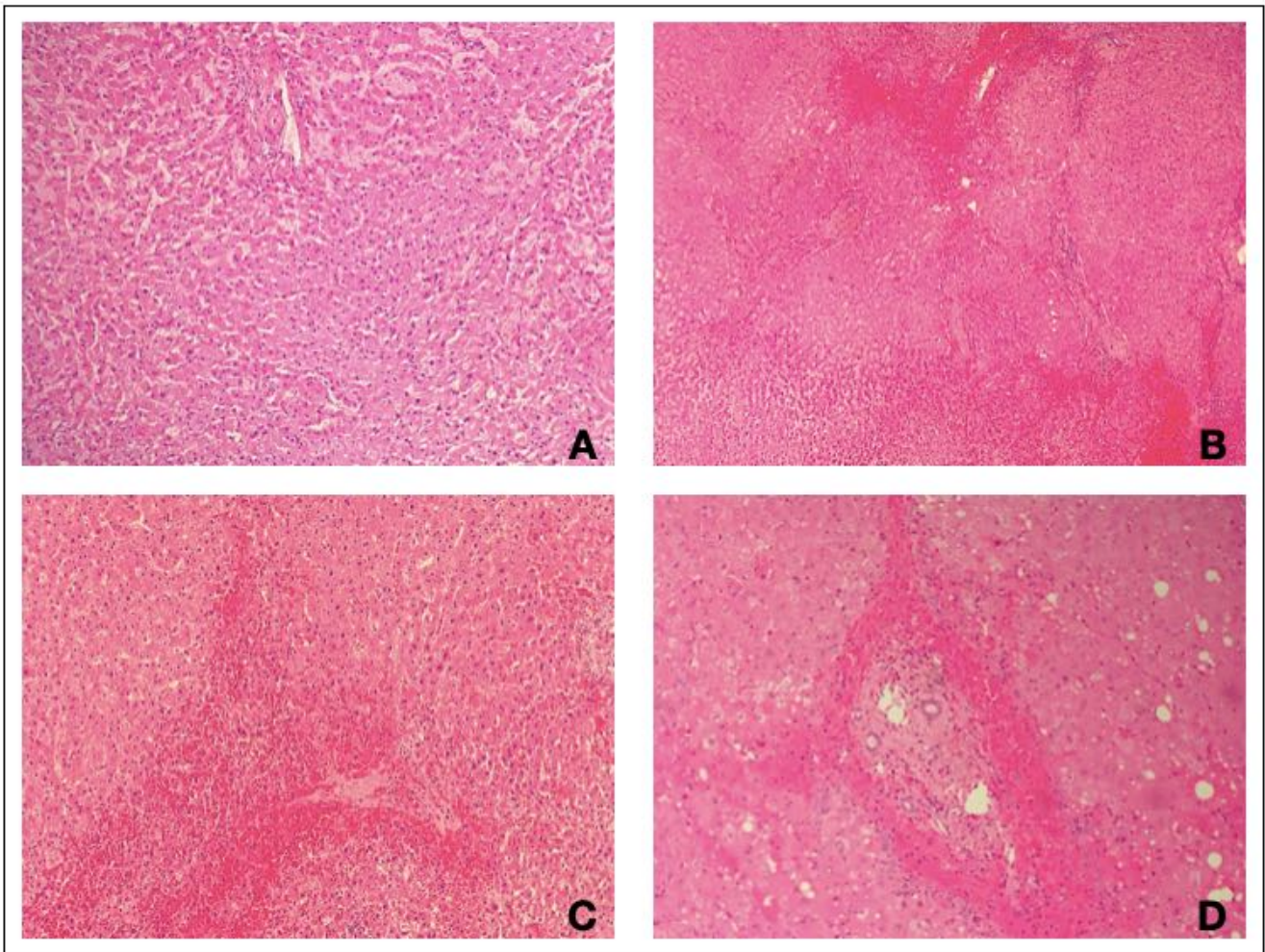


**Figura 34:**

Aparato de inclusión automatizada.

relativos a la quimioterapia recibida ni a los resultados de la elastimetría en el momento de su valoración histológica. Se determinó el grado histológico de daño hepático secundario a quimioterapia, analizando en cada pieza la presencia y grado de síndrome de obstrucción sinusoidal y esteatosis/esteatohepatitis. Para ello se aplicaron las clasificaciones de Rubbia-Brandt para el SOS,(28) y el índice SAF y algoritmo FLIP(279, 280) para esteatosis y esteatohepatitis. Estas clasificaciones se han explicado de forma pormenorizada en la sección dedicada a la biopsia hepática de la introducción.

Se obtuvieron fotografías de las muestras más representativas mediante un microscopio Zeiss® Primostar HD, dotado con objetivos de diferentes aumentos (4X, 10X, 20X, 40X, 100X) y acoplado a una cámara fotográfica digital con el software Zen 2.3 lite (Figuras 35-36).



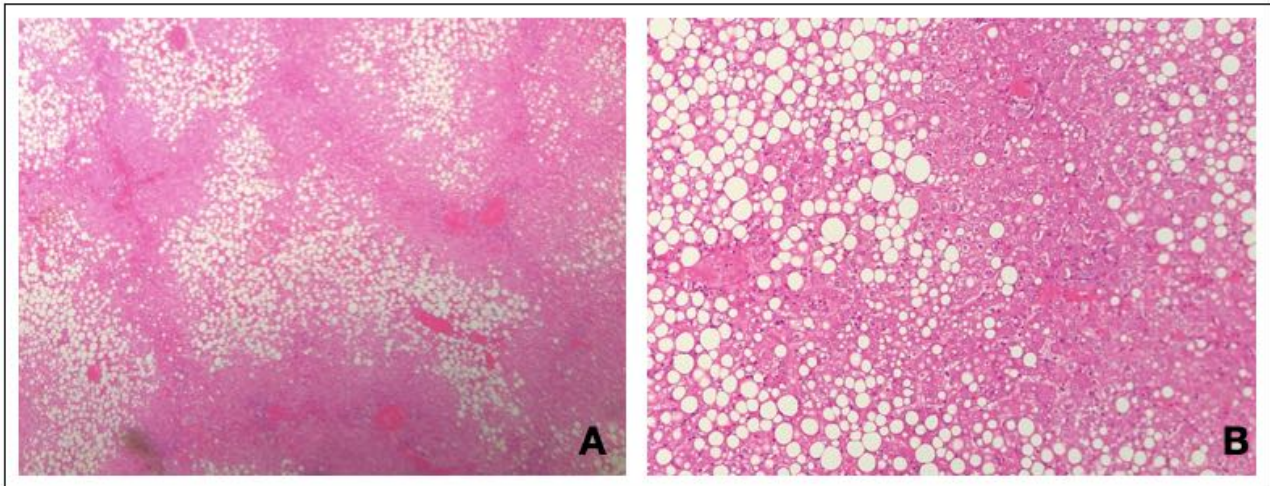
**Figura 35:**

Imágenes representativas del Síndrome de Obstrucción Sinusoidal

en las biopsias estudiadas. Cortesía del Dr. C. Escudero.

A: dilatación sinusoidal; B: transformación nodular;

C y D: daño sinusoidal moderado y severo, respectivamente.



**Figura 36:**

Imágenes representativas de esteatosis y esteatohepatitis en las biopsias estudiadas. Cortesía del Dr. C. Escudero.

A: esteatosis; B: esteatohepatitis.

### **3.9. Variables del estudio.**

#### **3.9.1. Variables principales.**

##### ***3.9.1.1. Relacionadas con el estudio mediante Fibroscan®.***

*Cuantitativas:*

- Rigidez hepática medida en kPa.
- Parámetro de atenuación controlada (CAP), medida en dB/m.
- Tasa de éxito del estudio, expresada como porcentaje.



Se estima como estudio válido: al menos 10 mediciones, el número de mediciones correctamente finalizadas respecto al total de las realizadas (tasa de éxito) debe ser  $\geq 60\%$ , y el rango intercuartil, que expresa la variabilidad de las medidas obtenidas, no debe de superar el 30% de la mediana de estos valores.(298)

El valor de estas variables será el de la medida en el momento de finalizar la quimioterapia neoadyuvante o adyuvante del colon, en las dos semanas previas a la resección hepática.

Ambas variables se correlacionarán con la medida histopatológica del grado de hepatotoxicidad en la pieza de hepatectomía quirúrgica.

### **3.9.1.2. Histopatológicas.**

Tal como hemos comentado en el estudio histopatológico, usaremos la clasificación de Rubbia-Brandt para el diagnóstico y estadificación del SOS, y el índice SAF y el algoritmo FLIP para hacer lo propio con la esteatosis y esteatohepatitis.

Basándonos en estas clasificaciones, valoraremos las siguientes variables:

*a) Síndrome de Obstrucción Sinusoidal:*

Clasificación de Rubbia-Brandt:

- Dilatación sinusoidal (variable cualitativa ordinal): grado 0, ausente; grado 1, leve (afectación centrolobulillar limitada a un tercio del área lobulillar); grado 2, moderada (afectación centrolobulillar de dos tercios del área lobulillar); grado 3, severa (afectación lobulillar completa o afectación centrolobulillar que se extienden a lobulillos adyacentes con congestión en puentes)

- Peliosis (variable cualitativa dicotómica): ausente o presente.

- Transformación nodular (variable cualitativa ordinal): grados 0, 1, 2 y 3.
- Esteatosis (variable cualitativa ordinal): grados 0, 1, 2 y 3.
- Fibrosis (variable cualitativa ordinal): grados 0, 1, 2, 3 y 4.
- Fibrosis perisinusoidal (variable cualitativa ordinal): grados 0, 1 y 2).
- Fibrosis centrolobulillar (variable cualitativa ordinal): grados 0, 1 y 2).

*b) Esteatosis y esteatohepatitis:*

Índice SAF (esteatosis, actividad inflamatoria y fibrosis):

- (S) Esteatosis (variable cualitativa ordinal): Grado 0: porcentaje de hepatocitos conteniendo depósitos de grasa <5%; grado 1: entre un 5 y 33% de hepatocitos con depósito; grado 2: entre un 34 y un 66% y grado 3: > 66%. Según su grado, se denominará S (0-3).

- (A) Actividad inflamatoria (variable cualitativa ordinal) incluye a su vez 2 parámetros: balonización (daño hepatocitario) e inflamación lobulillar. Su resultado final dependerá de la suma de balonización e inflamación, denominándose A (0-4).

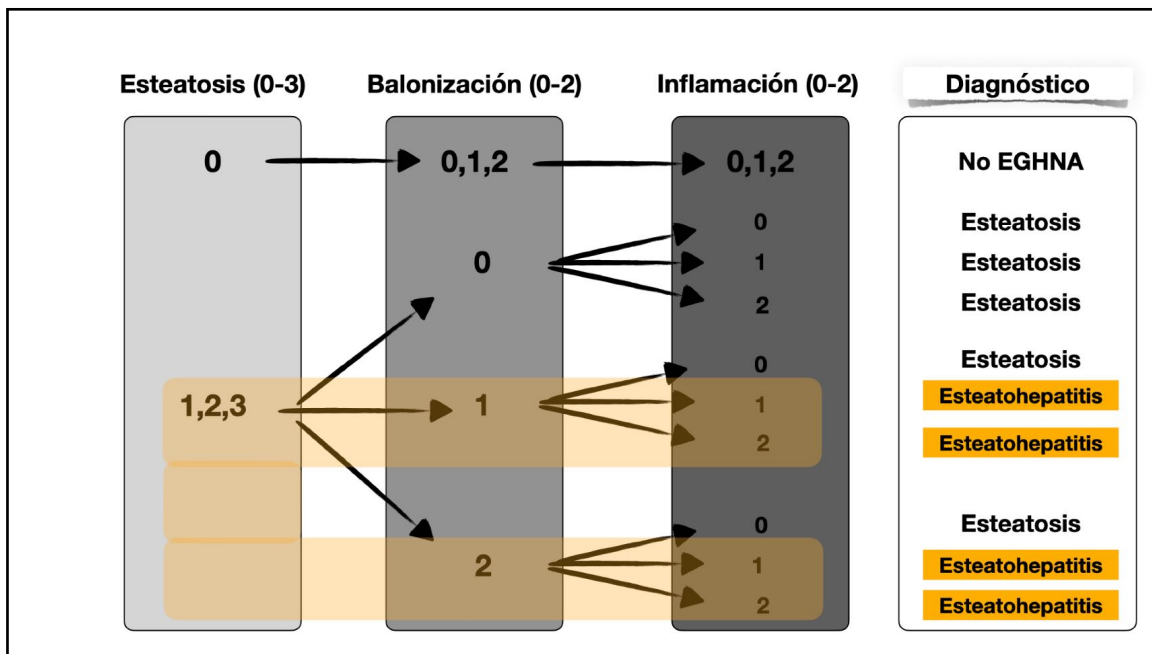
>Balonización: Grado 0: hepatocitos normales; Grado 1: hepatocitos de morfología redondeada pero de tamaño similar a los normales; Grado 2: Similar a grado 1, pero con presencia de al menos un hepatocito redondeado del doble de tamaño que el resto.

>Inflamación lobulillar: focos de 2 o más células inflamatorias dentro del lobulillo, organizado como microgranuloma o localizado en el interior de los sinusoides. Grado 0: Ninguno; Grado 1: <2 focos/lobulillo; Grado 2: ≥2 focos/lobulillo.

- (F) Fibrosis (variable cualitativa ordinal): Grado 0: Sin fibrosis; Grado 1: fibrosis en zonas 1a o 1b perisinusoidal o 1c portal; Grado 2: Fibrosis perisinusoidal y periportal sin puentes; Grado 3: Fibrosis con puentes; Grado 4: Cirrosis. Según su grado, se denominará F (0-4).

Algoritmo FLIP:

Este algoritmo clasifica las biopsias, mediante la puntuación de las variables del índice SAF, en 3 diferentes categorías: hígado sin enfermedad grasa (No EGHNA), esteatosis y esteatohepatitis (Figura 19).



**Figura 19: Algoritmo FLIP.**

Adaptado de:

Bedossa P, FLIP Pathology Consortium.

Utility and appropriateness of the fatty liver inhibition of progression (FLIP) algorithm and steatosis, activity, and fibrosis (SAF) score in the evaluation of biopsies of nonalcoholic fatty liver disease.

Hepatology. John Wiley & Sons, Ltd; 2014 Aug;60(2):565–75.

### **3.9.2. Variables secundarias.**

#### **3.9.2.1. Epidemiológicas.**

*Cuantitativas:*

edad (años), talla (cm), peso del paciente (kg) e índice de masa corporal (IMC) en kg/m<sup>2</sup>.

*Cualitativas:*

- Dicotómicas: sexo (hombre/mujer), diabetes mellitus (si/no).
- Ordinales: riesgo anestésico según la clasificación ASA(61): grados I, II, III y IV.

#### **3.9.2.2. Relacionadas con el tratamiento quimioterápico.**

*Cuantitativas:*

- Número total de ciclos de quimioterapia recibidos en la neoadyuvancia o adyuvancia del colon (se computará el número final, aunque no todos los ciclos sumen el mismo número de fármacos).
- Número total de ciclos con oxaliplatino.
- Número total de ciclos con irinotecan.
- Número total de ciclos con bevacizumab.
- Número total de ciclos con cetuximab y/o panitimumab.

*Cualitativas:*

- Tipo de fármaco recibido (5-FU, ac. Folínico, oxaliplatino, irinotecan, cetuximab, bevacizumab, otros),
- Tipo de esquema (combinación de fármacos). En caso de administración de quimioterapia adyuvante tras resección hepática se determinarán estos mismos parámetros: FOLFOX, FOLFIRI, FOLFOXIRI...

**3.9.2.3. Relacionadas con las lesiones metastásicas y el procedimiento quirúrgico.**

*Cuantitativas:*

- Número de metástasis hepáticas resecadas.
- Tamaño de la lesión metastásica mayor (en mm).
- Número de segmentos hepáticos resecados.

*Cualitativas:*

- Tipo de hepatectomía (variable composite cualitativa dicotómica): discriminando entre hepatectomía mayor ( $\geq 4$  segmentos resecados) y menor ( $\leq 3$  segmentos).
- Maniobra de Pringle (variable cualitativa dicotómica): si/no.
- Transfusión intraoperatoria (variable cualitativa dicotómica): si/no.
- Grado de complicación postoperatoria (variable cualitativa ordinal según la escala de Dindo y Clavien,(339) dividida en 7 grados): Grado 0: sin complicaciones;

Grado 1: desviación del postoperatorio normal que no requiere de tratamiento farmacológico, quirúrgico, endoscópico o intervenciones radiológicas, permitiéndose el tratamiento con antipiréticos, analgésicos, diuréticos, electrolitos y fluidoterapia; Grado 2: Requerimiento de tratamiento farmacológico con drogas diferentes a las permitidas para el grado 1, incluyendo transfusiones y nutrición parenteral; Grado 3: complicaciones que requieren una intervención quirúrgica, endoscópica o radiológica (se subdivide en dos grados: Grado 3a si el procedimiento no requiere anestesia general y 3b si el procedimiento lo requiere); Grado 4: Complicaciones que amenazan la vida del paciente y que requiere de cuidados intensivos (este grado también se subdivide en Grado 4a si existe disfunción de un solo órgano incluyendo la necesidad de diálisis y en Grado 4b si existe fallo multiorgánico) y finalmente el Grado 5 corresponde a la muerte del paciente.

- Presencia de complicación mayor (variable composite basada en la clasificación de Dindo y Clavien, entendiendo como mayor las complicaciones grado 3 o superior): sin complicaciones/complicación menor y complicación mayor.

- Presencia de insuficiencia hepática postoperatoria según la definición del International Study Group of Liver Surgery(20)(variable cualitativa dicotómica): si/no.

- Grado de insuficiencia hepática postoperatoria según la clasificación del International Study Group of Liver Surgery(20) (variable cualitativa ordinal): Grado 0: sin complicaciones; Grado A: alteración de los parámetros analíticos (Bilirrubina total e INR) sin requerir ningún cambio en el manejo clínico del paciente; Grado B: necesidad de cambio en el manejo clínico habitual del paciente pero sin requerir tratamiento invasivo; Grado C: necesidad de cambio en el manejo clínico habitual del paciente requiriendo tratamiento invasivo.

- Presencia de insuficiencia hepática moderada-grave, entendida como grados B y C de la clasificación del International Study Group of Liver Surgery (variable cualitativa dicotómica): si/no.

- Presencia de complicaciones hepáticas distintas a la insuficiencia (variable cualitativa dicotómica composite que incluye la presencia de fístula biliar y/o biloma definida como exteriorización de líquido por drenaje o por punción percutánea conteniendo tres veces los niveles de BT normal a partir del tercer día postoperatorio, absceso hepático o en el lecho de resección definido como exteriorización a través de drenaje o punción percutánea de pus o líquido contaminado con cultivo positivo): si/no.

- Presencia de complicaciones quirúrgicas no hepáticas (variable cualitativa dicotómica): presencia de cualquier otra complicación quirúrgica excluidas las hepáticas: si/no.

- Mortalidad postoperatoria (dentro de los tres meses postoperatorios): si/no.

#### **3.9.2.4. Variables analíticas.**

##### *Cuantitativas:*

- Determinación de Bilirrubina Total (mg/dl) Bilirrubina directa (mg/dl), AST (U/l), ALT(U/l), GGT (U/l) y fosfatasa alcalina (U/l) preoperatorias y postoperatorias (días 1 y 5).

- Determinación de tiempo de protrombina (segundos) e INR, preoperatorio y postoperatorio (días 1 y 5).

- Determinación de la PCR en el primer y quinto día postoperatorio (U/l).

- Determinación de urea (mg/dl) y creatinina (mg/dl) en el quinto día postoperatorio.

- Cálculo del MELD en el 5º día postoperatorio según la fórmula  $MELD=9.57 \times \ln(Cr) + 3,78 \times \ln(BT) + 11.2 \times \ln(INR) + 6.43$ , siendo Cr la creatinina medida en mg/dl y BT la bilirrubina total medida en mg/dl.

### 3.10. Análisis Estadístico.

El tamaño muestral se calculó para la variable cuantitativa principal (CAP) con un nivel de confianza (1-alfa) del 95% y una precisión del 10%. Se calculó el poder estadístico en un 90% y un porcentaje de pérdidas durante el estudio del 15% obteniéndose que la población de estudio debía poseer un mínimo de 52 pacientes.

Se realizó un análisis descriptivo de todas las variables cuantitativas empleando las medidas de tendencia central de media y mediana y las de dispersión de desviación estándar, rango y rango intercuartílico según el caso. Las variables cualitativas se expresaron como frecuencia absoluta y porcentaje.

La asociación entre dos variables cuantitativas se calculó mediante el coeficiente de correlación de Pearson. Para el análisis inferencial de la relación estadística entre variables cualitativas se empleó el test de la Chi cuadrado. Finalmente, para estudiar las diferencias significativas entre los valores de las variables cualitativas en dos o mas grupos de comparación se emplearon los tests no paramétricos de la U de Mann Whitney (para dos grupos de análisis) y de Kruskal-Wallis (para más de dos grupos de comparación). El estudio previo de normalidad en la distribución de la muestra (test de Shapiro Wilk y Kolmogorov Smirnov) y de homocedasticidad o igualdad de la varianza (test de Lavene) demostró que en ningún caso se daban las condiciones necesarias para el empleo de test paramétricos). Se consideró un valor de  $p < 0.05$  para aceptar la significación estadística.



Todos los cálculos estadísticos fueron realizados con el software de análisis estadístico SPSS (v.25 para MAC )

### **3.11. Aspectos Éticos y protección de datos personales.**

Se han aplicado los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos recogidos en la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial de 1964, y actualizada posteriormente en la 59ª Asamblea General en Seúl (Corea) en octubre de 2008.

**El comité de ética de investigación del Área Sanitaria Sur de Sevilla valoró y aprobó los aspectos éticos de este estudio (Anexo 1).** Asimismo, se respetaron la confidencialidad y secreto en cualquier fase del tratamiento de la información de carácter personal según la Ley Orgánica 35 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal (BOE 1999, nº 298).



---

# 4. Resultados.

---



## 4.1. Características epidemiológicas.

Durante el periodo de estudio, se incluyeron un total de 68 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión de los cuales fueron finalmente válidos 59. De los 9 pacientes no considerados válidos, en 4 de ellos no fue posible realizar el estudio de Fibroscan® debido a su obesidad, y en los 5 restantes los resultados de las mediciones mediante este dispositivo no cumplieron los requisitos para considerarlas válidas.(298)

Los principales datos epidemiológicos de la muestra se resumen en la **Tabla 7**.

**Tabla 7: Datos epidemiológicos.**

Variable	Frecuencia (porcentaje)	Media $\pm$ desviación estándar	Rango
<b>Edad (años)</b>		64 $\pm$ 10.53	34-82
<b>Sexo</b>			
Mujer	16 (27.1%)		
Hombre	43 (72.9%)		
<b>Riesgo anestésico</b>			
ASA I	1 (1.7%)		
ASA II	22 (37.3%)		
ASA III	34 (57.6%)		
ASA IV	2 (3.4%)		
<b>Índice de masa corporal (kg/m<sup>2</sup>)</b>		26.93 $\pm$ 3.97	20.4-39.3

Las variables cualitativas se expresan como frecuencia absoluta y porcentaje.

Las variables cuantitativas como media, desviación estándar y rango.

- Riesgo anestésico según American Society of Anesthesiologists Physical Status Classification System.(61)

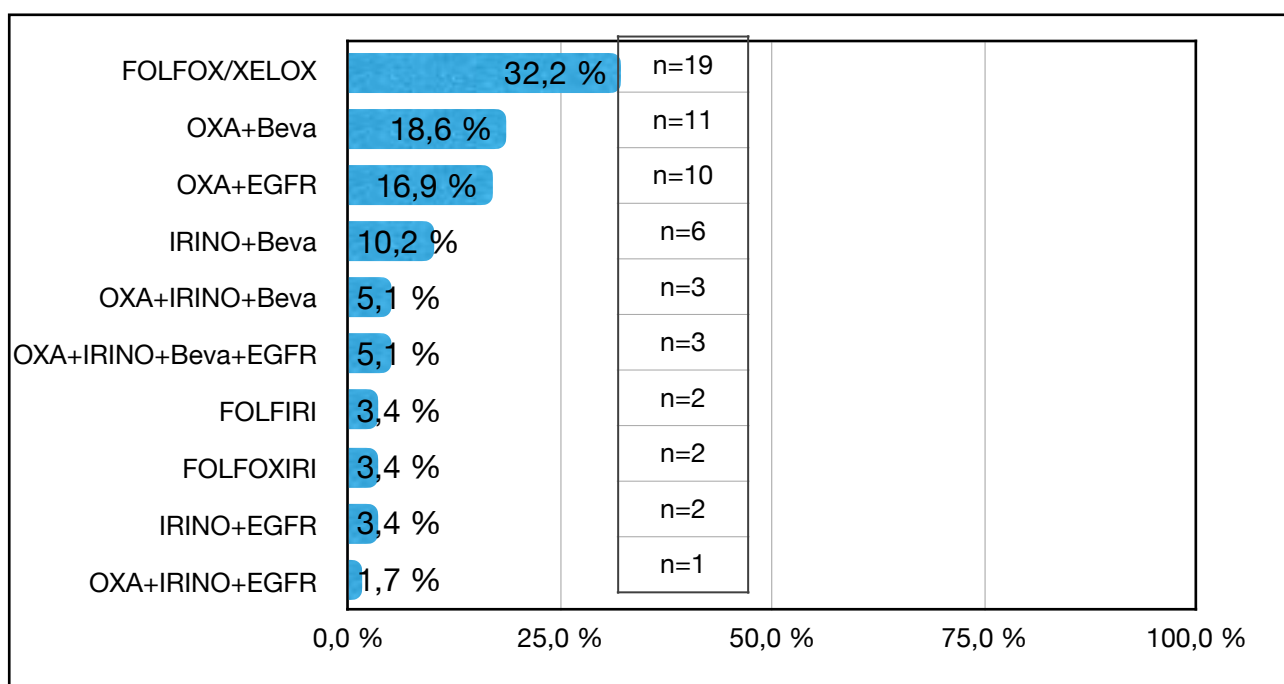
- Índice de masa corporal= peso (kg) / talla<sup>2</sup> (m).

La edad media de los pacientes fue de 64  $\pm$  10.53 años (rango 34-82). Un 27.1% fueron mujeres y el restante 72.9%, hombres. El riesgo anestésico más frecuente fue ASA III (57.6%) seguido de ASA II (37.3%). El índice de masa corporal medio fue de 26.93 $\pm$ 3.97 kg/m<sup>2</sup> (rango 20.4-39.3).

## 4.2. Características del tratamiento quimioterápico preoperatorio.

### 4.2.1. Esquema general del tratamiento quimioterápico.

Los distintos esquemas quimioterápicos usados en la muestra se recogen en la **Figura 37**. Destacan entre ellos FOLFOX/XELOX usado en 19 casos (32.2%), Oxaliplatino + Bevacizumab en 11 (18.6%) y Oxaliplatino + anticuerpos anti EGFR en 10 pacientes (16.9%).

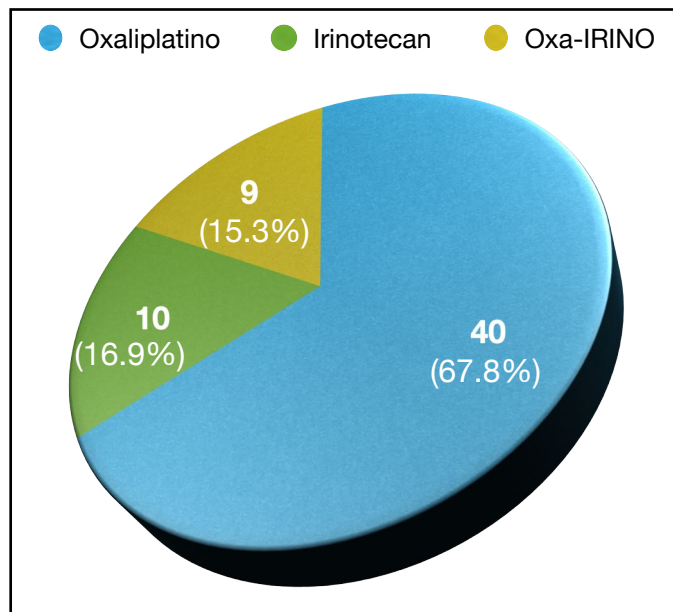


**Figura 37:** Esquema general de quimioterapia preoperatoria.

OXA: Oxaliplatino; Beva: Bevacizumab; IRINO: Irinotecan;  
EGFR: anticuerpos frente al receptor del factor de crecimiento epidérmico.

### 4.2.2. Base del tratamiento quimioterápico.

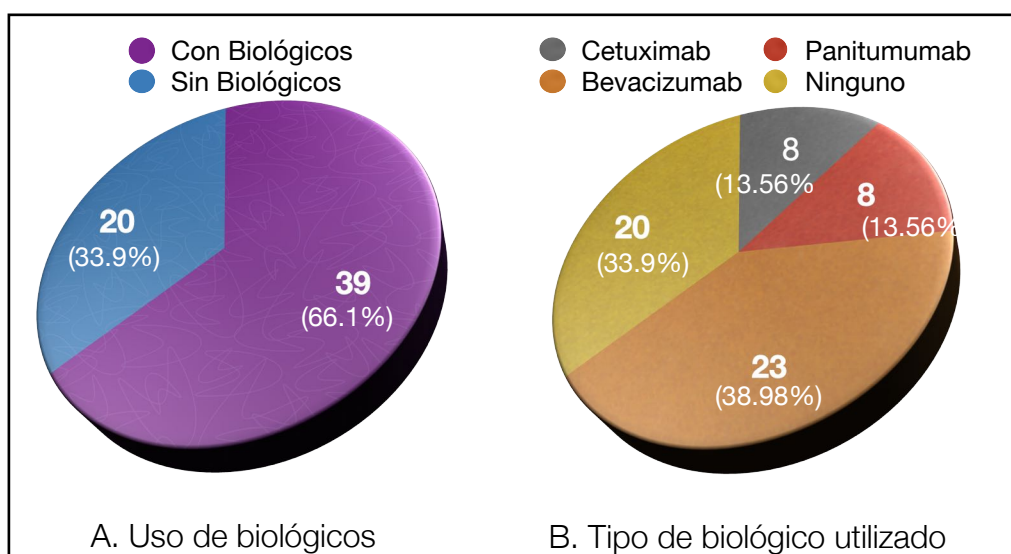
Al estratificar el tratamiento según el fármaco base del esquema quimioterápico, observamos que en más de dos tercios de la muestra (67.8%) fue el Oxaliplatino, seguido de Irinotecan (16.9%) y la combinación Oxaliplatino + Irinotecan (15.3%). Véase **Figura 38**.



**Figura 38:**  
Base del esquema quimioterápico.

#### 4.2.3. Uso de terapias biológicas.

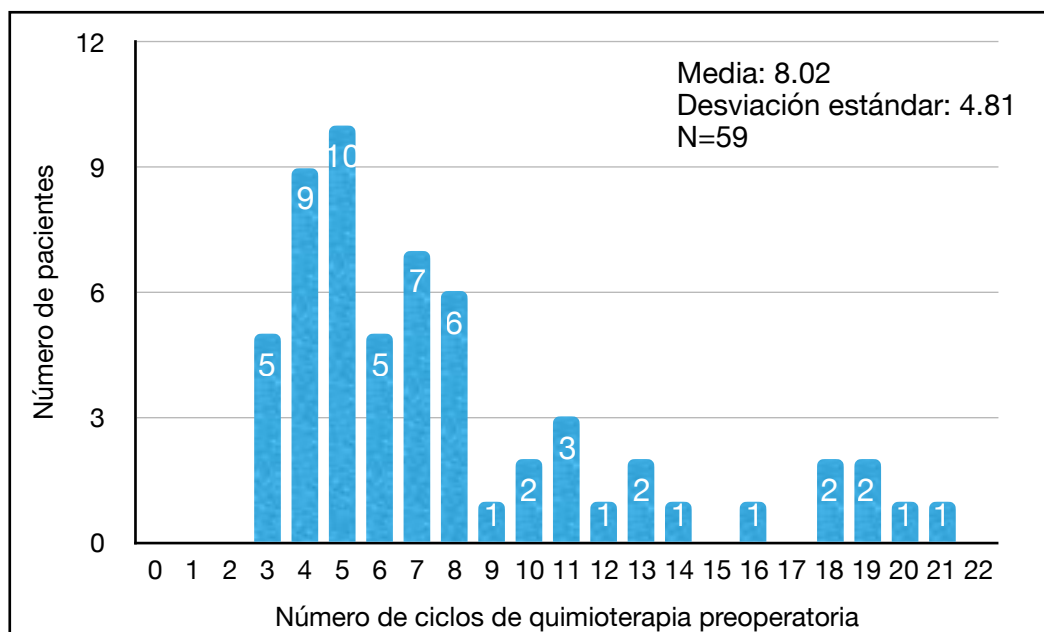
Un 66.1% de los pacientes recibieron algún tipo de terapia biológica, mientras que el 33.9% restante no recibió ninguna. El Bevacizumab fue el principal fármaco de este tipo usado en la serie (36.98% del total de pacientes) seguido de Cetuximab y Panitumumab, ambos con un 13.56% cada uno (**Figura 39**).



**Figura 39:** Uso de terapias biológicas.

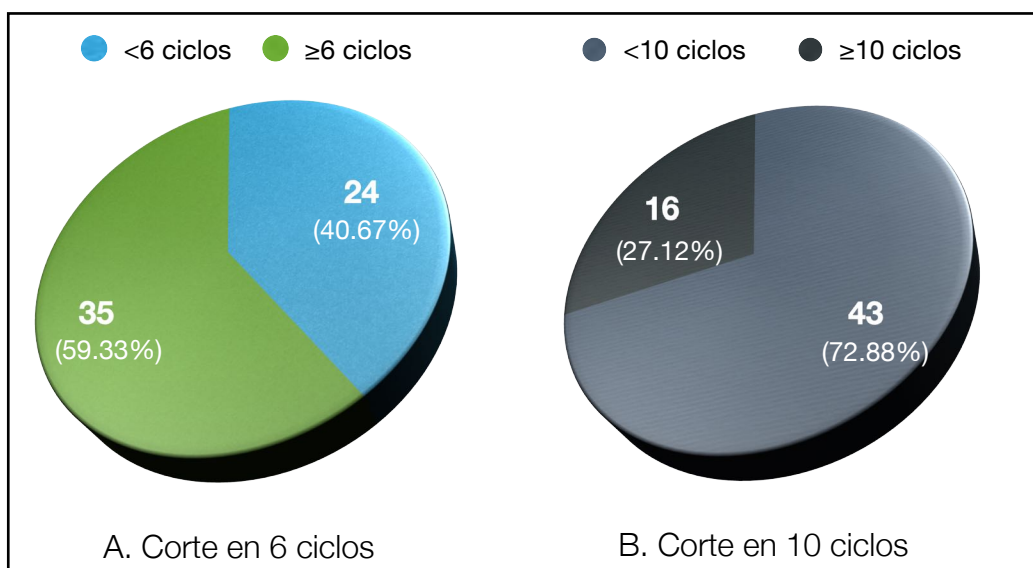
#### 4.2.4. Número de ciclos preoperatorios de quimioterapia.

La media de ciclos de quimioterapia previa a la resección hepática fue de  $8.02 \pm 4.81$  (rango 3-21) (Figura 40).



**Figura 40:** Número de ciclos de Quimioterapia preoperatoria.

Al establecer un punto de corte en 6 ciclos, pudimos observar que un 40.67% de los pacientes recibieron < 6 ciclos, y el 59.33% restante  $\geq 6$  ciclos. Si el corte lo subimos a 10 ciclos, el 72.88% de los pacientes recibieron <10 ciclos y el 27,12% restante  $\geq 10$  (Figura 41).



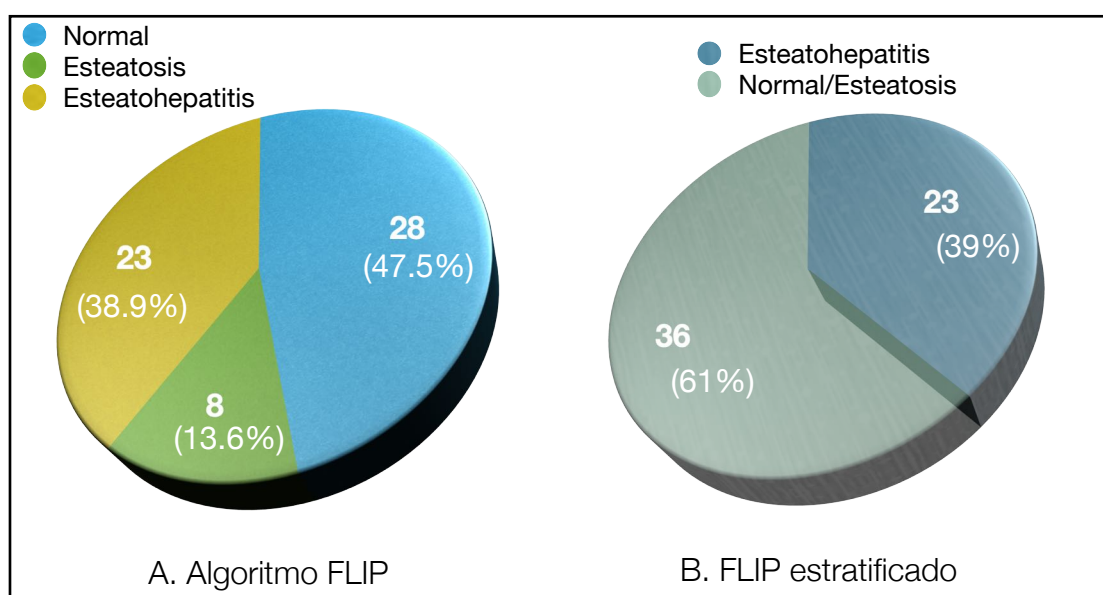
**Figura 41:** Muestra estratificada según distintos puntos de corte del número de ciclos preoperatorio de quimioterapia.



### 4.3. Daño histológico postquimioterapia.

#### 4.3.1. Esteatosis y esteatohepatitis.

Al valorar el hallazgo de esteatosis y esteatohepatitis según el algoritmo FLIP,(279, 280) observamos un hígado normal en el 47.5% de los casos, seguido de esteatohepatitis en el 38.9% y esteatosis en el 13.6%. Si clasificamos estos hallazgos en dos únicas categorías, esteatohepatitis e hígado normal-esteatosis, obtenemos un 39% de casos vs. 61% respectivamente (Figura 42).



**Figura 42:** Resultados histopatológicos según el algoritmo FLIP.

El estudio pormenorizado de la presencia de esteatosis y sus grados según el NAFLD activity score (278) obtuvo un 13.6% de esteatosis moderada en la serie (Tabla 8), coincidiendo así con el resultado obtenido aplicando el algoritmo FLIP, tal como hemos visto en la Figura 42.

<b>Tabla 8: Incidencia y grado de Esteatosis.</b>		
	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>Ausente (grado 0)</b>	28	47.5%
<b>Leve (grado 1)</b>	22	37.3%
<b>Moderada (grado 2)</b>	8	13.6%
<b>Grave (grado 3)</b>	1	1.7%

Definición de esteatosis y grados según el NAFLD activity score según Kleiner et al.(278)

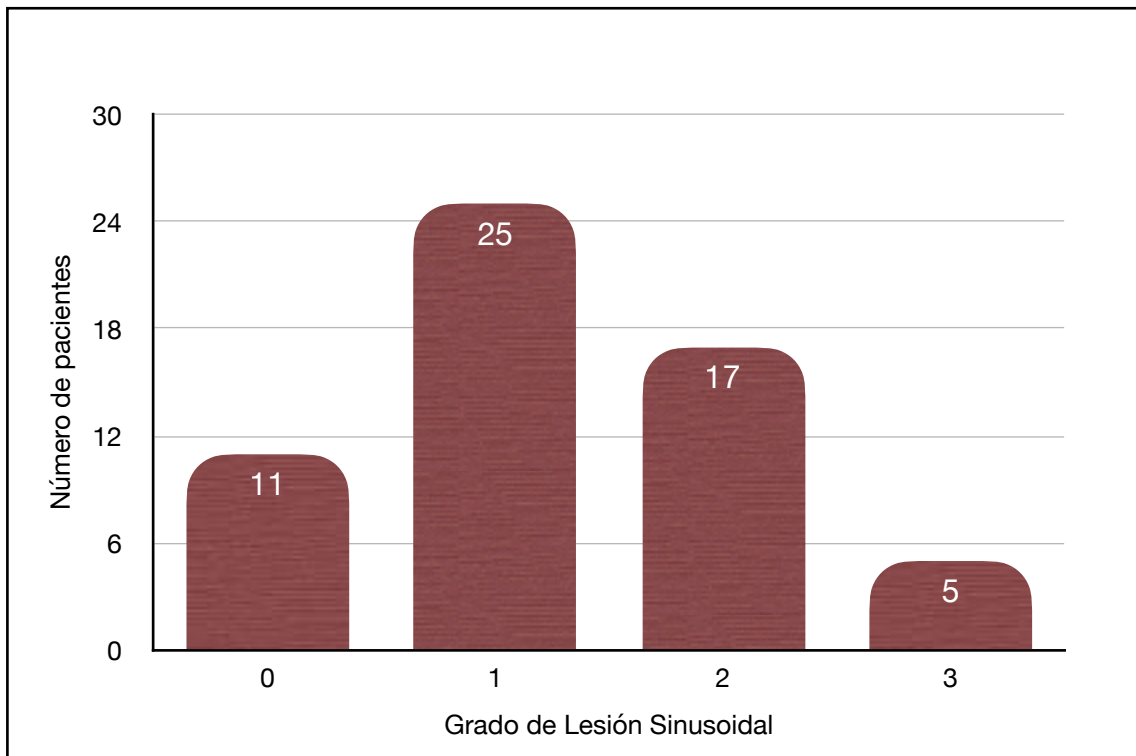
### **4.3.2. Síndrome de Obstrucción Sinusoidal.**

Los resultados del estudio histológico de esta categoría se refieren a 58 de los 59 casos de la muestra, debido a la imposibilidad técnica de estudio en un caso.

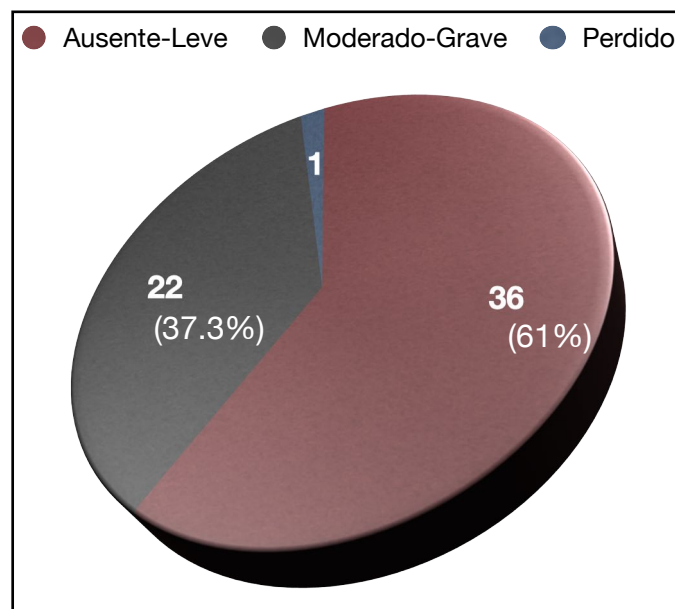
#### **4.3.2.1. Grado de lesión sinusoidal.**

El estudio histopatológico de las piezas demostró una incidencia de lesión sinusoidal en 47 de las 58 piezas estudiadas (81.03%). El grado leve fue el más frecuente con un 42.4%, seguido de moderado (28.8%), ausencia de lesión (18.6%) y lesión severa (8.5%) ([Tabla 9](#)).

<b>Tabla 9: Incidencia y grado de Lesión Sinusoidal</b>		
	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>Ausente (grado 0)</b>	11	18.6%
<b>Leve (grado 1)</b>	25	42.4 %
<b>Moderada (grado 2)</b>	17	28.8 %
<b>Grave (grado 3)</b>	5	8.5 %
<b>Perdido</b>	1	1.7%



Al subdividir la muestra en dos categorías de lesión sinusoidal, ausente-leve y moderada-grave, se obtuvo un 61% y un 37.3% respectivamente (Figura 43).



**Figura 43:**  
Grado de lesión sinusoidal categorizado

#### 4.3.2.2. Peliosis.

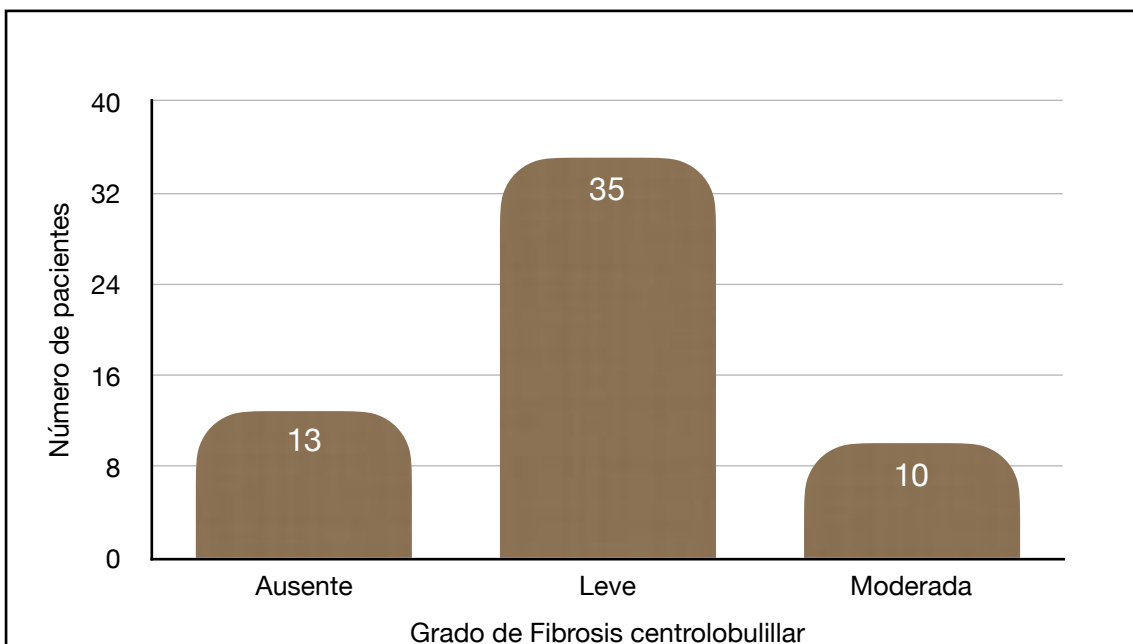
La incidencia de peliosis en la muestra fue de 5 casos de un total de 58, esto es, un 8.5% de la serie ([Tabla 10](#))

	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>Ausente</b>	53	89.8%
<b>Presente</b>	5	8.5%
<b>Perdido</b>	1	1.7%

#### 4.3.2.3. Fibrosis centrolobulillar.

Se observó una incidencia de fibrosis centrolobulillar en el 76.2% de los casos, siendo mayoritariamente de grado leve (59.3%) ([Tabla 11](#)).

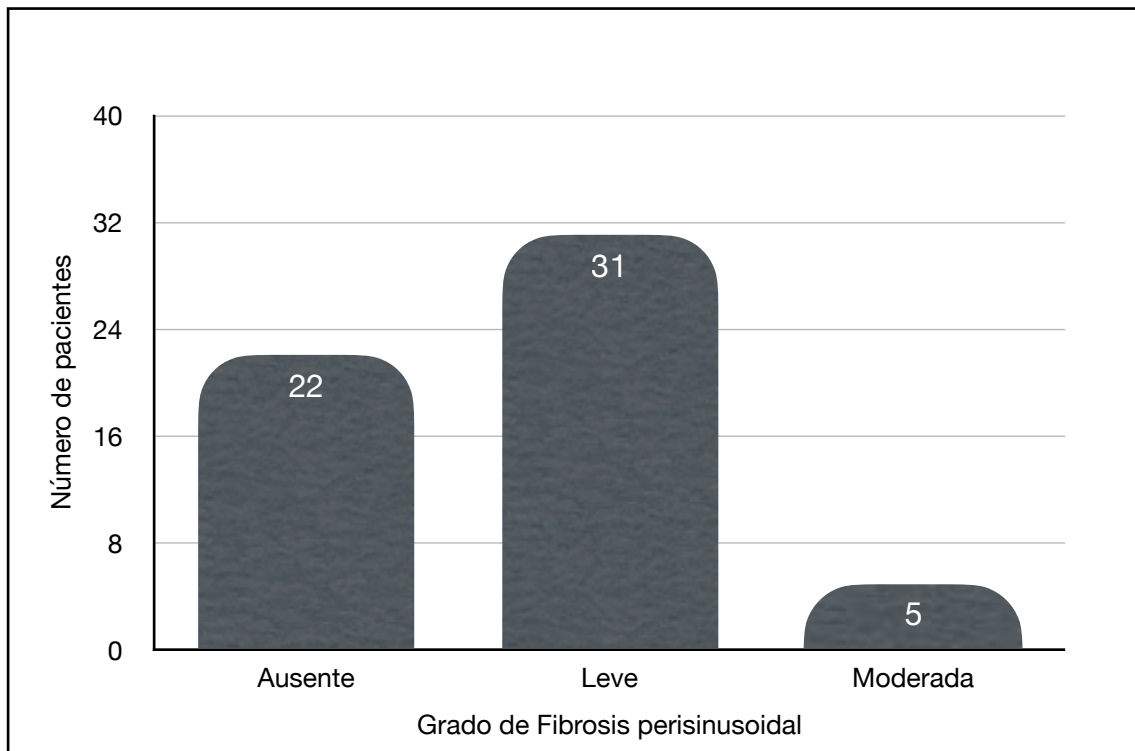
	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>Ausente</b>	13	22 %
<b>Leve</b>	35	59.3%
<b>Moderada</b>	10	16.9%
<b>Perdido</b>	1	1.7%



#### 4.3.2.4. Fibrosis perisinusoidal.

En un 61% de los pacientes se objetivó fibrosis perisinusoidal, un 52.5% de los cuales fue de grado leve ([Tabla 12](#)).

	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>Ausente</b>	22	37.3%
<b>Leve</b>	31	52.5%
<b>Moderada</b>	5	8.5%
<b>Perdido</b>	1	1.7%

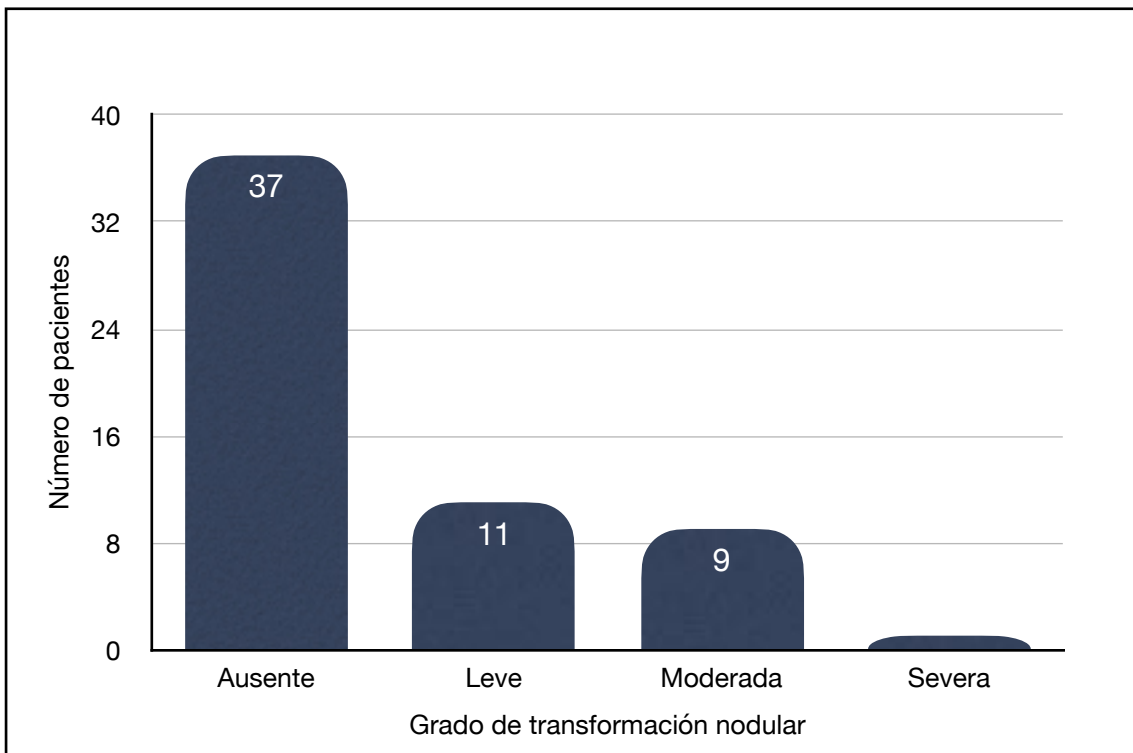


#### 4.3.2.5. Transformación nodular.

En la mayoría de los pacientes de la muestra (62.7%) no se observó transformación nodular. Cuando estuvo presente, fue más frecuentemente leve (18.6%) o moderada (15.3%) ([Tabla 13](#)).

**Tabla 13: Incidencia y grado de transformación nodular**

	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>Ausente</b>	37	62.7%
<b>Leve</b>	11	18.6%
<b>Moderada</b>	9	15.3%
<b>Severa</b>	1	1.7%
<b>Perdido</b>	1	1.7%



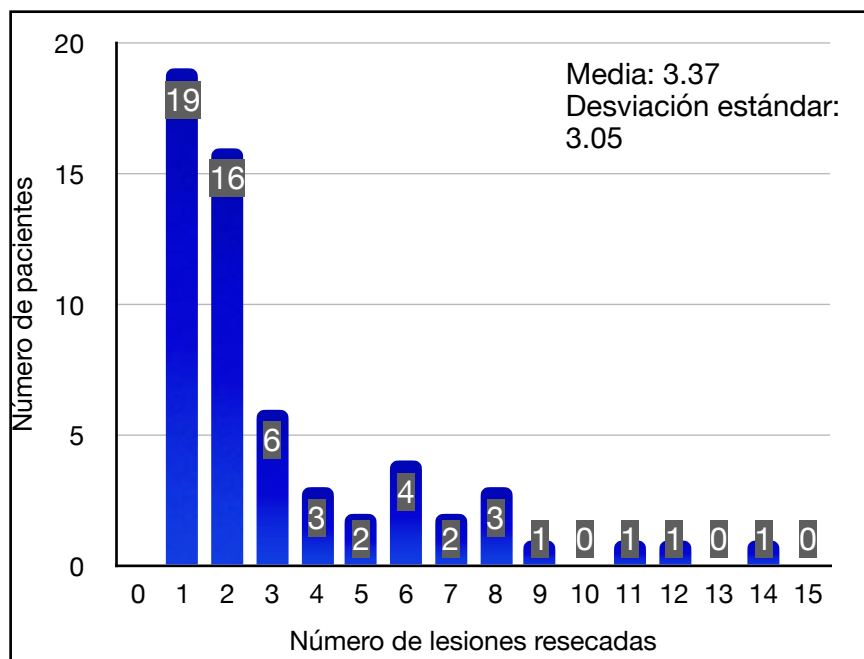
## 4.4. Intervención quirúrgica.

### 4.4.1. Número y tamaño de las lesiones reseçadas.

Se reseccaron una media de  $3.37 \pm 3.05$  lesiones (rango 1-14) (Tabla 14). El tamaño medio de la lesión más grande fue de  $34.41 \pm 31.02$  milímetros (rango 4-160).

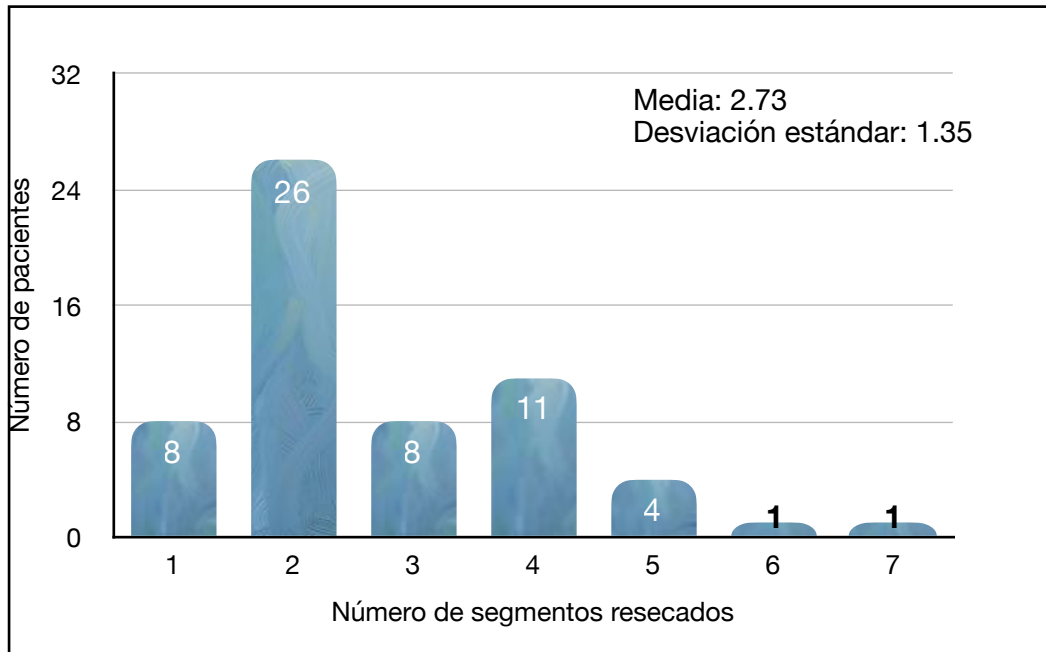
**Tabla 14: Número de lesiones hepáticas reseccadas.**

	Frecuencia	Porcentaje
1	19	32.2%
2	16	27.1%
3	6	10.2%
4	3	5.1%
5	2	3.4%
6	4	6.8%
7	2	3.4%
8	3	5.1%
9	1	1.7%
11	1	1.7%
12	1	1.7%
14	1	1.7%

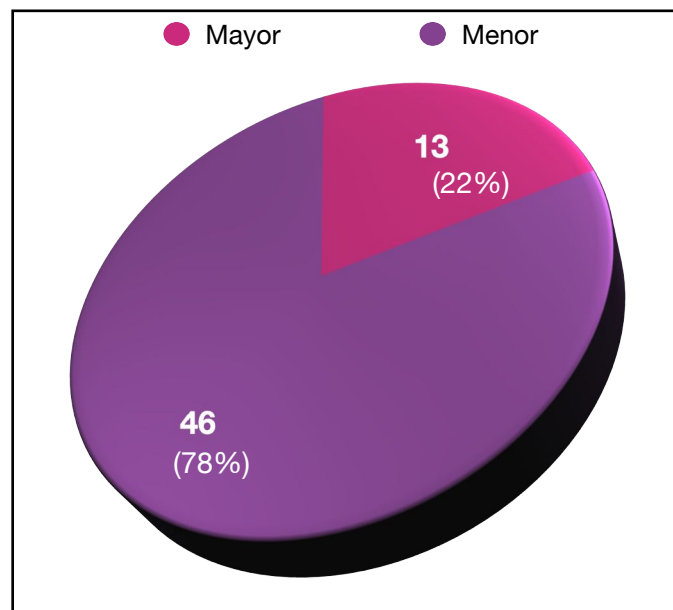


#### 4.4.2. Número de segmentos hepáticos resecados. Tipos de hepatectomía.

La media de segmentos resecados por intervención fue de  $2.73 \pm 1.35$  (rango 1-7) (Figura 44). En nuestra muestra, la hepatectomía menor (resección de  $\leq 3$  segmentos) fue mucho más frecuente que la hepatectomía mayor (resección de  $\geq 4$  segmentos), con un 78% (46/59) frente a un 22% (13/59) de los casos, respectivamente (Figura 45).



**Figura 44:**  
Número de segmentos hepáticos resecados por intervención.



**Figura 45:**  
Hepatectomía mayor vs. menor.



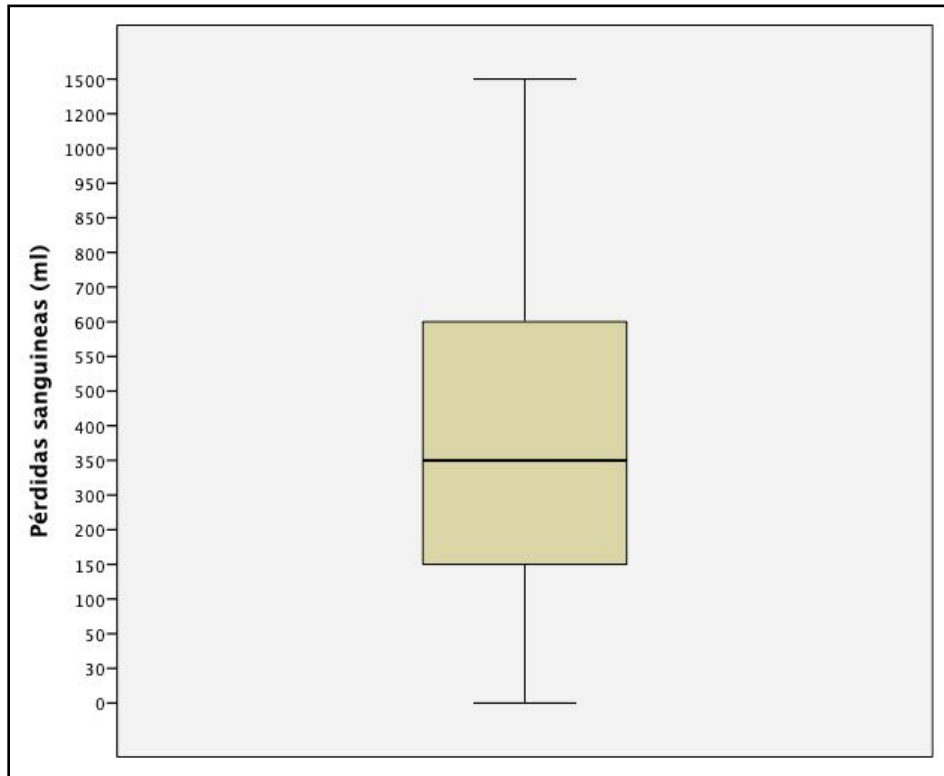
En cuanto a la técnica quirúrgica usada para la resección hepática, la más frecuente fue la metatasectomía (66.1%), seguida de hepatectomía derecha (8.5%), hepatectomía izquierda (6.8%) y seccionectomía lateral izquierda (5.1%). En la **Tabla 15** se resumen todas las técnicas usadas y su frecuencia en la serie.

	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>Metatasectomía</b>	39	66.1%
<b>Hepatectomía derecha</b>	5	8.5%
<b>Hepatectomía izquierda</b>	4	6.8%
<b>Seccionectomía lateral izquierda</b>	3	5 %
<b>Seccionectomía posterior derecha</b>	2	3.4%
<b>Seccionectomía anterior derecha</b>	2	3.4%
<b>Hepatectomía derecha + metatasectomías izquierdas</b>	2	3.4%
<b>Hepatectomía izquierda+ metatasectomías derechas</b>	1	1.7%
<b>Mesohepatectomía</b>	1	1.7%

#### **4.4.3. Pérdidas sanguíneas y necesidad de transfusión intraoperatoria.**

Un 11.9% de los pacientes precisaron transfusión intraoperatoria (**Tabla 16**). La mediana de pérdidas sanguíneas durante la intervención fue de 325 mililitros (rango intercuartílico 450) (**Figura 46**).

	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>Si</b>	7	11.9%
<b>No</b>	50	84.7%
<b>Perdidos</b>	2	3.4%



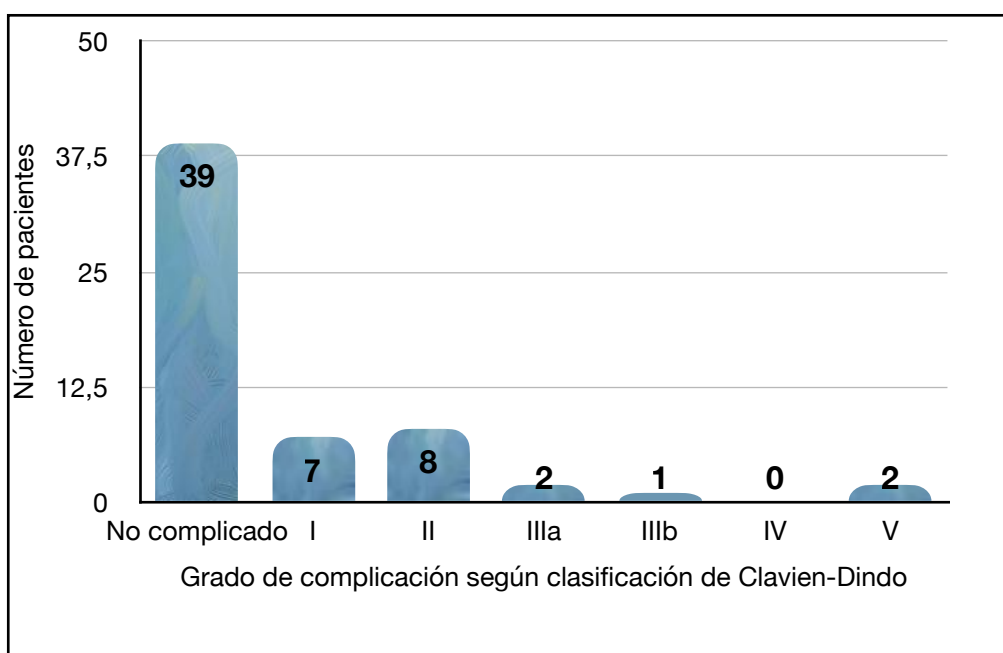
**Figura 46:**  
Diagrama de cajas y bigotes de las pérdidas sanguíneas durante la intervención.

## 4.5. Morbilidad postoperatoria.

### 4.5.1. Incidencia y gravedad de complicaciones postquirúrgicas.

La incidencia global de complicaciones (tanto hepáticas como extrahepáticas) en la muestra fue de 20 pacientes (33.9%). Al catalogarlas según su gravedad siguiendo la clasificación de Clavien-Dindo(337) obtuvimos: grado I, 11.9%; grado II, 13.6%; grado IIIa, 3.4%; grado IIIb, 1.7%; grado IV, 0%; y grado V, 3.4% ([Tabla 17](#)).

	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>No complicado</b>	39	66.1%
<b>Grado I</b>	7	11.9%
<b>Grado II</b>	8	13.6%
<b>Grado IIIa</b>	2	3.4%
<b>Grado IIIb</b>	1	1.7%
<b>Grado IV</b>	0	0 %
<b>Grado V</b>	2	3.4%



Cuando agrupamos las complicaciones en menores (Clavien-Dindo  $\leq$  grado II) y mayores (Clavien-Dindo  $\geq$  grado IIIa), obtuvimos un 25.4% vs. 8.5% respectivamente (Tabla 18).

	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>No complicado</b>	39	66.1%
<b>Menores (<math>\leq</math> grado II)</b>	15	25.4%
<b>Mayores (<math>\geq</math> IIIa)</b>	5	8.5%

## 4.5.2. Complicaciones hepáticas.

### 4.5.2.1. Insuficiencia hepática postoperatoria.

6 pacientes de nuestra muestra (10.2%) desarrollaron insuficiencia hepática postoperatoria. Los grados de insuficiencia hepática postoperatoria según la clasificación del International Study Group of Liver Surgery(20) se detallan en la **Tabla 19**.

	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>No complicado</b>	53	89.8%
<b>A</b>	3	5.1%
<b>B</b>	2	3.4%
<b>C</b>	1	1.7%

### 4.5.2.2. Otras complicaciones hepáticas distintas a la insuficiencia postoperatoria.

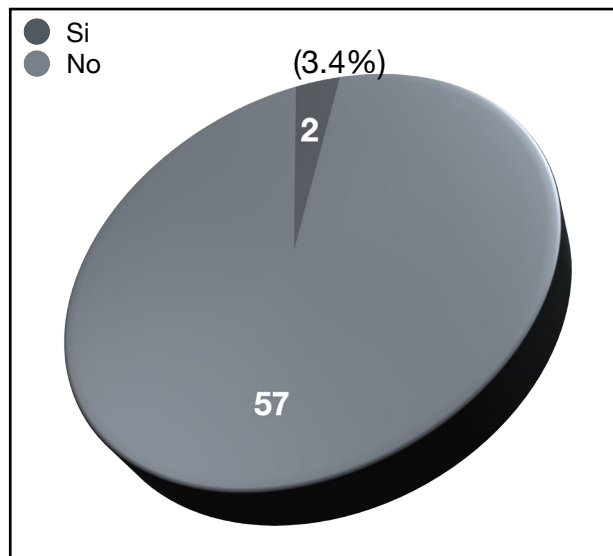
Se registraron complicaciones hepáticas distintas a la insuficiencia postoperatoria en 8 de los 59 pacientes (13.6%). La fístula biliar, ya sea exteriorizada por el drenaje quirúrgico, como biloma o como fístula bilio-pleural, fue la complicación más frecuente de este tipo (**Tabla 20**).

<b>Tipo de complicación</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>Fístula biliar</b>	<b>6</b>	<b>10.2%</b>
Fístula exteriorizada por drenaje	3	5.1%
Biloma	1	1.7%
Fístula bilio-pleural	1	1.7%
Estenosis vía biliar principal + fístula	1	1.7%
<b>Síndrome post-radiofrecuencia*</b>	<b>2</b>	<b>3.4%</b>

(\*) Parra-Membrives P, Martínez-Baena D, Lorente-Herce JM. *Flu-like symptoms following radiofrequency liver transection: a new variety of the post-radiofrequency syndrome*. J Invest Surg. 2014 Feb;27(1):7-13.

### 4.5.3. Mortalidad.

La mortalidad en nuestra muestra fue de 2 pacientes (3.4%) (Figura 47). La causa de la muerte fue una hemorragia cerebral intraparenquimatosa en un caso e insuficiencia hepática severa en el otro.



**Figura 47:**  
Mortalidad postoperatoria.

## 4.6. Daño tisular secundario a quimioterapia.

### 4.6.1. Relación entre el número de ciclos de quimioterapia preoperatoria y los patrones de daño histológico hepático.

#### 4.6.1.1. Relación entre número de ciclos y esteatosis / esteatohepatitis.

El número de ciclos de quimioterapia preoperatoria recibida y su relación con el algoritmo FLIP(279,280) se resume en la **Tabla 21**. No se halló correlación entre el número total de ciclos y la presencia de hígado normal, esteatósico o con esteato-hepatitis en la biopsia ( $p=0.657$ ). Pudo observarse una tendencia no significativa entre número de ciclos y esteatosis.

<b>Tabla 21: Número total de ciclos preoperatorios de QT y FLIP.</b>		
	<b>Número de ciclos de QT preoperatoria</b>	
<b>Algoritmo FLIP</b>	<b>Media ± desviación estándar (rango)</b>	<b>Mediana (rango intercuartílico)</b>
<b>Normal</b>	7.54 ± 4.12 (3-19)	7 (5)
<b>Esteatosis</b>	8.5 ± 4 (3-16)	8 (5)
<b>Esteato-hepatitis</b>	8.43 ± 5.87 (3-21)	6 (9)

**(p=0.657)**

La correlación entre el grado FLIP y distintos puntos de corte del número de ciclos de quimioterapia preoperatoria ( $\leq 3$ , 4-6 y  $\geq 7$  ciclos) y ( $< 10$  o  $\geq 10$  ciclos) tampoco resultó significativa ( $p=0.827$  y  $p=0.734$  respectivamente).

El estudio del grado de esteatosis, una de las variables utilizadas por el algoritmo FLIP, mostró una asociación entre grado de esteatosis y un tratamiento preoperatorio con  $\geq 10$  ciclos de quimioterapia, más llamativo en el caso de esteatosis grado 2 ( $p=0.041$ ) (Tabla 22).

<b>Tabla 22: Asociación entre número de ciclos de QT y grado de Esteatosis</b>				
	<b>grado 0</b>	<b>grado 1</b>	<b>grado 2</b>	<b>grado 3</b>
<b>&lt; 10 ciclos QT</b>	22 (48.9%)	19 (42.2%)	3 (6.7%)	1 (2.2%)
<b><math>\geq 10</math> ciclos QT</b>	6 (42.9%)	3 (21.4%)	5 (35.7%)	0 (0 %)

Expresados como frecuencia (porcentaje).  
**(p=0.041)**

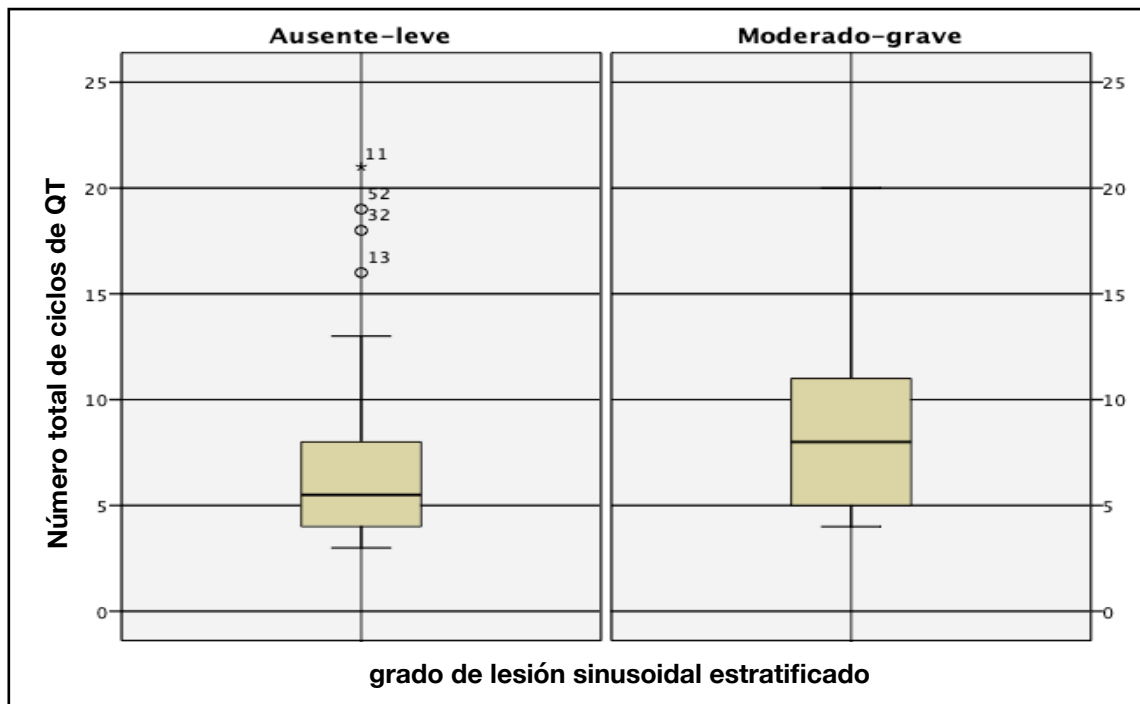
#### **4.6.1.2. Relación entre número de ciclos y grado de lesión sinusoidal.**

Para facilitar su valoración, estratificamos los grados de dilatación sinusoidal(28) en dos categorías: ausente-leve y moderada-grave.

La relación entre número total de ciclos de QT preoperatoria y grado de grado de lesión sinusoidal estratificado alcanzó significación estadística ( $p=0.028$ ). Véase [Tabla 23](#).

Tabla 23: Número ciclos de QT y grado de lesión sinusoidal		
grado de lesión sinusoidal	Media ± desviación estándar (rango)	Mediana (rango intercuartílico)
Ausente-leve	7.11 ± 4.67 (3-21)	5.5 (4)
Moderado-grave	9.23 ± 4.79 (4-20)	8 (6)

(p=0.028)



De esta manera, la incidencia de lesión sinusoidal moderada-grave es del 0% con 3 o menos ciclos de QT preoperatoria, del 29.2% entre 4 y 6 ciclos, y del 51.7% en 7 ciclos o más (p=0.045) (Tabla 24).

Tabla 24: Número de ciclos de QT y grado de lesión sinusoidal		
	Ausente-Leve	Moderado-Grave
≤ 3 ciclos QT	5 (100%)	0 (0%)
4-6 ciclos QT	17 (70.8%)	7 (29.2%)
≥ 7 ciclos QT	14 (48.3%)	15 (51.7%)

Expresados como frecuencia (porcentaje)  
(p=0.045)

#### 4.6.1.3. Relación entre número de ciclos y Peliosis.

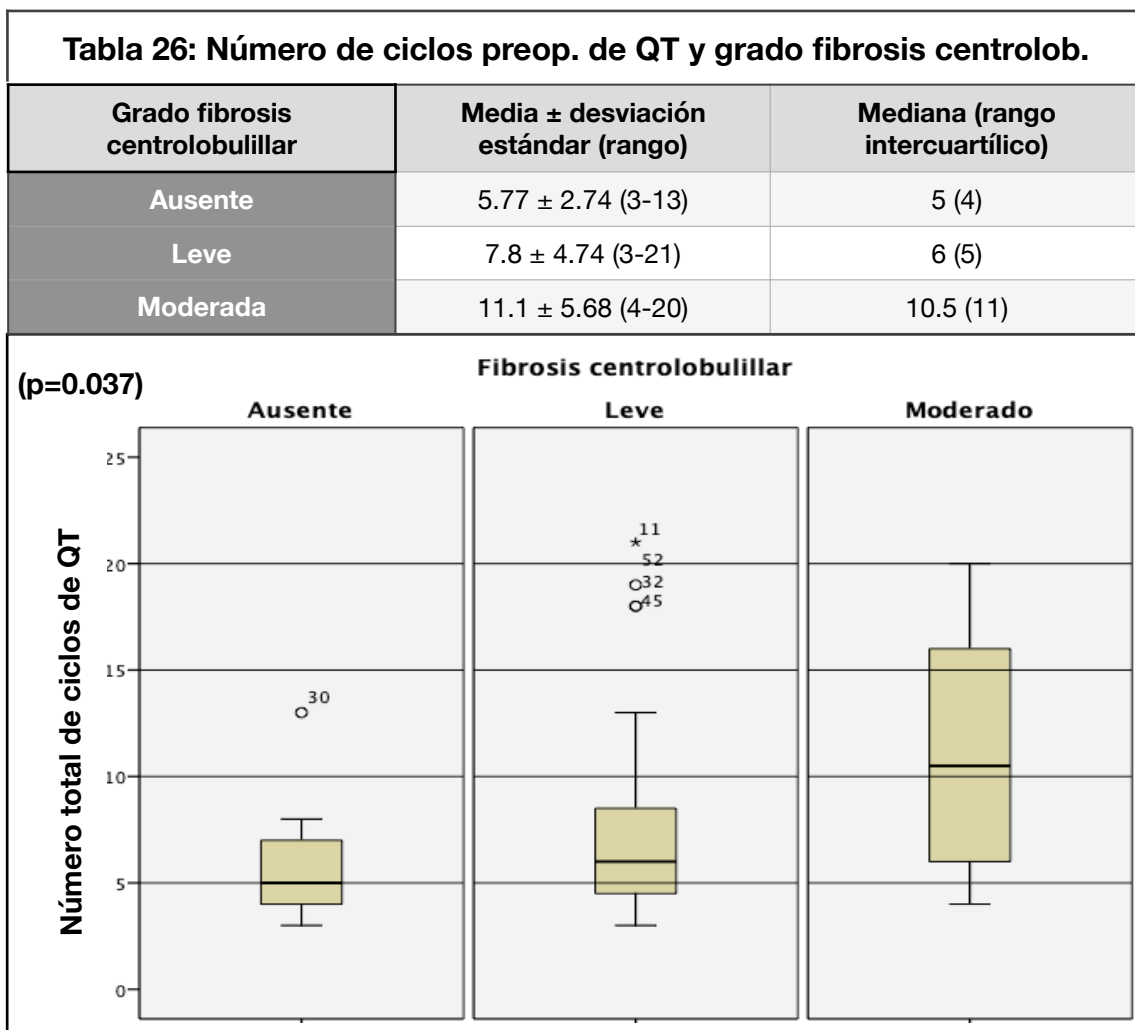
No se encontró relación con significación estadística entre el número de ciclos de QT y la presencia de peliosis ([Tabla 25](#)).

	Ausente	Presente
≤ 3 ciclos QT	5 (100%)	0 (0%)
4-6 ciclos QT	22 (91.7%)	2 (8.3%)
≥ 7 ciclos QT	26 (89.7%)	3 (10.3%)

Expresados como frecuencia (porcentaje) **p=0.747**.

#### 4.6.1.4. Relación entre número de ciclos y Fibrosis centrolobulillar.

Observamos una correlación entre el número de ciclos recibidos y el grado de fibrosis centrolobulillar, alcanzando significación estadística ( $p=0.037$ ). Véase [Tabla 26](#).

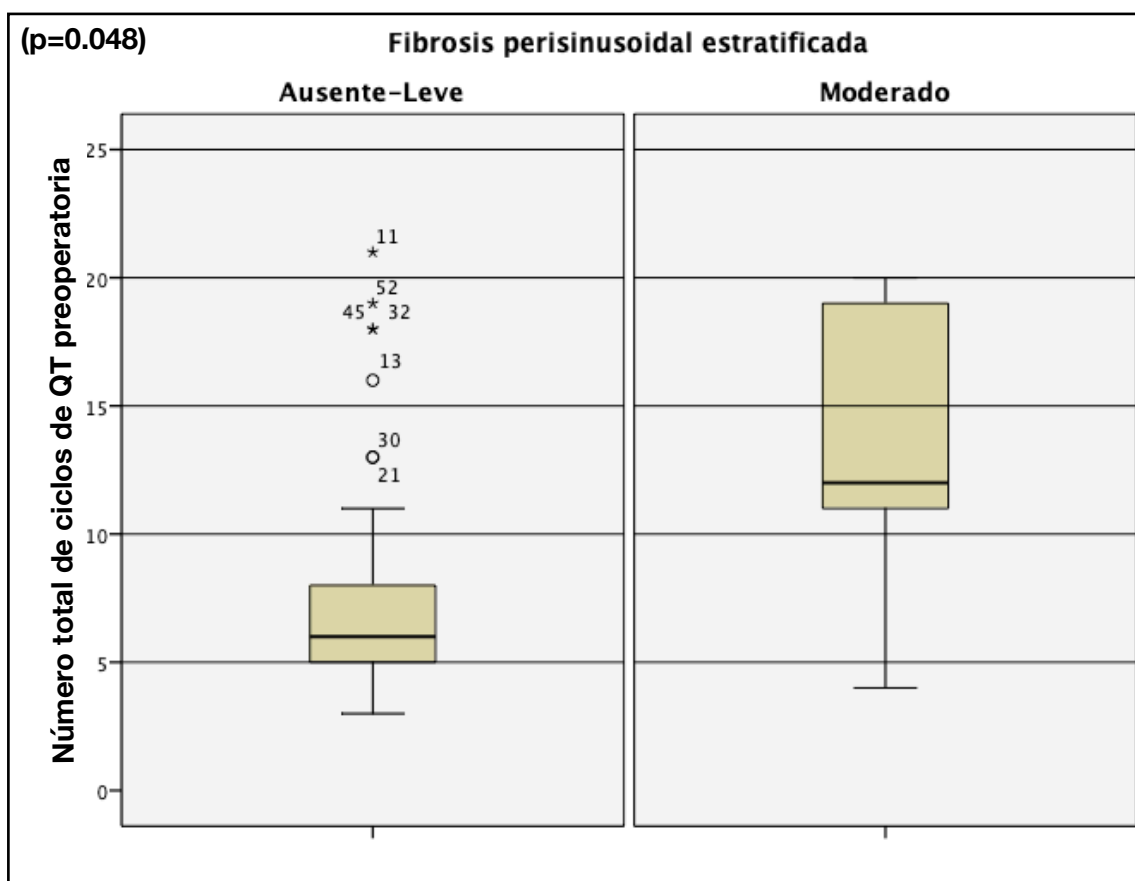




#### 4.6.1.5. Relación entre número de ciclos y Fibrosis perisinusoidal.

Tras estratificar los grados de fibrosis perisinusoidal en dos únicas categorías (ausente/leve y moderada), pudimos observar una correlación directa entre el número de ciclos de QT preoperatoria y el grado de fibrosis perisinusoidal (p= 0.048). Los resultados pueden verse en la **Tabla 27**.

Grado fibrosis perisinusoidal	Media ± desviación estándar (rango)	Mediana (rango intercuartílico)
Ausente-Leve	7.42 ± 4.34 (3-21)	6 (4)
Moderado	13.20 ± 6.53 (4-20)	12 (12)



Cuando estratificamos el número de ciclos en 3 grupos ( $\leq 3$ , 4-6 y  $\geq 7$  ciclos) observamos un aumento paulatino del porcentaje de fibrosis perisinusoidal moderada (0%, 4.2% y 13.8%, respectivamente), sin alcanzar significación estadística (p=0.357).

#### 4.6.1.6. Relación entre número de ciclos y transformación nodular.

Existe una relación directa entre el número de ciclos de QT preoperatoria y la presencia de transformación nodular (ya sea leve o moderada) en la biopsia hepática postoperatoria ( $p=0.001$ ) (Tabla 28).

Transformación nodular	Media $\pm$ desviación estándar (rango)	Mediana (rango intercuartílico)
Ausente	6.43 $\pm$ 3.70 (3-19)	5 (3)
Presente (leve-moderado)	10.52 $\pm$ 5.41 (4-21)	9 (9)

( $p=0.001$ )

Pudimos así observar una incidencia del 0% de transformación nodular en pacientes que recibieron  $\leq 3$  ciclos, un 25% en el grupo de 4-6 ciclos y un 51.7% en los tratados con  $\geq 7$  ciclos de QT ( $p=0,028$ ) (Tabla 29).

	Ausente	Presente
$\leq 3$ ciclos QT	5 (100%)	0 (0%)
4-6 ciclos QT	18 (75%)	6 (25%)
$\geq 7$ ciclos QT	14 (48.3%)	15 (51.7%)

Expresados como frecuencia (porcentaje)  
( $p=0.028$ )

#### 4.6.2. Relación entre el número de ciclos y morbilidad postoperatoria.

No pudo establecerse relación significativa entre el número de ciclos de QT (estratificado en  $<10$  y  $\geq 10$ ), y mortalidad ( $p=0.374$ ) ni con el grado de severidad de las complicaciones ( $p=0.371$ ). Sin llegar a ser significativa, sí pudo observarse una tendencia a mayor incidencia de insuficiencia hepática en el grupo con  $\geq 10$  ciclos ( $p=0.110$ ) (Tabla 30).

<b>Tabla 30: Relación número de ciclos QT e insuficiencia hepática</b>		
<b>Número de ciclos de QT</b>	<b>Insuficiencia hepática: NO</b>	<b>Insuficiencia hepática: SI</b>
< 10	42 (93.3%)	3 (6.7%)
≥ 10	11 (78.6%)	3 (21.4%)

Expresados como frecuencia (porcentaje)  
( $p=0.110$ )

#### **4.6.3. Relación entre la base de quimioterapia preoperatoria y los patrones de daño histológico hepático.**

##### **4.6.3.1. Base del esquema quimioterápico (oxaliplatino vs. irinotecan) y esteatosis / esteatohepatitis.**

No encontramos relación entre la base del esquema QT (oxaliplatino, irinotecan o combinación de ambos) y los resultados del algoritmo FLIP estratificado (normal/esteatosis vs. esteatohepatitis). Aunque sin significación estadística ( $p=0.173$ ), sí pudimos observar una tendencia a un mayor porcentaje de casos de esteatohepatitis cuando la base del tratamiento fue la combinación oxaliplatino-irinotecan (Tabla 31).

<b>Tabla 31: Base de QT y esteatosis/esteatohepatitis (FLIP)</b>		
<b>Base de la QT</b>	<b>normal-esteatosis</b>	<b>esteatohepatitis</b>
Oxaliplatino	26 (65%)	14 (35%)
Irinotecan	7 (70%)	3 (30%)
Oxaliplatino-Irinotecan	3 (33.3%)	6 (66.7%)

Expresados como frecuencia (porcentaje)  
( $p=0.173$ )

Si fue posible establecer una asociación entre el tipo de QT utilizado y el grado de esteatosis en la pieza quirúrgica, observándose un mayor porcentaje de esteatosis grado 2 y 3 en los pacientes tratados con la combinación oxaliplatino-irinotecan comparado con el resto de esquemas (Tabla 32).

<b>Tabla 32: Base de QT y grado de esteatosis</b>				
<b>Base de la QT</b>	<b>grado 0</b>	<b>grado 1</b>	<b>grado 2</b>	<b>grado 3</b>
<b>Oxaliplatino</b>	22 (55%)	13 (32.5%)	5 (12.5%)	0 (0%)
<b>Irinotecan</b>	4 (40%)	6 (60%)	0 (0%)	0 (0%)
<b>Oxaliplatino-Irinotecan</b>	2 (22.2%)	3 (33.3%)	3 (33.3%)	1 (11.1%)

Expresados como frecuencia (porcentaje)  
( $p=0.043$ )

#### **4.6.3.2. Base del esquema quimioterápico (oxaliplatino vs. irinotecan) y grado de lesión sinusoidal.**

No hallamos relación con significación estadística entre grado de lesión sinusoidal estratificado (ausente-leve vs. moderado-grave) y la base del esquema quimioterápico o la presencia de oxaliplatino en el tratamiento. (Tablas 33 y 34).

<b>Tabla 33: Base de QT y grado de lesión sinusoidal estratificado</b>		
<b>Base de la QT</b>	<b>ausente-leve</b>	<b>moderado-grave</b>
<b>Oxaliplatino</b>	24 (60%)	16 (40%)
<b>Irinotecan</b>	7 (77.8%)	2 (22.2%)
<b>Oxaliplatino-Irinotecan</b>	5 (55.6%)	4 (44.4%)

Expresados como frecuencia (porcentaje)  
( $p=0.555$ )

<b>Tabla 34: Oxaliplatino en QT y grado de lesión sinusoidal</b>		
<b>Base de la QT</b>	<b>ausente-leve</b>	<b>moderado-grave</b>
<b>Con Oxaliplatino</b>	29 (59.2%)	20 (40.8%)
<b>Sin Oxaliplatino</b>	7 (77.8%)	2 (22.2%)

Expresados como frecuencia (porcentaje)  
( $p=0.291$ )

La relación entre el número preoperatorio de ciclos de oxaliplatino y el grado de lesión sinusoidal estratificado si pudo establecerse, alcanzando significación estadística (Tabla 35).

Tabla 35: Número de ciclos de Oxaliplatino y SOS estratificado		
Grado lesión sinusoidal	Media ± desviación estándar (rango)	Mediana (rango intercuartílico)
Ausente-Leve	4.81 ± 4.57 (0-20)	4 (4)
Moderado-Grave	7.73 ± 5.14 (0-19)	7 (6)

(p=0.008)

#### 4.6.3.3. Relación entre base del esquema quimioterápico y presencia de peliosis, transformación nodular, fibrosis centrolobulillar y/o fibrosis perisinusoidal.

No se observó relación estadísticamente significativa entre la base del esquema quimioterápico (oxaliplatino, irinotecan u oxaliplatino-irinotecan) y el grado de peliosis, transformación nodular, fibrosis centrolobulillar y/o fibrosis perisinusoidal en la biopsia hepática postoperatoria (Tablas 36 a 39).

Tabla 36: Base de QT y Peliosis		
Base de la QT	ausente	presente
Oxaliplatino	36 (90%)	4 (10%)
Irinotecan	8 (88.9%)	1 (11.1%)
Oxaliplatino-Irinotecan	9 (100%)	0 (0%)

Expresados como frecuencia (porcentaje)  
(p=0.602)

Tabla 37: Base de QT y transformación nodular				
Base de la QT	Ausente	Leve	Moderada	Severa
Oxaliplatino	28 (70%)	8 (20%)	4 (10%)	0 (0%)
Irinotecan	5 (55.6%)	1 (11.1%)	3 (33.3%)	0 (0%)
Oxaliplatino-Irinotecan	4 (44.4%)	2 (22.2%)	2 (22.2%)	1 (11.1%)

Expresados como frecuencia (porcentaje)  
(p=0.144)

<b>Tabla 38: Base de QT y fibrosis centrolobulillar</b>			
<b>Base de la QT</b>	<b>Ausente</b>	<b>Leve</b>	<b>Moderada</b>
<b>Oxaliplatino</b>	9 (22.5%)	26 (65%)	5 (12.5%)
<b>Irinotecan</b>	3 (33.3%)	3 (33.3%)	3 (33.3%)
<b>Oxaliplatino-Irinotecan</b>	1 (11.1%)	6 (66.7%)	2 (22.2%)

Expresados como frecuencia (porcentaje)  
( $p=0.369$ )

<b>Tabla 39: Base de QT y fibrosis perisinusoidal</b>			
<b>Base de la QT</b>	<b>Ausente</b>	<b>Leve</b>	<b>Moderada</b>
<b>Oxaliplatino</b>	16 (40%)	21 (52.5%)	3 (7.5%)
<b>Irinotecan</b>	3 (33.3%)	5 (55.6%)	1 (11.1%)
<b>Oxaliplatino-Irinotecan</b>	3 (33.3%)	5 (55.6%)	1 (11.1%)

Expresados como frecuencia (porcentaje)  
( $p=0.986$ )

#### **4.6.4. Relación entre el uso de terapias biológicas como parte del esquema de quimioterapia preoperatoria y patrones de daño histológico hepático.**

Los pacientes que recibieron terapias biológicas (Bevacizumab, Cetuximab y Panitumumab) como parte de su tratamiento preoperatorio, fueron sometidos a un mayor número total de ciclos de quimioterapia que los pacientes sin tratamiento biológico ( $p=0.001$ ). Véase [Tabla 40](#).

<b>Tabla 40: Número de ciclos de QT y terapias biológicas</b>		
<b>Tipo de tratamiento quimioterápico</b>	<b>Media <math>\pm</math> desviación estándar (rango)</b>	<b>Mediana (rango intercuartílico)</b>
<b>Sin biológicos</b>	6.06 $\pm$ 2.75 (3-13)	5 (4)
<b>Con biológicos</b>	10.68 $\pm$ 5.72 (3-21)	8 (10)

( $p=0.001$ )

#### 4.6.4.1. Uso de terapias biológicas como parte de QT preoperatoria y grado de dilatación sinusoidal.

El uso de terapias biológicas como parte del tratamiento quimioterápico no mostró relación significativa con el grado de dilatación sinusoidal estratificado ([Tabla 41](#)).

Tabla 41: Uso de terapias biológicas y SOS estratificado		
Tipo de tratamiento quimioterápico	Ausente-leve	Moderado-grave
Sin biológicos	22 (64.7%)	12 (35.3%)
Con biológicos	14 (58.3%)	10 (41.7%)

Expresados como frecuencia (porcentaje)  
( $p=0.622$ )

#### 4.6.4.2. Uso de terapias biológicas como parte de QT preoperatoria y presencia de esteatosis y esteatohepatitis.

Si bien no se demostró una relación significativa entre el uso de biológicos y el grado de esteatosis/esteatohepatitis según el algoritmo FLIP, si se observó cierta tendencia al desarrollo de esteatohepatitis en el grupo sin biológicos respecto al que se trató con biológicos (47.1% vs. 28%, respectivamente). Véase [Tabla 42](#).

Tabla 42: Uso de biológicos y algoritmo FLIP			
Tipo de tratamiento quimioterápico	Normal	Esteatosis	Esteatohepatitis
Sin biológicos	14 (41.2%)	4 (11.8%)	16 (47.1%)
Con biológicos	14 (56%)	4 (16%)	7 (28%)

Expresados como frecuencia (porcentaje)  
( $p=0.333$ )

Por su parte, la relación entre el uso de biológicos y el grado de esteatosis en la biopsia quirúrgica, no mostró relación significativa ([Tabla 43](#)).

<b>Tabla 43: Uso de biológicos y grado de esteatosis</b>				
<b>Tipo de tratamiento quimioterápico</b>	<b>grado 0</b>	<b>grado 1</b>	<b>grado 2</b>	<b>grado 3</b>
<b>Sin biológicos</b>	14 (41.2%)	15 (44.1%)	5 (14.7%)	0 (0%)
<b>Con biológicos</b>	14 (56%)	7 (28%)	3 (12%)	1 (4%)

Expresados como frecuencia (porcentaje)  
(**p=0.375**)

#### **4.6.4.3. Uso de terapias biológicas como parte de QT preoperatoria y presencia de peliosis, transformación nodular, fibrosis centrolobulillar y/o fibrosis perisinusoidal.**

La peliosis se presentó en un 14.7% de aquellos casos que no habían recibido tratamiento con biológicos, no existiendo ningún caso en el grupo de tratamiento con biológicos (p=0.049). Véase [Tabla 44](#).

<b>Tabla 44: Uso de biológicos y Peliosis</b>		
<b>Tipo de tratamiento quimioterápico</b>	<b>ausente</b>	<b>presente</b>
<b>Sin biológicos</b>	29 (85.3%)	5 (14.7%)
<b>Con biológicos</b>	24 (100%)	0 (0%)

Expresados como frecuencia (porcentaje)  
(**p=0.049**)

No pudo establecerse ninguna relación significativa entre el uso de terapias biológicas y el grado de transformación nodular (p=0.200), fibrosis centrolobulillar (p=0.709) o fibrosis perisinusoidal (p=0.376).



## 4.7. Relación entre daño histológico y morbilidad postoperatoria.

### 4.7.1. Relación entre esteatosis/esteatohepatitis y morbilidad postoperatoria.

#### 4.7.1.1. Relación entre resultado del algoritmo FLIP y morbilidad postoperatoria.

Al estratificar las complicaciones según la escala de Clavien-Dindo(337) como no complicado/ complicación menor ( $\leq$  grado 2) vs. complicación mayor ( $\geq$  grado 3), se observó una mayor incidencia de complicaciones mayores en los pacientes con esteatohepatitis respecto a aquellos con esteatosis o hígado normal según el algoritmo FLIP: 17.4% vs. 2.8% respectivamente (p=0.049). Véase [Tabla 45](#).

<b>FLIP estratificado</b>	<b>no complicado o complicación menor</b>	<b>complicación mayor</b>
<b>Normal/esteatosis</b>	35 (97.2%)	1 (2.8%)
<b>Esteatohepatitis</b>	19 (82.6%)	4 (17.4%)

Expresados como frecuencia (porcentaje)  
**(p=0.049)**

No pudo establecerse relación significativa entre el algoritmo FLIP estratificado (normal/esteatosis vs. esteatohepatitis) y la incidencia de complicaciones hepáticas distintas de la insuficiencia hepática (p=0.142), ni con la presencia o grado de insuficiencia hepática (p=0.559 y p=0.279 respectivamente). En el caso de la incidencia global de complicaciones, se apreció una tendencia a su aumento en la esteatohepatitis respecto a hígado normal/esteatosis (43.5% vs. 27.8% respectivamente), sin llegar a alcanzar significación estadística (p=0.214).

Aunque no alcanzó significación estadística, si pudo observarse una tendencia a una mayor mortalidad en los pacientes con esteatohepatitis respecto a hígado normal o esteatosis según el algoritmo FLIP: 8.7% vs 0% respectivamente (p=0.072). Véase [Tabla 46](#).

<b>Tabla 46: Grado de esteatosis y morbilidad.</b>		
<b>FLIP estratificado</b>	<b>mortalidad: SI</b>	<b>mortalidad: NO</b>
<b>Normal/esteatosis</b>	0 (0%)	36 (100%)
<b>Esteatohepatitis</b>	2 (8.7%)	21 (91.3%)

Expresados como frecuencia (porcentaje)  
(**p=0.072**)

#### **4.7.1.2. Relación entre grado de esteatosis y morbilidad postoperatoria.**

No encontramos relación significativa entre el grado de esteatosis y la aparición global de complicaciones ni el grado de éstas.

Sí hallamos relación significativa entre el grado de esteatosis y la presencia de insuficiencia hepática postoperatoria (p=0.016), no así cuando estratificamos la insuficiencia en ausente-leve vs. moderada-grave (p=0.718). Véase [Tabla 47](#).

<b>Tabla 47: Insuficiencia hepática postoperatoria y grado de esteatosis.</b>		
<b>Grado de Esteatosis</b>	<b>Insuficiencia hepática: NO</b>	<b>Insuficiencia hepática: SI</b>
<b>0</b>	26 (92.9%)	2 (7.1%)
<b>1</b>	19 (86.4%)	3 (13.6%)
<b>2</b>	8 (100%)	0 (0%)
<b>3</b>	0 (0%)	1 (100%)

Expresados como frecuencia (porcentaje)  
(**p=0.016**)

Pudimos también establecer una relación con significación estadística entre el grado de esteatosis y la presencia de complicaciones hepáticas distintas a la insuficiencia postoperatoria (p=0.042). Véase [Tabla 48](#).

**Tabla 48: Complicaciones hepáticas distintas a IH y grado de esteatosis.**

Grado de Esteatosis	Complicaciones hepáticas distintas a IH: NO	Complicaciones hepáticas distintas a IH: NO
0	3 (37.5%)	25 (49%)
1	4 (50%)	18 (35.3%)
2	0 (0%)	8 (15.7%)
3	1 (12.5%)	0 (0%)

IH: insuficiencia hepática.

Expresados como frecuencia (porcentaje)

( $p=0.042$ )

#### 4.7.2. Relación entre síndrome de obstrucción sinusoidal y morbilidad postoperatoria.

##### 4.7.2.1. Relación entre grado de lesión sinusoidal y morbilidad postoperatoria.

No se halló relación significativa entre el grado de obstrucción sinusoidal y el desarrollo de insuficiencia hepática postoperatoria ( $p=0.921$ ), la aparición global de complicaciones ( $p=0.203$ ), ni la presencia de complicaciones menores vs. mayores ( $p=0.287$ ).

Sin llegar a alcanzar significación estadística ( $p=0.066$ ), si se observó cierta tendencia entre el grado de lesión sinusoidal y la incidencia de la mortalidad postoperatoria (Tabla 49).

**Tabla 49: Relación entre grado de lesión sinusoidal y mortalidad**

grado lesión sinusoidal	Mortalidad: SI	Mortalidad: NO
Ausente-leve	0 (0%)	36 (100%)
Moderado-grave	2 (9.1%)	20 (90.9%)

Expresados como frecuencia (porcentaje)

( $p=0.066$ )

#### 4.7.2.2. Relación entre peliosis y morbilidad postoperatoria.

No se halló relación entre la presencia de peliosis en la biopsia postoperatoria y la incidencia de complicaciones ( $p=0.718$ ) ni con la gravedad de las mismas ( $p=0.343$ ).

Observamos una relación con significación estadística entre la presencia de peliosis y la incidencia de mortalidad postoperatoria ( $p=0.034$ ). Véase [Tabla 50](#).

<b>Tabla 50: Relación entre peliosis y mortalidad</b>		
<b>Peliosis</b>	<b>Mortalidad: SI</b>	<b>Mortalidad: NO</b>
Ausente	1 (1.9%)	52 (98.1%)
Presente	1 (20%)	4 (80%)

Expresados como frecuencia (porcentaje)  
**( $p=0.034$ )**

#### 4.7.2.3. Relación entre fibrosis centrolobulillar y morbilidad postoperatoria.

Pudo establecerse una relación directa entre el grado de fibrosis centrolobulillar y la incidencia de insuficiencia hepática postoperatoria ( $p=0.026$ ) y mortalidad ( $p=0.007$ ). Véanse [Tablas 51 y 52](#).

<b>Tabla 51: Relación entre fibrosis centrolobulillar e insuficiencia hepática</b>		
<b>Fibrosis centrolobulillar</b>	<b>Insuficiencia hepática: NO</b>	<b>Insuficiencia hepática: SI</b>
Ausente	12 (92.3%)	1 (7.7%)
Leve	34 (97.1%)	1 (2.9%)
Moderada	7 (70%)	3 (30%)

Expresados como frecuencia (porcentaje)  
**( $p=0.026$ )**

<b>Tabla 52: Relación entre fibrosis centrolobulillar y mortalidad</b>		
<b>Fibrosis centrolobulillar</b>	<b>Mortalidad: NO</b>	<b>Mortalidad: SI</b>
Ausente	13 (100%)	0 (0%)
Leve	35 (100%)	0 (0%)
Moderada	8 (80%)	2 (20%)

Expresados como frecuencia (porcentaje)  
**(p=0.007)**

No hallamos relación entre el grado de fibrosis centrolobulillar y la aparición de complicaciones (p=0.640) ni con la gravedad de las mismas (p=0.362).

#### **4.7.2.4. Relación entre fibrosis perisinusoidal y morbilidad postoperatoria.**

Hallamos una relación estadísticamente significativa entre el grado de fibrosis perisinusoidal estratificado (ausente/leve vs. moderado) y la mortalidad (p=0.034). Véase [Tabla 53](#).

<b>Tabla 53: Relación entre fibrosis perisinusoidal y mortalidad</b>		
<b>Fibrosis perisinusoidal</b>	<b>Mortalidad: SI</b>	<b>Mortalidad: NO</b>
Ausente/leve	1 (1.9%)	52 (98.1%)
Moderada	1 (20%)	4 (80%)

Expresados como frecuencia (porcentaje)  
**(p=0.034)**

No observamos relación entre el grado de fibrosis perisinusoidal y la aparición de complicaciones (p=0.525), la gravedad de las mismas (p=0.343), ni la incidencia de insuficiencia hepática postoperatoria (p=0.343).

#### 4.7.2.5. Relación entre transformación nodular y morbilidad postoperatoria.

Observamos una mayor incidencia de insuficiencia hepática postoperatoria en los casos con transformación nodular presente (2.7% vs. 19%), alcanzando significación estadística ( $p=0.033$ ). Hallamos además una clara tendencia entre la presencia de transformación nodular y la mortalidad (0% vs. 9.5%), pero sin llegar a ser significativa ( $p=0.056$ ). Véanse [Tablas 54-55](#).

<b>Tabla 54: Relación entre transformación nodular e insuficiencia hepática</b>		
<b>Transformación nodular</b>	<b>Insuficiencia hepática: SI</b>	<b>Insuficiencia hepática: NO</b>
Ausente	36 (97.3%)	1 (2.7%)
Presente	17 (81%)	4 (19%)

Expresados como frecuencia (porcentaje)  
( $p=0.033$ )

<b>Tabla 55: Relación entre transformación nodular y mortalidad</b>		
<b>Transformación nodular</b>	<b>Mortalidad: SI</b>	<b>Mortalidad: NO</b>
Ausente	0 (0%)	37 (100%)
Presente	2 (9.5%)	19 (90.5%)

Expresados como frecuencia (porcentaje)  
( $p=0.056$ )

No encontramos relación entre la presencia de transformación nodular y la aparición ( $p=0.609$ ) o gravedad ( $p=0.247$ ) de complicaciones postoperatorias.

## **4.8. Relación entre daño tisular, pérdidas sanguíneas y necesidad de transfusión intraoperatoria.**

### **4.8.1. Relación entre esteatosis / esteatohepatitis, pérdidas sanguíneas y necesidad de transfusión intraoperatoria.**

No encontramos relación significativa entre el grado del algoritmo FLIP estratificado (normal/esteatosis vs. esteatohepatitis) y las pérdidas sanguíneas ( $p=0.593$ ) o la necesidad de transfusión intraoperatoria ( $p=0.628$ ).

### **4.8.2. Relación entre síndrome de grado de lesión sinusoidal, pérdidas sanguíneas y necesidad de transfusión intraoperatoria.**

No observamos relación con significación estadística entre el grado de lesión sinusoidal estratificado (ausente/leve vs. moderado/grave) y las pérdidas sanguíneas ( $p=0.593$ ) o la necesidad de transfusión intraoperatoria ( $p=0.754$ ).

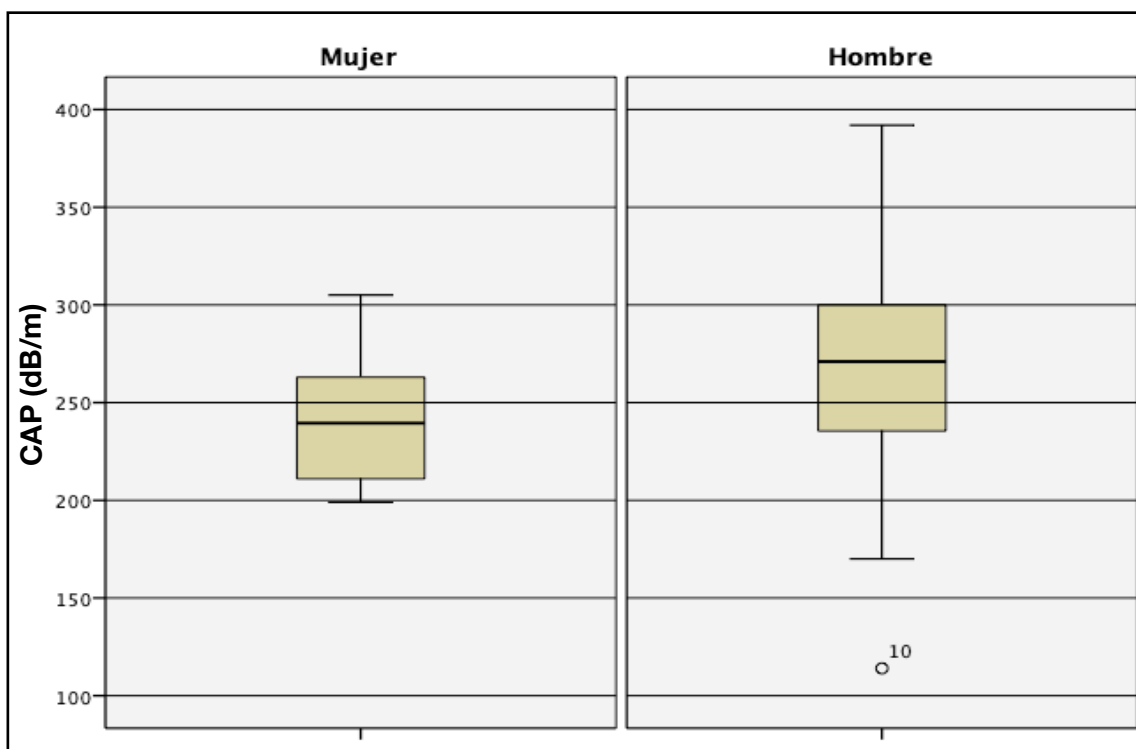
## 4.9. Resultados del Fibroscan®: rigidez hepática y parámetro de atenuación controlada.

### 4.9.1. Relación entre resultados de Fibroscan® y datos epidemiológicos.

De los distintos datos epidemiológicos estudiados (edad, sexo, riesgo anestésico e índice de masa corporal), sólo pudimos establecer una relación significativa entre el parámetro de atenuación controlada (CAP) y el sexo del paciente (Tabla 56). No pudimos establecer ninguna relación significativa entre rigidez hepática y las características epidemiológicas de la muestra.

Sexo del paciente	Media $\pm$ desviación estándar (rango)	Mediana (rango intercuartílico)
Mujer	239.13 $\pm$ 31.06 (199-305)	239.5 (53)
Hombre	269.3 $\pm$ 57.14 (114-392)	271 (69)

( $p=0.028$ ).





## 4.9.2. Relación entre resultados de Fibroscan® y quimioterapia.

### 4.9.2.1. Relación entre resultados de Fibroscan® y número de ciclos de quimioterapia.

No pudo establecerse relación significativa entre el número de ciclos de quimioterapia preoperatoria y los valores del CAP ( $p=0.306$ ). Sin llegar a alcanzar significación estadística, se apreció una tendencia a mayor rigidez hepática según aumentaba el número de ciclos de QT preoperatoria ( $p=0.654$ ). Véase [Tabla 57](#).

Tabla 57: número de ciclos estratificado de QT y rigidez hepática		
Número de ciclos de QT preoperatoria	Media $\pm$ desviación estándar (rango)	Mediana (rango intercuartílico)
$\leq 3$ ciclos	5.74 $\pm$ 1.25 (4.4-7.5)	5.8 (2.3)
4-6 ciclos	7.68 $\pm$ 6.94 (2.8-38)	6.05 (3.5)
$\geq 7$ ciclos	11.23 $\pm$ 17.49 (3.6-75)	6.55 (3.3)

Rigidez hepática expresada en kPa.  
( $p=0.654$ ).

### 4.9.2.2. Relación entre resultados de Fibroscan® y base del tratamiento quimioterápico.

Al valorarse la base del esquema quimioterápico (oxaliplatino, irinotecan u oxaliplatino-irinotecan) y los resultados del Fibroscan, no pudo establecerse relación con significación estadística ni con los valores del CAP ni con los de rigidez hepática.

Sin embargo, pudimos observar una tendencia a valores más altos de CAP en el grupo de pacientes que recibieron esquema basado en oxaliplatino-irinotecan que en el resto ( $p=0.091$ ) ([Tabla 58](#)). Una tendencia similar pudo comprobarse entre los valores de rigidez hepática y los esquemas basados en oxaliplatino ( $p=0.186$ ) ([Tabla 59](#)).

<b>Tabla 58: Relación entre base de QT y CAP</b>		
<b>Base esquema QT</b>	<b>Media ± desviación estándar (rango)</b>	<b>Mediana (rango intercuartílico)</b>
Oxaliplatino	250.23 ± 49.47 (114-392)	246.5 (66)
Irinotecan	276.9 ± 33.49 (205-325)	279.5 (37)
Oxaliplatino-irinotecan	292 ± 71.45 (206-378)	307 (154)

CAP: Parámetro de atenuación controlada, expresado en dB/m.  
( $p=0.091$ ).

<b>Tabla 59: Relación entre tratamiento con Oxaliplatino y rigidez hepática</b>		
<b>Base esquema QT</b>	<b>Media ± desviación estándar (rango)</b>	<b>Mediana (rango intercuartílico)</b>
Con Oxaliplatino	8.753 ± 10.93 (2.8-75)	6.8 (3.2)
Sin Oxaliplatino	12.12 ± 22.11 (3.6-75)	5.35 (1.9)

Rigidez hepática expresada en kPa.  
( $p=0.186$ ).

#### **4.9.2.3. Relación entre resultados de Fibroscan® y el uso de terapias biológicas como parte del tratamiento quimioterápico.**

No hallamos relación entre los valores de CAP y el uso de terapias biológicas (Bevacizumab, Cetuximab o Panitumumab) como parte del tratamiento quimioterápico ( $p=0.5$ ).

Sin llegar a alcanzar significación estadística ( $p=0.247$ ), si pudimos observar cierta tendencia a valores menores de rigidez hepática en el Fibroscan de aquellos pacientes que habían recibido tratamiento con biológicos. Véase [Tabla 60](#).

<b>Tabla 60: Relación entre tratamiento con biológicos y rigidez hepática</b>		
<b>Uso de biológicos</b>	<b>Media ± desviación estándar (rango)</b>	<b>Mediana (rango intercuartílico)</b>
Sin biológicos	9.732 ± 12.97 (2.8-75)	6.55 (3.2)
Con biológicos	8.76 ± 13.94 (3.4-75)	5.4 (3.1)

Rigidez hepática expresada en kPa.  
( $p=0.247$ ).

### 4.9.3. Relación entre resultados de Fibroscan® y morbilidad postoperatoria.

No pudimos establecer relación significativa entre los valores de CAP o rigidez hepática y la incidencia global de complicaciones, la severidad de las mismas ni con el desarrollo de insuficiencia hepática postoperatoria. Véanse [Tablas 61 y 62](#).

Tabla 61: CAP y morbilidad				
		Media ± desviación estándar (rango)	Mediana (rango intercuartílico)	Significación estadística
CAP	<b>Complicaciones globales</b>			p=0.481
	NO	264.46±56.79 (114-392)	262 (80)	
	SI	254.6±44.93 (184-370)	257.5 (64)	
	<b>Complicaciones menores vs. mayores</b>			p=0.376
	Menores	261.83±51.66 (114-392)	263 (76)	
	Mayores	253.4±71.5 (205-370)	211 (117)	
	<b>Insuficiencia hepática</b>			p=0.900
	NO	260.87±51.8 (114-392)	262 (75)	
SI	266.33±67.33 (184-370)	260.5 (116)		

CAP: Parámetro de atenuación controlada, expresado en dB/m.

		<b>Media ± desviación estándar (rango)</b>	<b>Mediana (rango intercuartílico)</b>	<b>Significación estadística</b>
<b>RH</b>	<b>Complicaciones globales</b>			p=0.580
	NO	8.87±12.19 (2.8-75)	6.1 (3)	
	SI	10.19±15.47 (3.4-75)	6.8 (3.6)	
	<b>Complicaciones menores vs. mayores</b>			p=0.785
	Ausentes/Menores	9.58±13.83 (2.8-75)	6.1 (2.9)	
	Mayores	6.52±3.03 (3.4-10.4)	6.8 (5.9)	
	<b>Insuficiencia hepática</b>			p=0.387
	NO	9.55±13.99 (2.8-75)	6.1 (3.2)	
SI	7.18±1.94 (5.3-10.4)	6.8 (3.5)		

RH: Rigidez hepática, expresada en kPa.

Si observamos una relación con significación estadística, entre los valores de CAP y la presencia de complicaciones hepáticas distintas a la insuficiencia hepática (p=0.05). Véase [Tabla 63](#).

<b>Complicación</b>	<b>Media ± desviación estándar (rango)</b>	<b>Mediana (rango intercuartílico)</b>
<b>SI</b>	237.63 ± 60.04 (184-370)	209.5 (60)
<b>NO</b>	264.8 ± 51.36 (114-392)	264 (67)

Rigidez hepática expresada en kPa.  
(p=0.050)

#### 4.9.4. Relación entre resultados de Fibroscan®, pérdidas sanguíneas y necesidad de transfusión intraoperatoria.

##### 4.9.4.1. Relación entre CAP, pérdidas sanguíneas y necesidad de transfusión intraoperatoria.

No se observó correlación significativa entre los valores de CAP y las pérdidas sanguíneas durante la intervención ( $p=0.503$ ) ni con la necesidad de transfusión intraoperatoria ( $p=0.576$ ).

##### 4.9.4.2. Relación entre rigidez hepática, pérdidas sanguíneas y necesidad de transfusión intraoperatoria.

No pudimos hallar relación con significación estadística entre los valores de rigidez hepática medidos preoperatoriamente mediante Fibroscan® y las pérdidas sanguíneas durante la intervención ( $p=0.608$ ). Si observamos una tendencia no significativa a un aumento de transfusiones en los pacientes con mayor rigidez hepática ( $p=0.111$ ). Véase [Tabla 64](#).

Tabla 64: Relación entre rigidez hepática y transfusión intraoperatoria		
Transfusión intraoperatoria	Media $\pm$ desviación estándar (rango)	Mediana (rango intercuartílico)
NO	8.14 $\pm$ 10.85 (2.8-75)	5.95 (3.1)
SI	17.24 $\pm$ 25.58 (4.8-75)	7 (6.1)

Rigidez hepática expresada en kPa.  
( $p=0.111$ )

#### 4.9.5. Relación entre resultados de Fibroscan® y daño histológico.

##### 4.9.5.1. Relación entre rigidez hepática y esteatosis / esteatohepatitis.

No se pudo establecer relación significativa alguna ni tendencia reseñable entre los valores de rigidez hepática obtenidos mediante Fibroscan® y la presencia de esteatosis o esteatohepatitis según el algoritmo FLIP ( $p=0.357$ ) ni con el grado concreto de esteatosis ( $p=0.946$ ). Véanse [Tablas 65 y 66](#).

Tabla 65: Rigidez hepática y algoritmo FLIP		
algoritmo FLIP	Media $\pm$ desviación estándar (rango)	Mediana (rango intercuartílico)
Normal	9.59 $\pm$ 14.26 (3.6-75)	6.2 (3.1)
Esteatosis	5.65 $\pm$ 1.42 (3.8-7.7)	5.3 (2.8)
Esteatohepatitis	10.27 $\pm$ 14.44 (2.8-75)	6.3 (5.1)

Rigidez hepática expresada en kPa.

( $p=0.357$ )

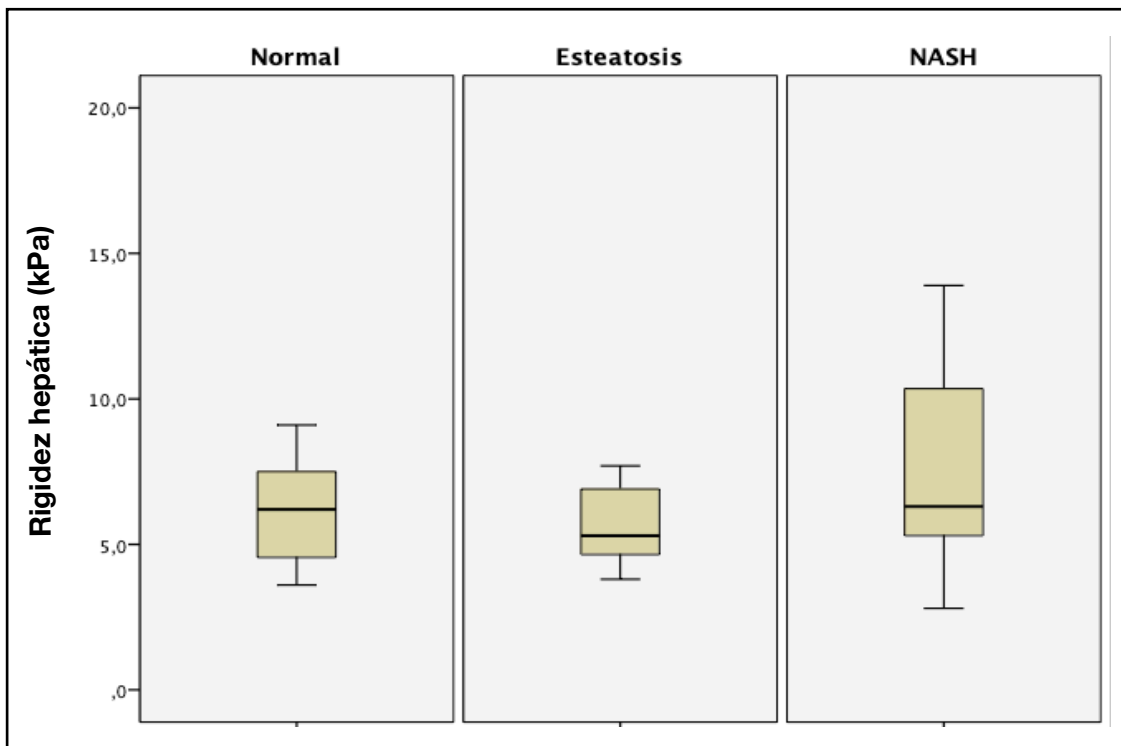
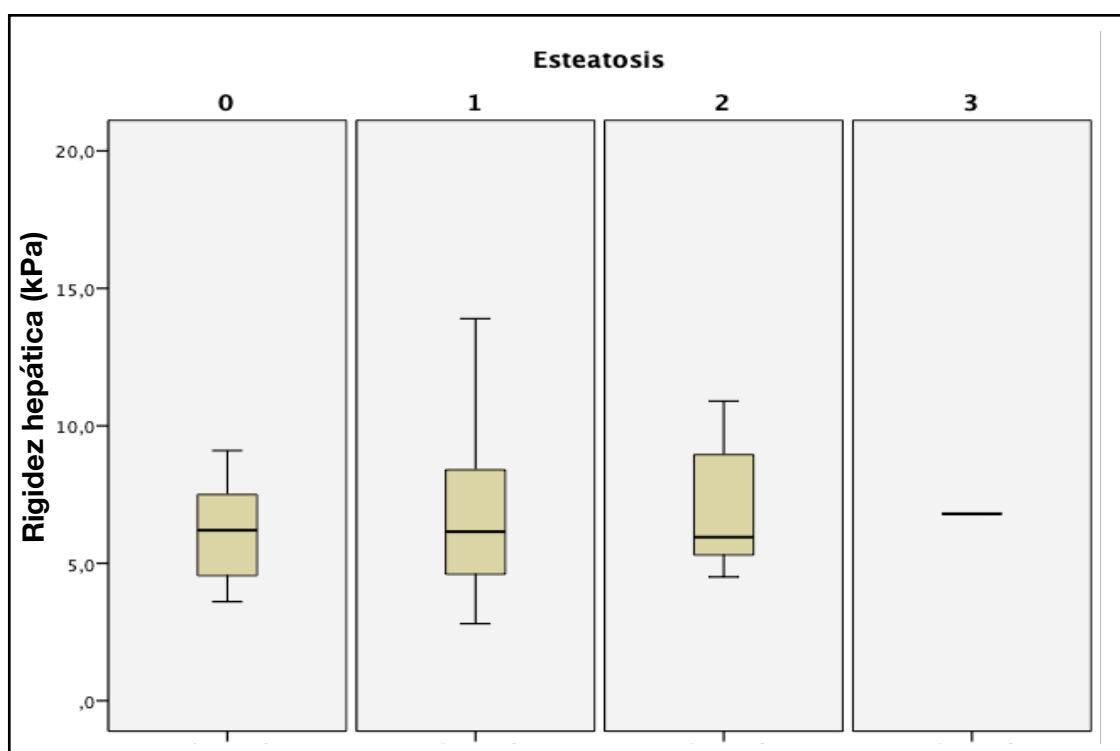


Tabla 66: Rigidez hepática y grado de esteatosis		
Grado de Esteatosis	Media ± desviación estándar (rango)	Mediana (rango intercuartílico)
0	9.59 ± 14.26 (3.6-75)	6.2 (3.1)
1	9.95 ± 14.85 (2.8-75)	6.15 (4.4)
2	6.97 ± 2.41 (4.5-10.9)	5.95 (4.3)

Rigidez hepática expresada en kPa.  
(p=0.946)



#### 4.9.5.2. Relación entre rigidez hepática y grado de lesión sinusoidal.

Aunque no alcanzó significación estadística, observamos una tendencia a obtener mayores valores de rigidez hepática a mayor grado de lesión sinusoidal en la biopsia hepática (véanse Tablas 67 y 68).

<b>Tabla 67: Rigidez hepática y grado de lesión sinusoidal estratificado</b>		
<b>Grado de dilatación sinusoidal</b>	<b>Media ± desviación estándar (rango)</b>	<b>Mediana (rango intercuartílico)</b>
<b>Ausente-leve</b>	8.36 ± 11.69 (2.8-75)	5.95 (2.8)
<b>Moderada-grave</b>	11.07 ± 15.92 (3.4-75)	7.05 (4.1)

Rigidez hepática expresada en kPa.  
(p=0.466)

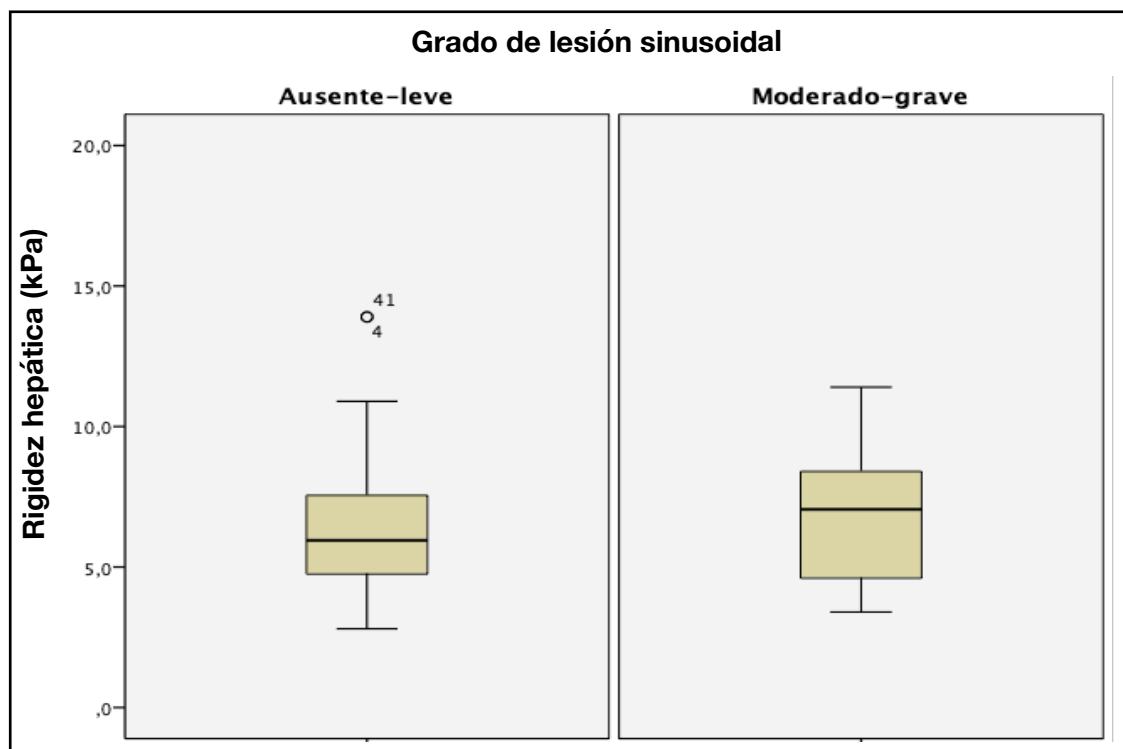
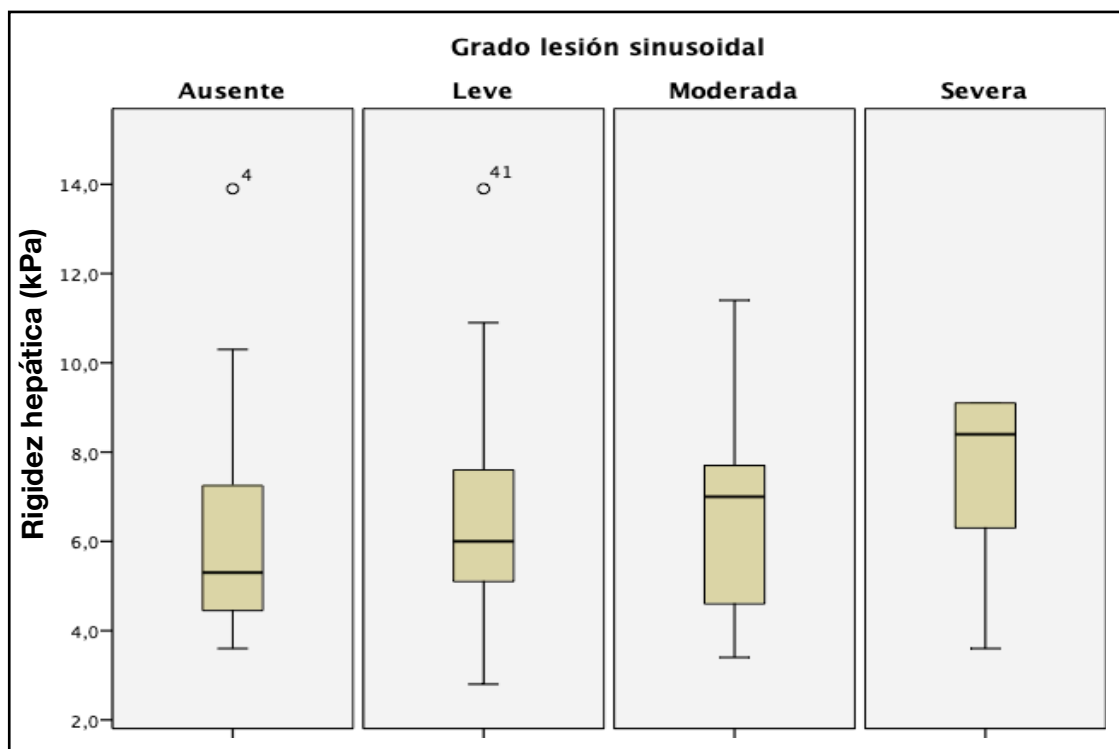




Tabla 68: Rigidez hepática y grado de lesión sinusoidal		
Grado de dilatación sinusoidal	Media $\pm$ desviación estándar (rango)	Mediana (rango intercuartílico)
Ausente	6.61 $\pm$ 3.08 (3.6-13.9)	5.3 (2.9)
Leve	9.13 $\pm$ 13.91 (2.8-75)	6 (2.7)
Moderada	8.3 $\pm$ 7.97 (3.4-38)	7 (3.6)
Severa	20.48 $\pm$ 30.55 (3.6-75)	8.4 (37.1)

Rigidez hepática expresada en kPa.  
( $p=0.680$ )

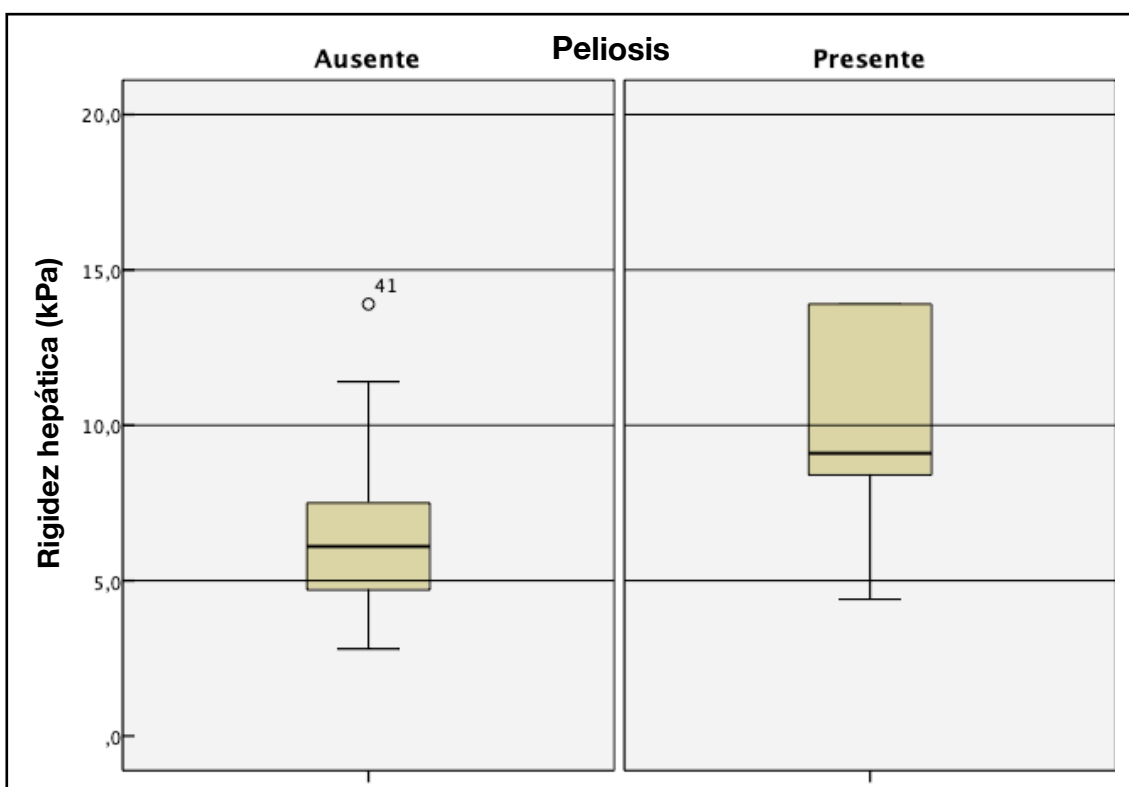


#### 4.9.5.3. Relación entre rigidez hepática y peliosis.

Hallamos una relación con significación estadística entre el grado de rigidez hepática y la presencia de peliosis ( $p=0.048$ ). Véase [Tabla 69](#).

Tabla 69: Rigidez hepática y peliosis		
Peliosis	Media $\pm$ desviación estándar (rango)	Mediana (rango intercuartílico)
Ausente	8.18 $\pm$ 10.54 (2.8-75)	6.1 (2.9)
Presente	22.16 $\pm$ 29.73 (4.4-75)	9.1 (38.1)

Rigidez hepática expresada en kPa.  
( $p=0.048$ )



#### 4.9.5.4. Relación entre rigidez hepática y transformación nodular.

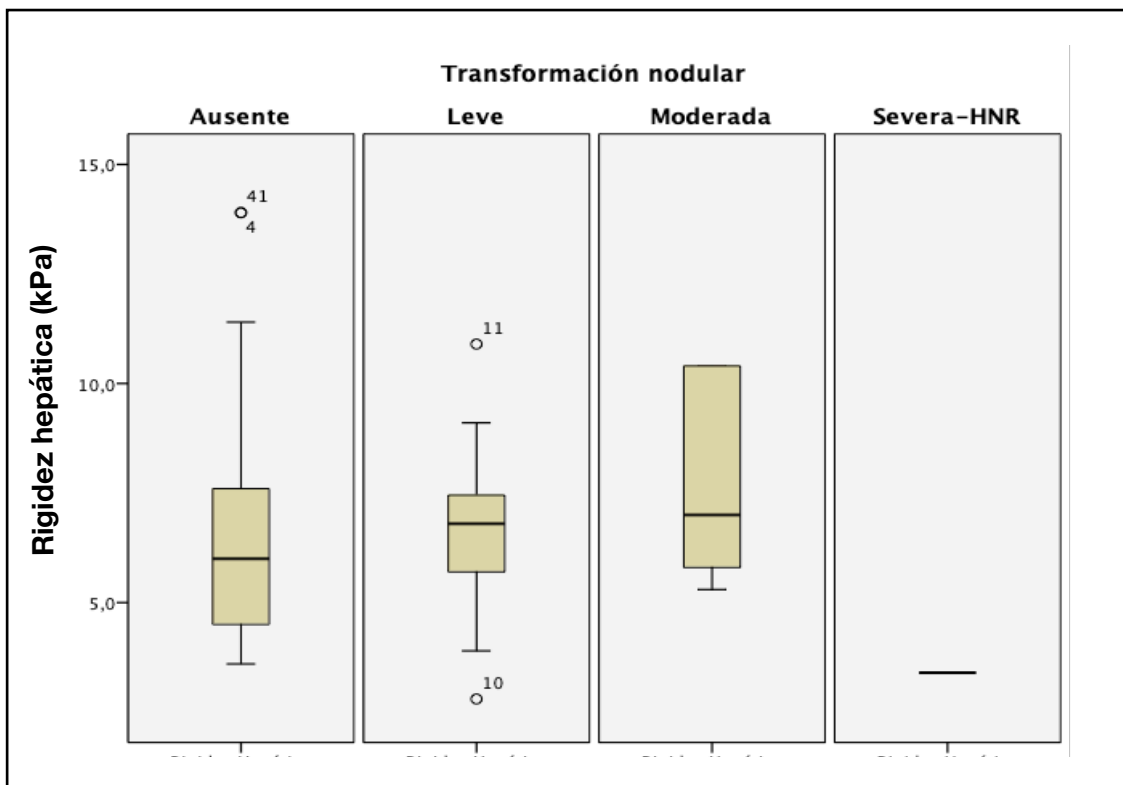
Observamos una tendencia, sin llegar a alcanzar significación estadística, entre rigidez hepática y la presencia de transformación nodular en la biopsia ( $p=0.154$ ). Véase [Tabla 70](#).

Tabla 70: Rigidez hepática y transformación nodular		
Transformación nodular	Media ± desviación estándar (rango)	Mediana (rango intercuartílico)
Ausente	8.29 ± 11.56 (3.6-75)	6 (3.2)
Leve	6.65 ± 2.24 (2.8-10.9)	6.8 (2.4)
Moderada	17.9 ± 23.81 (5.3-75)	7 (18.7)

Rigidez hepática expresada en kPa.

La Rigidez hepática es constante cuando la transformación nodular es severa. Se ha omitido.

(p=0.154)



#### 4.9.5.5. Relación entre rigidez hepática, fibrosis centrolobulillar y perisinusoidal.

No pudimos establecer relación significativa entre los valores de rigidez hepática y fibrosis centrolobulillar (p=0.413), ni entre rigidez y fibrosis perisinusoidal (p=0.397).

Véanse [Tablas 71 y 72](#).

Tabla 71: Rigidez hepática y fibrosis centrolobulillar		
Fibrosis centrolobulillar	Media $\pm$ desviación estándar (rango)	Mediana (rango intercuartílico)
Ausente	6.14 $\pm$ 1.55 (4.4-8.6)	6.3 (2.9)
Leve	8.51 $\pm$ 11.88 (2.8-75)	6.1 (3.2)
Moderada	16.67 $\pm$ 22.82 (3.6-75)	7.35 (12)

Rigidez hepática expresada en kPa.  
**( $p=0.413$ )**

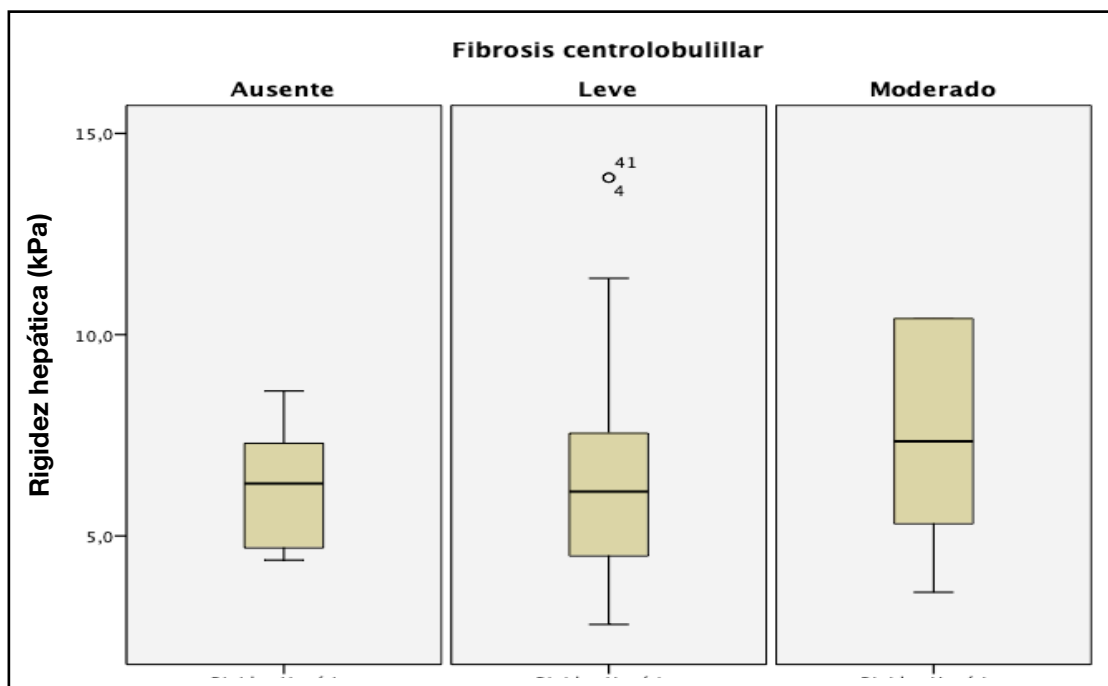
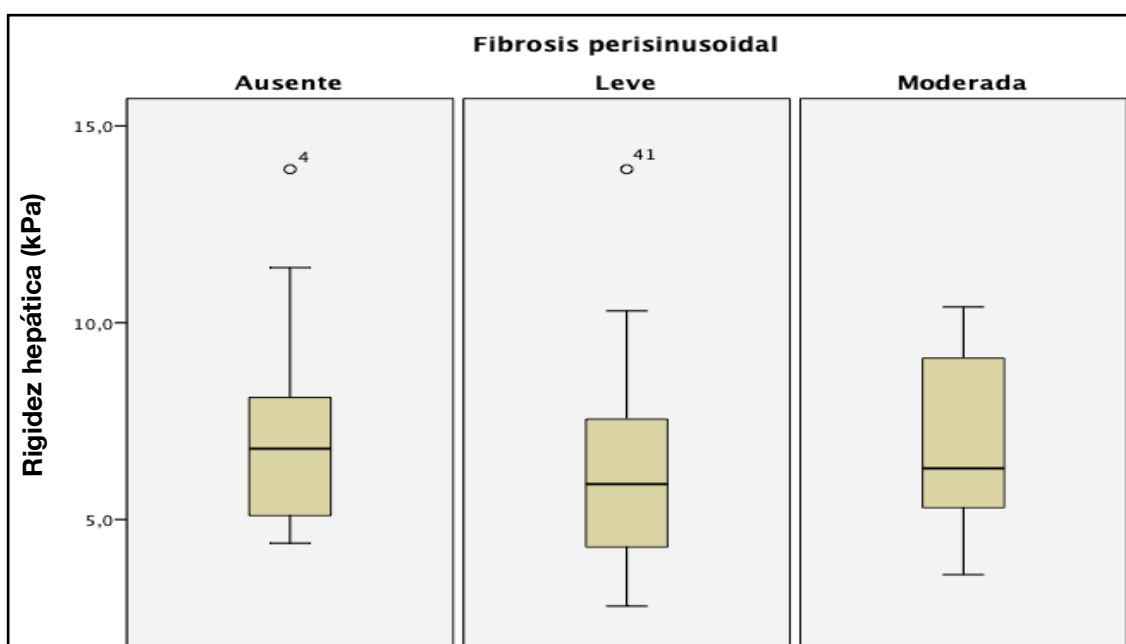


Tabla 72: Rigidez hepática y fibrosis perisinusoidal		
Fibrosis perisinusoidal	Media $\pm$ desviación estándar (rango)	Mediana (rango intercuartílico)
Ausente	10.10 $\pm$ 14.69 (4.4-75)	6.8 (3.2)
Leve	20.61 $\pm$ 13.66 (2.8-75)	5.9 (3.4)
Moderada	6.94 $\pm$ 2.77 (3.6-10.4)	6.3 (5.3)

Rigidez hepática expresada en kPa.  
( $p=0.397$ )



#### 4.9.5.6. Relación entre el parámetro de atenuación controlada, esteatosis y esteatohepatitis.

Sin llegar a alcanzar significación estadística, los valores de CAP muestran tendencia a su correlación con la presencia de esteatosis ( $p=0.141$ )(Tabla 73), no así con el grado de la misma ( $p=0.185$ ) ni con el algoritmo FLIP ( $p=0.226$ ) (Tabla 74).

Tabla 73: CAP y presencia de esteatosis		
Esteatosis	Media $\pm$ desviación estándar (rango)	Mediana (rango intercuartílico)
NO	252.11 $\pm$ 49.37 (170-392)	246 (70)
SI	269.26 $\pm$ 55.4 (114-378)	271 (60)

CAP: Parámetro de atenuación controlada, expresada en dB/m.  
( $p=0.141$ ).

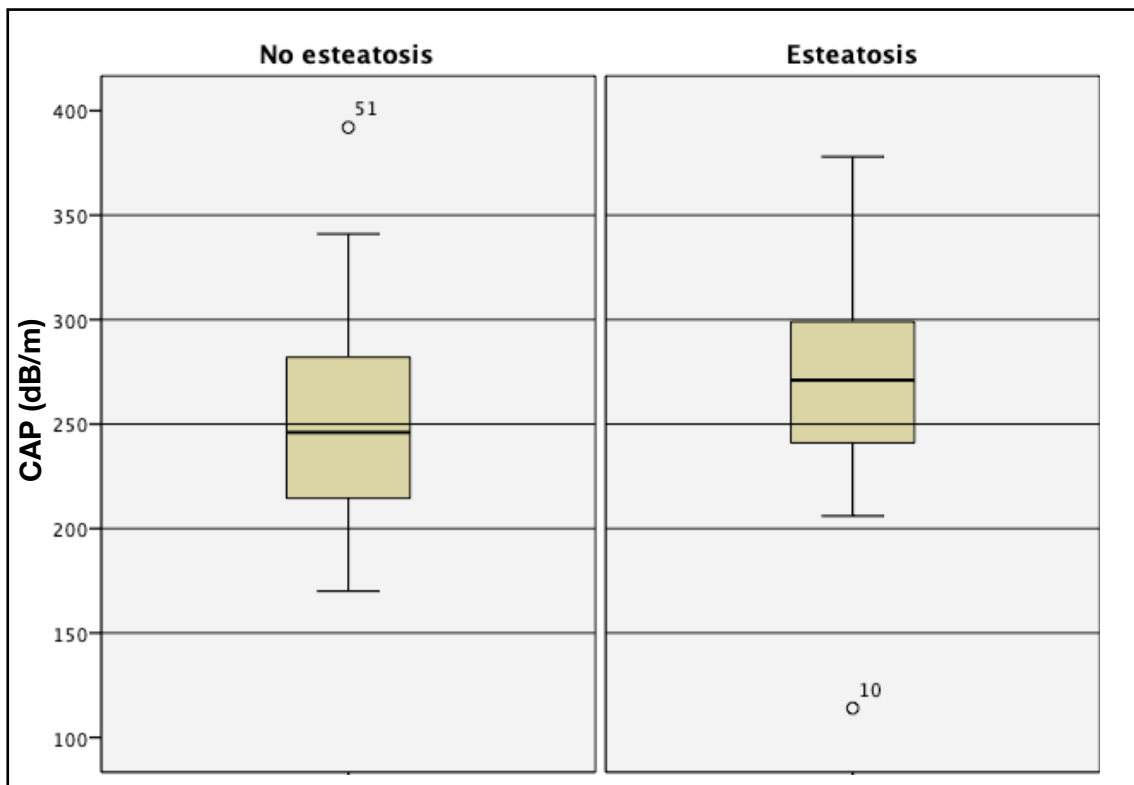
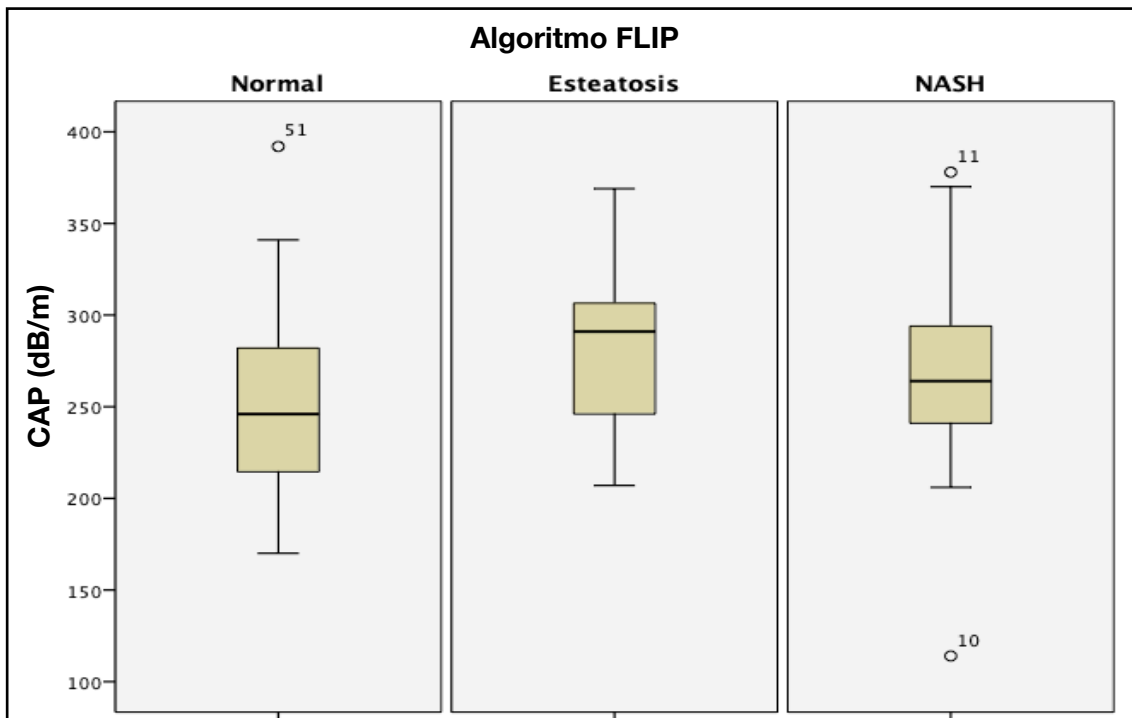


Tabla 74: CAP y algoritmo FLIP		
Algoritmo FLIP	Media $\pm$ desviación estándar (rango)	Mediana (rango intercuartílico)
Normal	252.11 $\pm$ 49.37 (170-392)	246 (70)
Esteatosis	282.88 $\pm$ 52.58 (207-369)	291 (80)
Esteatohepatitis	264.52 $\pm$ 56.69 (114-378)	264 (60)

CAP: Parámetro de atenuación controlada, expresada en dB/m.  
( $p=0.226$ )

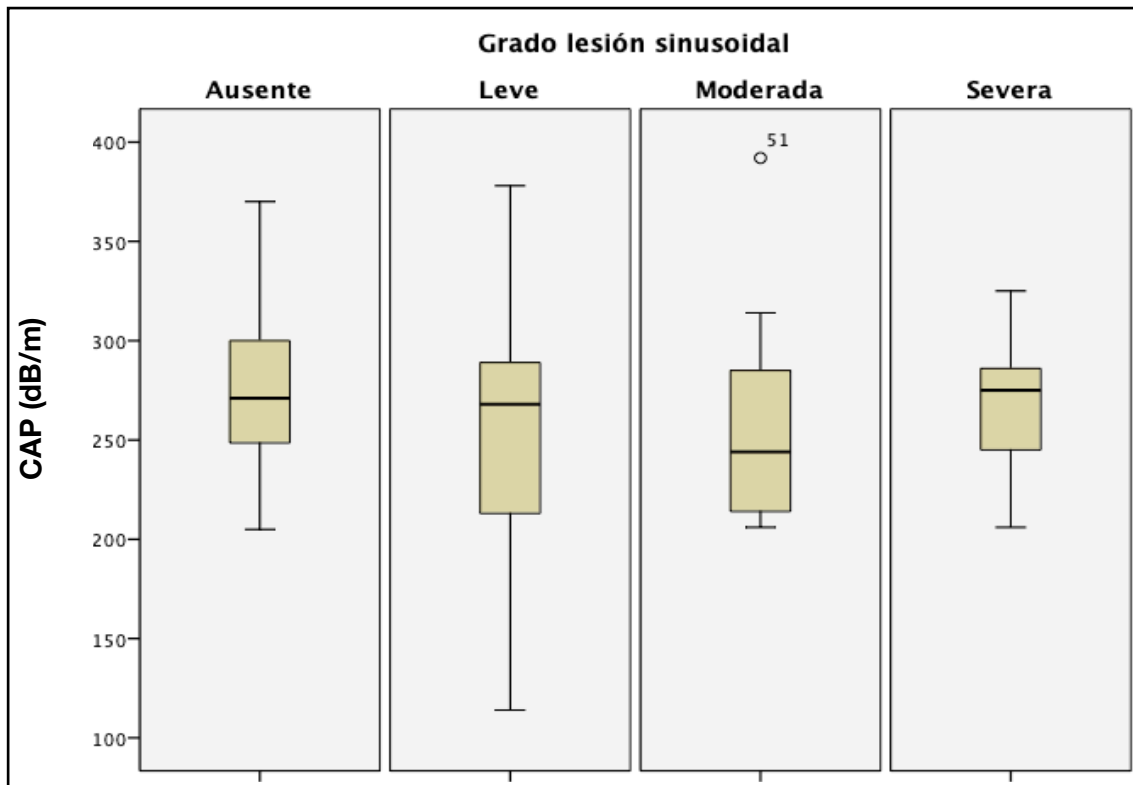


#### 4.9.5.7. Relación entre el parámetro de atenuación controlada y el grado de lesión sinusoidal.

No observamos correlación significativa entre los valores de CAP y el grado de lesión sinusoidal en la biopsia ( $p=0.730$ ). Véase [Tabla 75](#).

Tabla 75: CAP y grado de lesión sinusoidal		
Grado de lesión sinusoidal	Media $\pm$ desviación estándar (rango)	Mediana (rango intercuartílico)
Ausente-Leve	262.11 $\pm$ 56.95 (114-378)	269 (81)
Moderado-Grave	260.18 $\pm$ 48.02 (206-392)	252.5 (78)

CAP: Parámetro de atenuación controlada, expresada en dB/m.  
( $p=0.730$ )



#### 4.9.5.8. Relación entre el parámetro de atenuación controlada, peliosis y grado de transformación nodular.

No hallamos relación con significación estadística entre valores de CAP y la presencia de peliosis ( $p=0.967$ ) ni entre CAP y el grado de transformación nodular ( $p=0.232$ ). Véanse [Tablas 76 y 77](#).



Tabla 76: CAP y peliosis		
Peliosis	Media $\pm$ desviación estándar (rango)	Mediana (rango intercuartílico)
Ausente	261.28 $\pm$ 54.40 (114-392)	262 (83)
Presente	262.40 $\pm$ 44.95 (206-325)	271 (80)

CAP: Parámetro de atenuación controlada, expresada en dB/m.  

( $p=0.967$ )

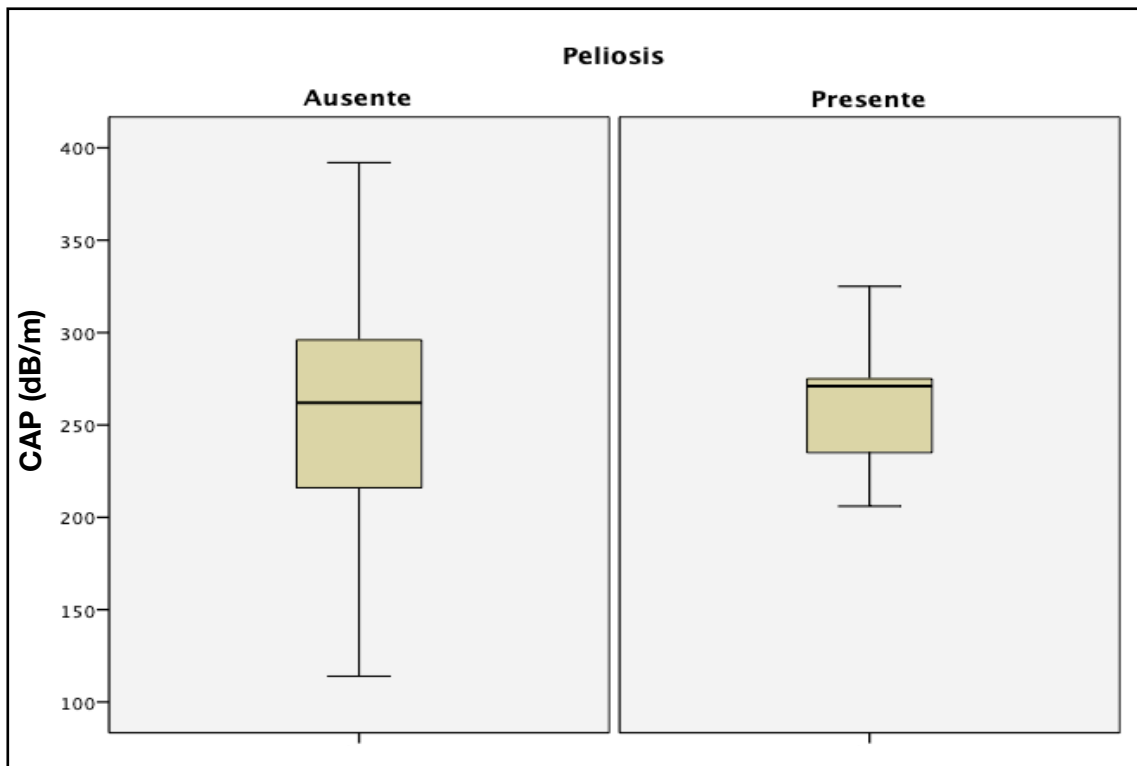
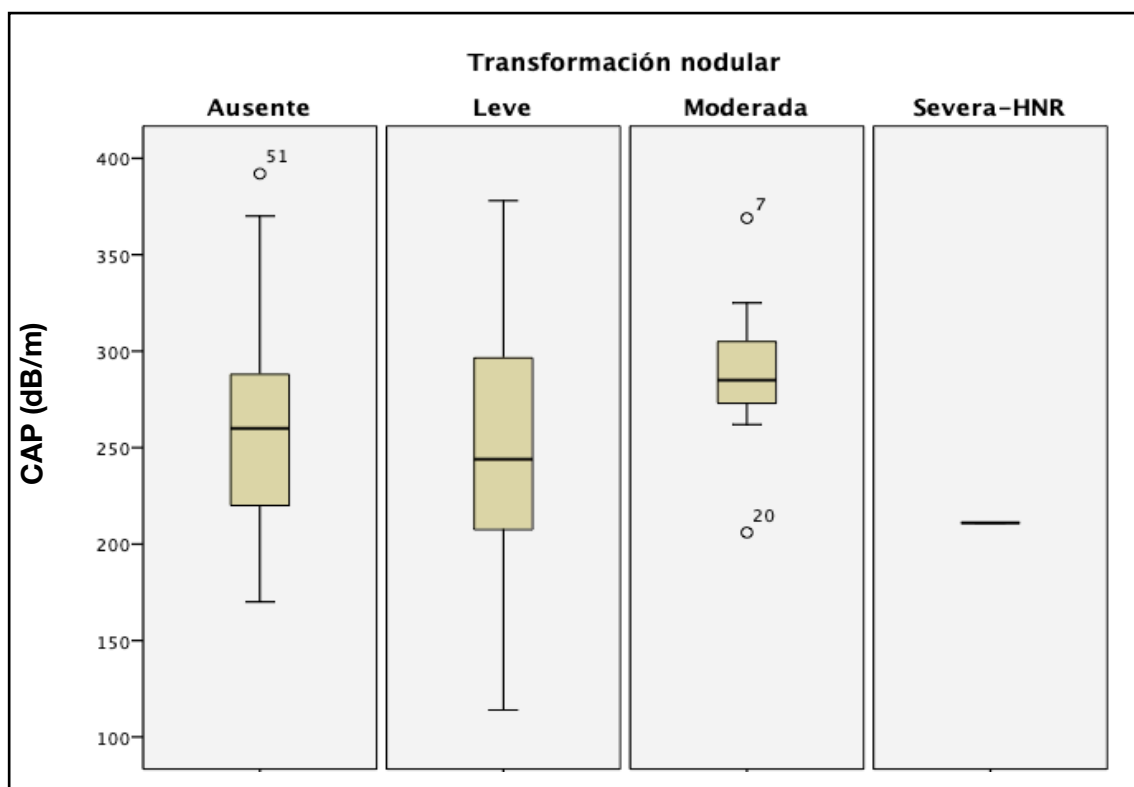


Tabla 77: CAP y transformación nodular		
Transformación nodular	Media ± desviación estándar (rango)	Mediana (rango intercuartílico)
Ausente	259.59 ± 48.08 (170-392)	260 (71)
Leve	249.55 ± 71.88 (114-378)	244 (101)
Moderada	288.78 ± 44.91 (206-369)	285 (48)

CAP: Parámetro de atenuación controlada, expresada en dB/m.  
 CAP constante en transformación nodular severa. Se ha omitido.  
**(p=0.232)**



#### 4.9.5.9. Relación entre el parámetro de atenuación controlada, fibrosis centrolobulillar y fibrosis perisinusoidal.

No encontramos correlación significativa entre los valores de CAP y el grado de fibrosis centrolobulillar (p=0.482) ni entre CAP y fibrosis perisinusoidal (p=0.368). Véanse [Tablas 78 y 79](#).

Tabla 78: CAP y fibrosis centrolobulillar		
Fibrosis centrolobulillar	Media $\pm$ desviación estándar (rango)	Mediana (rango intercuartílico)
Ausente	272.31 $\pm$ 49.05 (199-370)	270 (67)
Leve	253.74 $\pm$ 55.41 (114-392)	251 (76)
Moderada	273.90 $\pm$ 51.17 (206-369)	280 (72)

CAP: Parámetro de atenuación controlada, expresada en dB/m.  
**(p=0.482)**

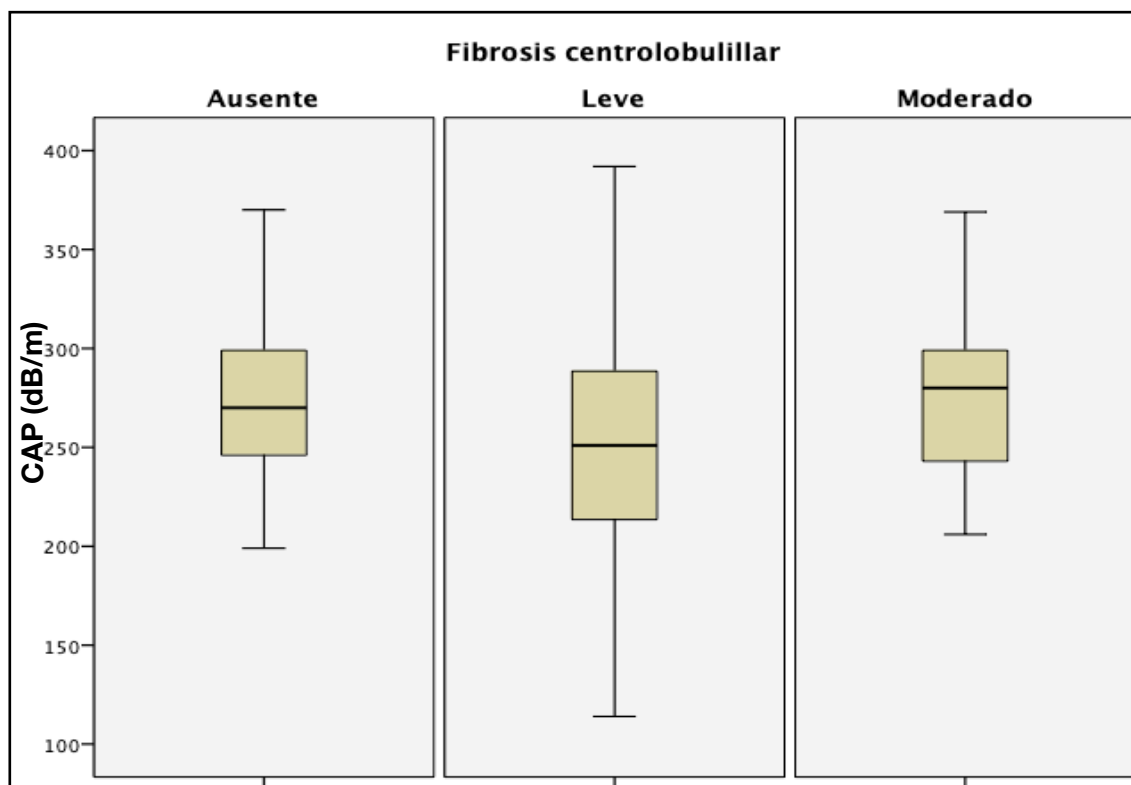
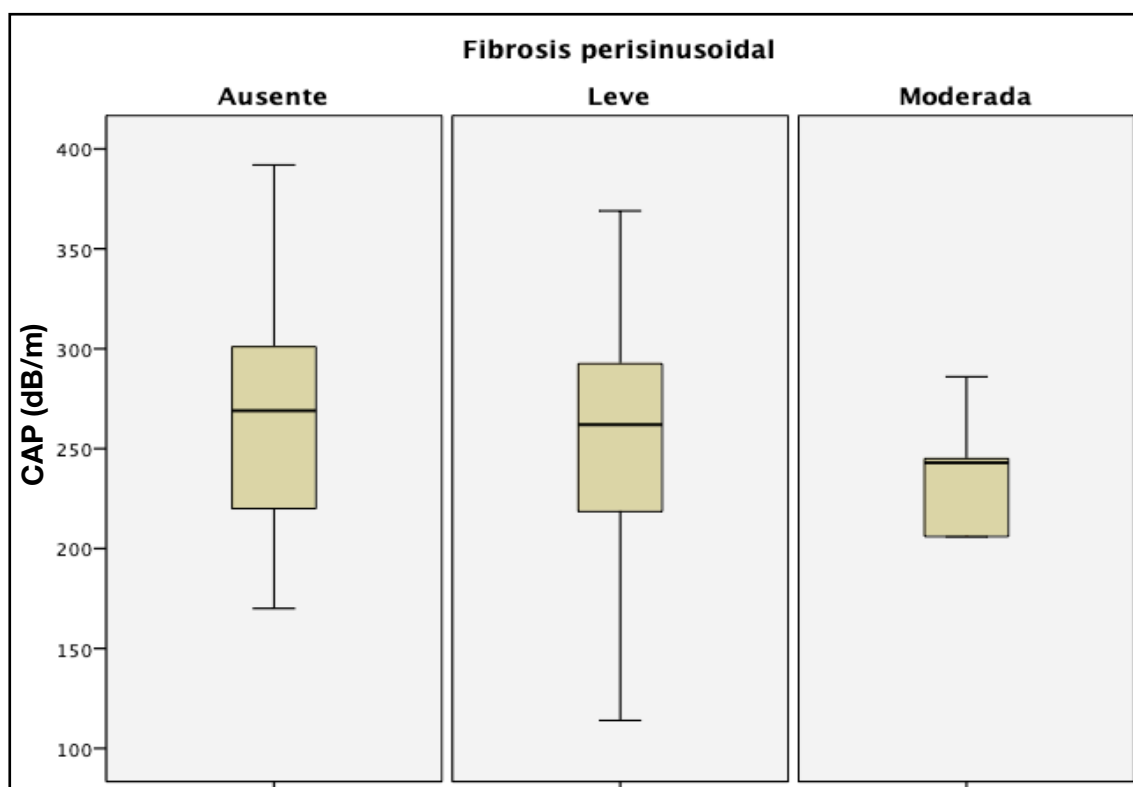


Tabla 79: CAP y fibrosis perisinusoidal		
Fibrosis perisinusoidal	Media $\pm$ desviación estándar (rango)	Mediana (rango intercuartílico)
Ausente	270.41 $\pm$ 61.58 (170-392)	269 (86)
Leve	258.87 $\pm$ 49.33 (114-369)	262 (80)
Moderada	237.20 $\pm$ 33.25 (206-286)	243 (60)

CAP: Parámetro de atenuación controlada, expresada en dB/m.  

$p=0.368$





---

# 5. Discusión

---



El tratamiento de las metástasis hepáticas de cáncer colorrectal ha vivido en los últimos 20 años una revolución sin precedentes, que ha llevado a alcanzar cifras de supervivencia global a los 5 años de hasta el 38%.<sup>(340)</sup> Dos han sido los pilares fundamentales que han sustentado esta mejora tan llamativa: el incremento progresivo de la proporción de pacientes resecados y el desarrollo de esquemas quimioterápicos cada vez más efectivos.<sup>(9)</sup>

Por un lado, la expansión de los criterios de resecabilidad hepática, los avances de la técnica quirúrgica y la valoración de cada caso por un comité multidisciplinario con el concurso de cirujanos hepatobiliares, ha aumentado de forma considerable el número de paciente propuestos para hepatectomía.<sup>(19)</sup> Por el otro, los modernos esquemas de quimioterapia no sólo han influido en aumentar la supervivencia de los pacientes resecados, sino que permiten el rescate para cirugía de una parte de aquellos pacientes que son considerados irresecables en el momento del diagnóstico.<sup>(210)</sup>

Pero toda estrategia tiene su talón de Aquiles, y esta no iba a ser distinta, dado que el aumento de resecabilidad y supervivencia global se obtiene a expensas de un aumento de la morbilidad postoperatoria: para resecar más pacientes realizamos resecciones hepáticas cada vez más agresivas sobre hígados cada vez más dañados por un mayor número de ciclos de quimioterapia preoperatoria.

El daño hepático postquimioterapia traduce el efecto deletéreo de los fármacos citotóxicos sobre el parénquima hepático no tumoral. Existen tres patrones principales de daño hepático postquimioterapia en el contexto del tratamiento de las metástasis hepáticas de cáncer colorrectal: esteatosis, esteatohepatitis y síndrome de obstrucción sinusoidal.<sup>(341)</sup> Estos patrones de daño trascienden a la mera alteración histológica al condicionar un aumento en la morbilidad tras resección hepática. Cada patrón de daño hepático se asocia de forma concreta con un tipo de complicación postoperatoria: la esteatosis favorece la insuficiencia hepática postoperatoria (IHP) y las complicaciones infecciosas; la esteatohepatitis por su parte se asocia a un aumento global de morbilidad; y el síndrome de obstrucción sinusoidal se asocia a IHP, aumento del sangrado intraoperatorio y de los requerimientos transfusiones durante la intervención.<sup>(176, 247, 257, 342)</sup>

Con los criterios actuales, la resección de la enfermedad metastásica hepática viene limitada por dos principios: la posibilidad de realizar una resección sin dejar tumor residual (R0) tanto de la enfermedad hepática como extrahepática, si ésta existiese, y mantener un remanente hepático suficiente.<sup>(343)</sup> En este contexto de resecciones cada vez más complejas y con remanentes ajustados, la calidad funcional del hígado restante influye de manera significativa en la posibilidad de desarrollo de insuficiencia hepática, dado que volumen no es necesariamente sinónimo de función.<sup>(344)</sup>



La identificación preoperatoria de pacientes con daño hepático moderado o severo, puede ayudarnos durante la planificación quirúrgica a seleccionar aquellos casos más proclives a desarrollar complicaciones y buscar modos de optimizar el riesgo quirúrgico, como pueden ser periodos más largos entre la interrupción de la quimioterapia y la intervención o alguna de las técnicas disponibles para incrementar el remanente futuro. (31)

El diagnóstico del daño hepático tras quimioterapia debe de seguir de forma ideal dos premisas: debe de realizarse previo a la intervención, para poder identificar a los pacientes en riesgo y poder actuar en consecuencia, y debe de ser no invasivo. La prueba Gold Standard a día de hoy para el diagnóstico de este tipo de daño tisular es la biopsia hepática, pero adolece de dos problemas: la baja, pero presente, incidencia de morbilidad tras el procedimiento;(23) y el decalaje entre el procedimiento y el diagnóstico histológico, que lógicamente demora la planificación terapéutica.

El Fibroscan® (Echosens, París) conjuga en un mismo dispositivo dos técnicas no invasivas para el estudio del hígado, la elastometría transitoria y el parámetro de atenuación controlada (CAP). La elastometría transitoria permite la medición de la rigidez hepática y ha demostrado su validez como alternativa a la biopsia hepática para el diagnóstico de fibrosis hepática en la hepatopatía crónica viral,(305-307) siendo aceptada por las principales guías de práctica clínica para el diagnóstico y seguimiento de la fibrosis en este contexto.(309, 314) Por su parte, el CAP permite la determinación de esteatosis y esteatohepatitis hepática durante la misma prueba, sin verse influenciada por la presencia de fibrosis ni cirrosis hepática. Esta prueba ha sido extensamente validada para el estudio de esteatosis y esteatohepatitis en la enfermedad hepática grasa no alcohólica.(330, 332, 335, 345, 346)

El CAP es una técnica en alza para el diagnóstico de esteatosis y esteatohepatitis, mientras que la elastometría transitoria tiene si cabe más valor para el diagnóstico de la fibrosis hepática, una de las principales alteraciones histológicas presentes en el síndrome de obstrucción sinusoidal.

Aunque nos parece que el uso del Fibroscan® puede ser muy útil para determinar la calidad del hígado no tumoral durante el estudio previo a la resección hepática, su uso no está generalizado en la práctica diaria. En el caso del hepatocarcinoma, diversos estudios han puesto en valor la correlación entre rigidez hepática medida con elastometría transitoria, complicaciones mayores e insuficiencia hepática grave.(316-319, 347) Por su parte, las publicaciones relacionadas con su uso como parte de la selección de pacientes para la cirugía de las metástasis hepáticas pueden contarse con los dedos de una mano: 2 estudios que relacionan Fibroscan y aparición de complicaciones,(320, 321) y un estudio preliminar de 5 pacientes sobre los cambios en FS al iniciar tratamiento con Oxaliplatino. (27)

Nuestro estudio ha pretendido aclarar el papel del Fibroscan® como método no invasivo durante el estudio preoperatorio de la cirugía de metástasis hepáticas de cáncer colorrectal, valorando los posibles cambios en rigidez hepática y CAP según el número de ciclos y el tipo de quimioterapia preoperatoria, así como su posible valor para predecir la aparición de complicaciones postoperatorias.

## 5.1. Relación entre quimioterapia preoperatoria y daño hepático.

Gran parte de los pacientes que se intervienen de resección hepática por mhCCR van a recibir quimioterapia preoperatoria, bien como parte del tratamiento adyuvante del tumor primario, como terapia de conversión en aquellos casos irresecables de inicio o como tratamiento neoadyuvante en pacientes con metástasis sincrónicas o metacrónicas con factores de riesgo de recidiva.(13, 31)

La intensidad y patrón dominante de daño hepático va a venir condicionado por dos factores principales: el número total de ciclos recibido y el tipo de fármaco utilizado. A mayor número de ciclos mayor es el daño histológico, si bien no hay un consenso en la literatura respecto al límite máximo por encima del cual el perjuicio es superior al beneficio terapéutico.(15, 211) Por su parte, el tipo de fármaco usado va a propiciar un tipo específico de daño hepático. Así, la esteatohepatitis se asocia a los esquemas basados en Irinotecán, el síndrome de obstrucción sinusoidal con los basados en Oxaliplatino, mientras que la esteatosis hepática se asocia al tratamiento con 5-Fluoracilo e Irinotecan entre otros fármacos.(233)

### 5.1.1. Esteatosis.

El examen histológico de las biopsias hepáticas de nuestra serie mostró esteatosis en 8 pacientes (13.6%) según el algoritmo FLIP.(280) Sin embargo, al estudiar las muestras según el NAFLD activity score,(278) observamos la presencia de esteatosis en el 52.5% de los casos (sumando los grados leve, moderado y grave). Este 13.6% de casos de esteatosis según el algoritmo FLIP se correspondían exactamente con el grupo de pacientes con esteatosis de grado moderado según el NAFLD activity score. La presencia de esteatosis en nuestra serie (52.5%) prácticamente duplica la prevalencia global estimada de

enfermedad hepática grasa no alcohólica en Europa (26.9%).(348) Es también una incidencia claramente superior a la estimada en pacientes sometidos a resección hepática por metástasis hepáticas (hasta el 40%).(240) De hecho, casi alcanza el 57% de EHGNA en la población obesa en nuestro continente(348) aunque en nuestra serie el índice de masa corporal medio fue  $26.93 \pm 3.97$  DS (rango 20.4-39.3)  $\text{kg}/\text{m}^2$ , claramente por debajo del rango de obesidad establecido en  $30 \text{ kg}/\text{m}^2$ .

Si bien no pudo establecerse una relación significativa entre el número de ciclos de QT preoperatoria y la presencia de esteatosis según el algoritmo FLIP, si pudo valorarse cierta tendencia a su correlación. Observamos una relación con significación estadística entre el número de ciclos de QT y el grado de esteatosis en el grupo de pacientes que había recibido  $\geq 10$  ciclos de QT preoperatoria ( $p=0.041$ ), siendo más evidente en los casos de esteatosis moderada (grado 2).

Respecto a la relación entre esteatosis y la base del tratamiento quimioterápico, no pudimos establecer correlación significativa entre el tipo de fármaco usado y el diagnóstico de esteatosis mediante algoritmo FLIP. Si obtuvimos una relación significativa entre grados de esteatosis 2-3 según el NAFLD activity score y el uso de la combinación oxaliplatino-irinotecan y de oxaliplatino sólo ( $p=0.043$ ). Conocida la asociación entre esteatosis postquimioterapia fundamentalmente con Irinotecan y 5FU entre otros fármacos,(176) llama la atención que no podamos establecer en nuestra serie relación entre esteatosis e Irinotecan. De hecho, tanto Irinotecan como Oxaliplatino se administran en combinación con 5FU, una de las drogas responsables de la esteatosis, factor que podríamos entender que justifica la relación en nuestra serie entre Oxaliplatino y esteatosis. Es cierto por otro lado, que la mayoría de los pacientes de nuestra serie recibieron tratamiento basado en Oxaliplatino (67.8%), mientras que en sólo un 16.9% (10 de 59 pacientes) la base del esquema fue Irinotecan. El uso de terapias biológicas (Bevacizumab, Cetuximab y/o Panitimumab) como parte del esquema quimioterápico no influyó de forma significativa en la incidencia de esteatosis.

Podemos así destacar tres características interesantes de nuestra muestra: una incidencia de esteatosis superior a la media, la asociación de esteatosis con el tratamiento combinado oxaliplatino-irinotecan y con oxaliplatino sólo, sin asociación evidente con Irinotecan, y la correlación entre el grado de esteatosis y el número de ciclos, particularmente por encima de 10 ciclos de QT preoperatoria.

## 5.1.2. Esteatohepatitis.

La incidencia de esteatohepatitis en nuestra serie fue del 38.9%, cifra muy superior al 12.1%-24.6% publicado en pacientes sometidos a quimioterapia previa a resección hepática.(253)

Dos son los principales factores de riesgo para desarrollar EHNA: el tratamiento con Irinotecan y la obesidad, que pueden potenciarse mutuamente. La relación entre Irinotecan y esteatohepatitis está establecida claramente en la literatura,(29, 253, 349) tanto es así que la incidencia de este patrón de daño hepático es del 4.4% en pacientes no tratados con esta droga y del 20.2% en aquellos que la han recibido.(246) La obesidad es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de EHNA, observándose en un 18% de los obesos y en el 50% de los obesos mórbidos.(246) Ryan et al. identificaron un IMC de  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> como única variable de riesgo de esteatohepatitis en el análisis multivariante. (350)

En nuestra serie, no hallamos correlación significativa entre tratamiento con Irinotecan y la aparición de esteatohepatitis, si bien pudimos observar cierta tendencia en relación al tratamiento basado en la combinación Oxaliplatino-Irinotecan (p=0.173), a diferencia del estudio de Morine et al.(351) Bien es cierto que al igual que hemos comentado en el caso de la relación Irinotecan con esteatosis, el tratamiento basado en esta droga sólo representa el 16.9% de nuestra serie. Tampoco encontramos relación entre la presencia de EHNA y el número de ciclos de QT preoperatoria (p=0.657). En aquellos pacientes que no recibieron terapias biológicas como parte de su tratamiento, se valoró una tendencia sin significación estadística, a una mayor incidencia de esteatohepatitis (p=0.333).

La obesidad como factor predisponente a la EHNA, y más particularmente un IMC $\geq 30$ kg/m<sup>2</sup>, tampoco puede considerarse como factor causal en nuestra serie al tener una media de IMC por debajo de esta cifra.

Dada la ausencia de obesidad y el uso secundario del Irinotecan en nuestra serie como factores de riesgo conocido, cabe plantearse si nuestra mayor prevalencia de esteatosis puede justificar, al menos en parte, esta mayor incidencia de esteatohepatitis en el contexto de la una evolución del daño histológico entre esteatosis y esteatohepatitis. (352)

### 5.1.3. Síndrome de obstrucción sinusoidal.

El tratamiento con Oxaliplatino se asocia al síndrome de obstrucción sinusoidal (SOS), consistente en la pérdida de integridad de la pared del senoide y su posterior obstrucción congestiva. Pueden acompañarse de fibrosis perisinusoidal, fibrosis centrolobulillar, peliosis y transformación nodular, que en conjunto determinarán la severidad del cuadro.(276)

Detectamos lesión sinusoidal de grado moderado-grave en el 37.3% de nuestros pacientes.  Pudimos establecer una relación significativa entre el número de ciclos de QT preoperatoria y el grado de lesión sinusoidal estratificado en ausente-leve o moderado-grave (p=0.028). De esta manera, no hubo casos de lesión sinusoidal moderada-grave en pacientes que recibieron  $\leq 3$  ciclos de QT, mientras que se detectó en un 51.7% de los casos tratados con  $\geq 7$  ciclos preoperatorios (p=0.045).  La incidencia global de lesión sinusoidal moderada-grave en nuestra muestra (37.3%) fue menor que la publicada en distintos estudios, oscilando entre el 47.2 y el 59%, a pesar de haber recibido un número de ciclos preoperatorio comparable.(28, 264, 353)

Aunque a diferencia de otros estudios, no pudimos establecer una relación directa significativa entre lesión sinusoidal y el oxaliplatino como base del tratamiento quimioterápico,(230, 255, 266, 267) si pudo establecerse de forma indirecta al observarse una relación significativa entre el número de ciclos de Oxaliplatino preoperatorio y el grado de lesión sinusoidal estratificado (p=0.008). Por último, no pudimos observar en nuestros pacientes el efecto protector frente a la lesión sinusoidal que algunos estudios atribuyen al tratamiento con Bevacizumab.(18, 28, 354)

En cuanto al resto de lesiones típicas del síndrome de obstrucción sinusoidal, podemos destacar la ausencia de relación entre la base del tratamiento quimioterápico y el desarrollo de peliosis, fibrosis centrolobulillar o perisinusoidal ni transformación nodular. Si pudimos observar cierto efecto protector del tratamiento con terapias biológicas para el desarrollo de peliosis, dado que esta alteración histológica se presentó en el 14.7% de los pacientes no tratados con biológicos y en ninguno de los que si recibieron este tratamiento (p=0.049).  Se halló una relación directa entre número de ciclos de quimioterapia preoperatoria y el grado de fibrosis centrolobulillar (p=0.037), fibrosis perisinusoidal (p=0.048) y transformación nodular (p=0.001). En el caso de la transformación nodular, se apreció una incidencia del 0% en pacientes que recibieron  $\leq 3$  ciclos frente a una incidencia del 51.7% en aquellos pacientes que recibieron  $\geq 7$  ciclos, cifras idénticas a las observadas para la incidencia de lesión sinusoidal moderada-grave en estos mismos cortes de ciclos preoperatorios.

## 5.2. Relación entre daño hepático tras quimioterapia y morbilidad postoperatoria.

La relación en nuestra serie entre daño hepático y morbilidad se expone en la **Figura 49**. La incidencia global de complicaciones postoperatorias en nuestra serie fue del 33,9%, dentro del rango de referencia recientemente propuesto en la literatura (16-72%).(355) De éstas, un 8.5% fueron complicaciones mayores (Dindo-Clavien  $\geq$  grado III),(337) incluyendo una mortalidad del 3.4% (2 de 59 pacientes) similar a la publicada por un centro de alto volumen(356) (3.2%) y menor que el 5.5% del registro alemán de cirugía hepática.(357)

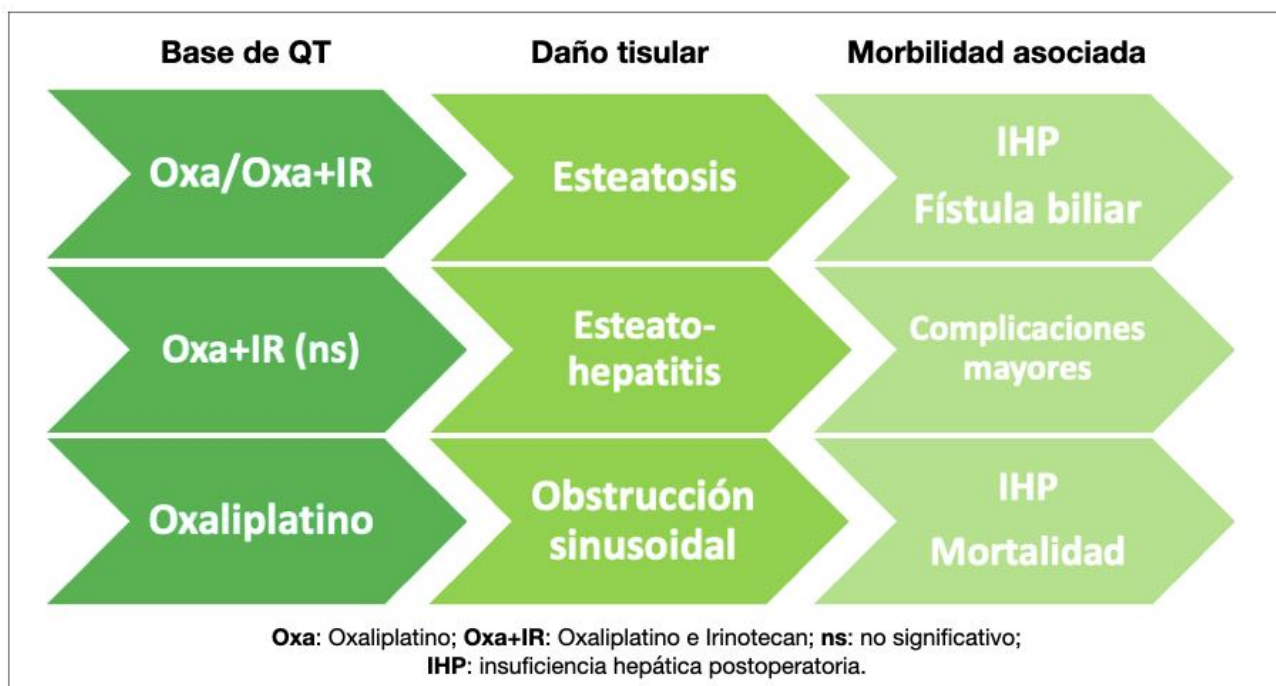
La presencia de complicaciones mayores se asoció en nuestra serie de forma significativa a la presencia de esteatohepatitis ( $p=0.049$ ), en consonancia con los resultados de otros grupos.(257-259)

La incidencia de insuficiencia hepática postoperatoria fue del 10.2%, dentro del rango publicado por otros grupos.(21, 102) Llama la atención la presencia de una mayoría de casos de insuficiencia hepática de grado A (50%), seguidos de un 33.33% grado B y 16.66% grado C, resultados sensiblemente mejores a los publicados por la universidad de Heidelberg y usados para validar la definición de la insuficiencia hepática postoperatoria según la ISGSL.(20) La IHP se asoció en nuestra serie de forma significativa a los siguientes factores: esteatosis ( $p=0.042$ ), fibrosis centrolobulillar ( $p=0.026$ ) y transformación nodular ( $p=0.033$ ), y mostró una tendencia no significativa a su aparición con un número de ciclos preoperatorios  $\geq 10$  respecto a  $<10$  (21.4 vs. 6.7%;  $p=0.110$ ). La asociación entre esteatosis e IHP fue coherente con los resultados de otras publicaciones,(166, 239, 242, 244) aunque no observamos el aumento de complicaciones infecciosas registrado por la serie de Kooby et al.(229) A diferencia de todas estas publicaciones, no observamos relación entre esteatosis y la incidencia ni la gravedad de las complicaciones postoperatorias.

La esteatosis se asoció también de forma significativa en nuestra serie a la aparición de complicaciones hepáticas distintas a la IHP, fundamentalmente la fístula biliar ( $p=0.042$ ), similar a la tendencia observada en la serie de McCormack et al., aunque no llegó a alcanzar significación en dicho estudio ( $p=0.100$ ). La incidencia de complicaciones hepáticas distintas a la insuficiencia postoperatoria fue del 13.6%, repartiéndose en un 10.2% de fístula biliar y un 3.4% de síndrome postradiofrecuencia.(358) Nuestra tasa de fuga biliar del 10.2% está claramente por debajo del 16% recogido en la publicación de definición de fístula biliar tras cirugía hepática y pancreática de la ISGLS,(359) y dentro del rango de referencia ajustado por riesgo de fístula tras hepatectomía (4-22%).(355)

El síndrome de obstrucción sinusoidal se asoció en nuestro estudio a un aumento de insuficiencia hepática postoperatoria y de mortalidad. De forma más concreta, la fibrosis centrolobulillar y la transformación nodular se asociaron con IHP (p=0.026 y p=0.033 respectivamente); mientras que peliosis, fibrosis centrolobulillar y fibrosis perisinusoidal, se asociaron a mortalidad (p=0.034, p=0.007 y p=0.034 respectivamente). El grado de lesión sinusoidal no se asoció sin embargo ni a mortalidad ni a IHP. Respecto a la bibliografía publicada, nuestra serie coincidió en la asociación entre SOS e IHP,(263, 264) pero difirió al no asociar un aumento de sangrado intraoperatorio ni necesidad de transfusiones perioperatorias.(232, 262) Quizás el rasgo propio más importante de nuestra serie respecto al SOS fue su asociación con un aumento de mortalidad, a diferencia de otros grupos que sólo encontraron un aumento de la morbilidad.(232, 263)

Es también interesante destacar que una posible explicación de nuestros buenos resultados en cuanto a morbilidad postoperatoria se deba a nuestra práctica de intervenir a los pacientes con el mínimo número de ciclos preoperatorios de QT, sabiendo por ejemplo que existe correlación entre el grado de esteatosis y número de ciclos a partir de  $\geq 10$ , mientras nuestra media es de  $8.02 \pm 4.81$  (rango 3-21).



**Figura 49:** Relación en nuestro estudio entre base del tratamiento quimioterápico, patrón de daño tisular y morbilidad postoperatoria.

### 5.3. Relación entre Fibroscan®, daño hepático y morbilidad postoperatoria.

Observamos una tendencia no significativa a una mayor rigidez hepática conforme aumentaban el número de ciclos de QT preoperatoria: mediana de 5.8 (rango intercuartil 2.3) kPa en  $\leq 3$  ciclos vs. 6.55 (3.3) kPa en  $\geq 7$  ciclos ( $p=0.654$ ). Asimismo, comprobamos una tendencia no significativa a la asociación entre las cifras de RH y el tratamiento con Oxaliplatino ( $p=0.186$ ). Estos resultados coinciden con las observaciones del estudio preliminar de Oki et al.,(27) que objetivó un aumento de las cifras de RH tras el inicio tratamiento con Oxaliplatino. La adición de terapias biológicas al tratamiento mostró una tendencia no significativa a asociar cifras más bajas de RH ( $p=0.247$ ), coherente con el efecto protector observado ante la incidencia y gravedad del SOS al asociar Bevacizumab al tratamiento.(18, 28)

No valoramos relación alguna entre rigidez hepática y esteatosis o esteatohepatitis. La RH si se asoció de forma significativa a la presencia de peliosis en la biopsia ( $p=0.048$ ), y pudo apreciarse una tendencia sin significación estadística entre RH y el grado de lesión sinusoidal ( $p=0.680$ ). De forma sorprendente, no existió relación significativa ni tendencia alguna reseñable entre RH y fibrosis perisinusoidal ni centrolobulillar. Hubiésemos esperado hallar dicha relación ante la validez de la RH obtenida mediante Fibroscan® para el estudio del grado de fibrosis hepática en las hepatopatías virales crónicas,(298, 305, 306) así como en el contexto de la enfermedad grasa hepática no alcohólica.(310, 311, 313)

La medición de rigidez hepática mediante elastometría transitoria en nuestra serie no estableció relación significativa ni tendencia relevante alguna con la incidencia y gravedad de las complicaciones postoperatorias ni con la aparición de insuficiencia hepática postoperatoria, a pesar de existir una relación significativa en nuestra serie entre SOS, IHP y mortalidad, como hemos expuesto previamente.

No encontramos relación entre cifras de CAP, número de ciclos de QT ni base del tratamiento quimioterápico si bien existió una tendencia no significativa entre CAP y tratamientos basados en oxaliplatino-irinotecan. El uso de terapias biológicas no tuvo influencia alguna sobre las mediciones. Por su parte, las cifras de CAP no se asociaron en nuestra serie con grado de esteatosis ni esteatohepatitis, coincidiendo con los resultados del único estudio previo publicado sobre relación entre CAP y tratamiento quimioterápico de Casper et al. en 2019.(336) Si valoramos una relación no significativa entre CAP y presencia de esteatosis, con una mediana de 246 (rango intercuartil 70) dB/m en pacientes sin esteatosis vs. 271 (60) dB/m en esteatosis presente ( $p=0.141$ ).



Tampoco se observó relación entre cifras de CAP y los distintos componentes histológicos del síndrome de obstrucción sinusoidal (lesión sinusoidal, peliosis, transformación nodular, fibrosis perisinusoidal y centrolobulillar).

Las cifras de CAP si establecieron una relación significativa con la aparición de complicaciones hepáticas distintas de la insuficiencia hepática, particularmente fístula biliar (p=0.050).

Sólo hemos podido encontrar en la literatura dos publicaciones previas que estudiaron la posible relación entre Fibroscan® y complicaciones tras resección hepática y sus resultados fueron opuestos. Por un lado, Donadon et al.(320) estudió dicha relación en un total de 340 pacientes sometidos a hepatectomía por distintos diagnósticos, entre ellos 196 pacientes diagnosticados de mhCCR. Su estudio halló una relación significativa entre cifras de RH y CAP y la aparición de complicaciones, identificando los valores de RH de  $\geq 9.7$  kPa y CAP  $\geq 250$  dB/m para la discriminación de complicaciones mayores. Por el otro, Pelegrina et al.(321) estudiaron la relación entre cambios hemodinámicos y resultados de Fibroscan® con la aparición de complicaciones sin poder establecer una correlación significativa. Este trabajo presenta una muestra demasiado corta (n=20) como principal limitación, aunque los autores postulan una segunda limitación basada en que una mayoría de pacientes tuvieron un gradiente de presiones portales  $< 10$  mmHg, conociéndose en la literatura que la mayoría de complicaciones aparecen en pacientes por encima de esa cifra.

#### **5.4. Limitaciones de nuestro estudio.**

Este estudio está limitado a nuestro entender por dos cuestiones principales: una muestra corta y un papel secundario del Irinotecan como base del tratamiento quimioterápico.

Sólo pudimos incluir finalmente en el estudio un total de 59 pacientes válidos, número sensiblemente menor a las series de las principales publicaciones usadas para la validación de elastometría transitoria y CAP como alternativa a la biopsia hepática.(25, 298, 305, 307, 308, 310, 311, 360)

Es posible que con una muestra mayor, hubiésemos detectado tendencias y correlaciones que habríamos esperado observar, como la relación entre rigidez hepática y fibrosis.

Respecto a la base de quimioterapia usada en la muestra, el Irinotecan como fármaco principal sólo se usó en un 16.9% (10 de 59 pacientes) siendo el Oxaliplatino la base del tratamiento en la mayoría de los casos (67.8%). Este hecho ha podido influir en la ausencia de relación en nuestra serie entre Irinotecan y esteatohepatitis, contraria a gran parte de la literatura, así como a la posible detección mediante CAP de esteatohepatitis y sus complicaciones derivadas. Sería de esta manera interesante incluir una proporción más equitativa entre Oxaliplatino e Irinotecan en futuros estudios.

## **5.5. Posibles implicaciones en la práctica clínica.**

En base a los resultados obtenidos por nuestro estudio, el uso de Fibroscan® como parte del estudio preoperatorio de los pacientes sometidos a quimioterapia preoperatoria y posterior resección hepática por metástasis hepáticas de cáncer colorrectal, está justificado en base a los siguientes hallazgos:

- La capacidad del CAP para detectar la presencia de esteatosis y la aparición de complicaciones hepáticas distintas a la insuficiencia hepática postoperatoria. Esta determinación puede ser de gran utilidad dada la alta incidencia de esteatosis que hemos observado en nuestra serie y a la asociación entre el grado de esteatosis y pacientes sometidos a  $\geq 10$  ciclos de QT preoperatoria.
- La correlación entre aumento de la rigidez hepática medido mediante elastometría transitoria y un mayor número de ciclos preoperatorios, particularmente de oxaliplatino, así como valorar el posible efecto protector del tratamiento con Bevacizumab. Aunque no pudimos establecer una relación directa entre RH y SOS, conocemos la relación directa entre el número de ciclos y este patrón de daño histológico, así como la asociación de SOS con mortalidad e IHP. De esta manera, la RH nos puede dar una medida indirecta del efecto de los sucesivos ciclos de QT y el posible aumento del daño tisular.



---

# 6. Conclusiones

---



- 1.** La rigidez hepática medida mediante elastometría transitoria se correlaciona con la presencia del síndrome de obstrucción sinusoidal, particularmente con peliosis y grado de lesión sinusoidal.
  
- 2.** El parámetro de atenuación controlado se asocia de forma no significativa con la presencia de esteatosis en la biopsia hepática.
  
- 3.** La rigidez hepática aumenta con el número total de ciclos de quimioterapia y en particular, con el número de ciclos de Oxaliplatino. El tratamiento con terapias biológicas se asocia a una disminución de la rigidez hepática.
  
- 4.** El parámetro de atenuación controlado no se asoció con el número de ciclos de QT preoperatoria y mostró tendencia a asociarse con el tratamiento basado en la combinación Oxaliplatino-Irinotecan.
  
- 5.** El número de ciclos de quimioterapia preoperatoria se asocia al desarrollo de síndrome de obstrucción sinusoidal. El número de ciclos de Oxaliplatino se relaciona con el grado de lesión sinusoidal.
  
- 6.** El número de ciclos de quimioterapia preoperatoria, particularmente a partir de 10 ciclos, se relaciona con la aparición de esteatosis. La esteatohepatitis no se asocia ni a número de ciclos ni a ningún fármaco en particular.
  
- 7.** La presencia de síndrome de obstrucción sinusoidal se asocia a una mayor mortalidad y la esteatohepatitis a la aparición de complicaciones mayores.
  
- 8.** Esteatosis y síndrome de obstrucción sinusoidal se asocian a insuficiencia hepática postoperatoria y esteatosis a fístula biliar.

**9.** Los valores del parámetro de atenuación controlada se asociaron con la incidencia de complicaciones hepáticas distintas a la insuficiencia hepática, fundamentalmente con la fístula biliar.

**10.** El estudio con Fibroscan® puede ser una herramienta útil durante el estudio preoperatorio de los pacientes con metástasis hepáticas de cáncer colorrectal propuestos para resección hepática, para valorar el posible daño hepático derivado del tratamiento quimioterápico prequirúrgico.





---

# 7. Bibliografía

---



1. Las cifras del cáncer en España 2021. 2021:1-40. [Internet]. 2021 [cited 21AD Mar 2]. pp. 1–40. Available from: [https://seom.org/images/Cifras del cancer en Espnaha 2021.pdf](https://seom.org/images/Cifras_del_cancer_en_Espnaha_2021.pdf)
2. Allemani C, Matsuda T, Di Carlo V, Harewood R, Matz M, Nikšić M, et al. Global surveillance of trends in cancer survival 2000-14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. *The Lancet*. 2018.
3. Leporrier J, Maurel J, Chiche L, Bara S, Segol P, Launoy G. A population-based study of the incidence, management and prognosis of hepatic metastases from colorectal cancer. *British Journal of Surgery*. 2006;93(4):465-74.
4. Manfredi S, Lepage C, Hatem C, Coatmeur O, Faivre J, Bouvier A-M. Epidemiology and management of liver metastases from colorectal cancer. *Annals of Surgery*. 2006;244(2):254-9.
5. Hackl C, Neumann P, Gerken M, Loss M, Klinkhammer-Schalke M, Schlitt HJ. Treatment of colorectal liver metastases in Germany: a ten-year population-based analysis of 5772 cases of primary colorectal adenocarcinoma. *BMC cancer*. 2014;14:810.
6. Engstrand J, Nilsson H, Strömberg C, Jonas E, Freedman J. Colorectal cancer liver metastases – a population-based study on incidence, management and survival. *BMC cancer*. 2018;18(1):1225-11.
7. Wang XY, Zhang R, Wang Z, Geng Y, Lin J, Ma K, et al. Meta-analysis of the association between primary tumour location and prognosis after surgical resection of colorectal liver metastases. *British Journal of Surgery*. 2019;68(3):394-14.
8. Nordlinger B, Guiguet M, Vaillant JC, Balladur P, Boudjema K, Bachellier P, et al. Surgical resection of colorectal carcinoma metastases to the liver. A prognostic scoring system to improve case selection, based on 1568 patients. *Association Française de Chirurgie. Cancer*. 1996;77(7):1254-62.
9. Kopetz S, Chang GJ, Overman MJ, Eng C, Sargent DJ, Larson DW, et al. Improved Survival in Metastatic Colorectal Cancer Is Associated With Adoption of Hepatic Resection and Improved Chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology*. 2009;27(22):3677-83.
10. Adam R. Current surgical strategies for the treatment of colorectal cancer liver metastases. *European Journal of Cancer Supplements*. 2004;2(7):21-6.
11. Adam R, Lucidi V, Bismuth H. Hepatic colorectal metastases: methods of improving resectability. *Surgical Clinics of NA*. 2004;84(2):659-71.

12. Viganò L, Capussotti L, Barroso E, Nuzzo G, Laurent C, Ijzermans JNM, et al. Progression while receiving preoperative chemotherapy should not be an absolute contraindication to liver resection for colorectal metastases. *Annals of Surgical Oncology*. 2012;19(9):2786-96.
13. Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, Sobrero A, Van Krieken JH, Aderka D, et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Annals of Oncology*. 2016;27(8):1386-422.
14. Kishi Y, Zorzi D, Contreras CM, Maru DM, Kopetz S, Ribero D, et al. Extended preoperative chemotherapy does not improve pathologic response and increases postoperative liver insufficiency after hepatic resection for colorectal liver metastases. *Annals of Surgical Oncology*. 2010;17(11):2870-6.
15. Cauchy F, Aussilhou B, Dokmak S, Fuks D, Gaujoux S, Farges O, et al. Reappraisal of the risks and benefits of major liver resection in patients with initially unresectable colorectal liver metastases. *Annals of Surgery*. 2012;256(5):746-52-discussion 52-4.
16. Miyake K, Hayakawa K, Nishino M, Morimoto T, Mukaihara S. Effects of Oral 5-Fluorouracil Drugs on Hepatic Fat Content in Patients With Colon Cancer1. *Academic Radiology*. 2005;12(6):722-7.
17. Nguyen-Khac E, Lobry C, Chatelain D, Fuks D, Joly JP, Brevet M, et al. A Reappraisal of Chemotherapy-Induced Liver Injury in Colorectal Liver Metastases before the Era of Antiangiogenics. *International journal of hepatology*. 2013;2013(9209):314868-11.
18. Ribero D, Wang H, Donadon M, Zorzi D, Thomas MB, Eng C, et al. Bevacizumab improves pathologic response and protects against hepatic injury in patients treated with oxaliplatin-based chemotherapy for colorectal liver metastases. *Cancer*. 2007;110(12):2761-7.
19. Adam R, De Gramont A, Figueras J, The AG. The oncosurgery approach to managing liver metastases from colorectal cancer: a multidisciplinary international consensus. *The oncologist*. 2012;17(10):1225-39.
20. Rahbari NN, Garden OJ, Padbury R, Brooke-Smith M, Crawford M, Adam R, et al. Posthepatectomy liver failure: a definition and grading by the International Study Group of Liver Surgery (ISGLS). *Surgery*. 2011;149(5):713-24.
21. Lafaro K, Buettner S, Maqsood H, Wagner D, Bagante F, Spolverato G, et al. Defining Post Hepatectomy Liver Insufficiency: Where do We stand? *Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2015;19(11):1-14.

22. Levesque E, Martin E, Dudau D, Lim C, Dhonneur G, Azoulay D. Current use and perspective of indocyanine green clearance in liver diseases. *Anaesthesia Critical Care & Pain Medicine*. 2016;35(1):49-57.
23. Boyum JH, Atwell TD, Schmit GD, Poterucha JJ, Schleck CD, Harmsen WS, et al. Incidence and Risk Factors for Adverse Events Related to Image-Guided Liver Biopsy. *Mayo Clinic proceedings*. 2016;91(3):329-35.
24. Sandrin L, Fourquet B, Hasquenoph J-M, Yon S, Fournier C, Mal F, et al. Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis. *Ultrasound in medicine & biology*. 2003;29(12):1705-13.
25. Wong GL-H. Update of liver fibrosis and steatosis with transient elastography (Fibroscan). *Gastroenterology Report*. 2013;1(1):19-26.
26. Sasso M, Miette V, Sandrin L, Beaugrand M. The controlled attenuation parameter (CAP): A novel tool for the non-invasive evaluation of steatosis using Fibroscan®. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*. 2012;36(1):13-20.
27. Oki E, Kakeji Y, Taketomi A, Yamashita Y, Ohgaki K, Harada N, et al. Transient elastography for the prediction of oxaliplatin-associated liver injury in colon cancer patients: a preliminary analysis. *Journal of gastrointestinal cancer*. 2008;39(1-4):82-5.
28. Rubbia-Brandt L, Lauwers GY, Wang H, Majno PE, Tanabe K, X Zhu A, et al. Sinusoidal obstruction syndrome and nodular regenerative hyperplasia are frequent oxaliplatin-associated liver lesions and partially prevented by bevacizumab in patients with hepatic colorectal metastasis. *Histopathology*. 2010;56(4):430-9.
29. Fong Y, Bentrem DJ. CASH (Chemotherapy-Associated Steatohepatitis) Costs. *Annals of Surgery*. 2006;243(1):8-9.
30. Benson AB, Venook AP, Al-Hawary MM, Cederquist L, Chen Y-J, Ciombor KK, et al. NCCN Guidelines Insights: Colon Cancer, Version 2.2018. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN*. 2018;16(4):359-69.
31. Vera R, González-Flores E, Rubio C, Urbano J, Camps MV, Ciampi-Dopazo JJ, et al. Multidisciplinary management of liver metastases in patients with colorectal cancer: a consensus of SEOM, AEC, SEOR, SERVEI, and SEMNIM. *Clinical and Translational Oncology*. 2019;49(3):1-16.
32. Lincke T, Zech CJ. Liver metastases: Detection and staging. *European Journal of Radiology*. 2017;97:76-82.

33. Granata V, Fusco R, Avallone A, Catalano O, Piccirillo M, Palaia R, et al. A radiologist's point of view in the presurgical and intraoperative setting of colorectal liver metastases. *Future Oncology*. 2018;14(21):2189-206.
34. Kaur H, Hindman NM, Al-Refaie WB, Arif-Tiwari H, Cash BD, Chernyak V, et al. ACR Appropriateness Criteria Suspected Liver Metastases. *Journal of the American College of Radiology*. 2017;14(Supplement):S314-S25.
35. Hazhirkarzar B, Khoshpouri P, Shaghaghi M, Ghasabeh MA, Pawlik TM, Kamel IR. Current state of the art imaging approaches for colorectal liver metastasis. *HepatoBiliary Surgery and Nutrition*. 2020;9(1):35-48.
36. Niekel MC, Bipat S, Stoker J. Diagnostic imaging of colorectal liver metastases with CT, MR imaging, FDG PET, and/or FDG PET/CT: a meta-analysis of prospective studies including patients who have not previously undergone treatment. *Radiology*. 2010;257(3):674-84.
37. Vilgrain V, Esvan M, Ronot M, Caumont-Prim A, Aubé C, Chatellier G. A meta-analysis of diffusion-weighted and gadopentetic acid-enhanced MR imaging for the detection of liver metastases. *European Radiology*. 2016;26(12):1-21.
38. Brush J, Boyd K, Chappell F, Crawford F, Dozier M, Fenwick E, et al. The value of FDG positron emission tomography/computerised tomography (PET/CT) in pre-operative staging of colorectal cancer: a systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment*. 2011;15(35):1-210.
39. Adam R, de Gramont A, Figueras J, Kokudo N, Kunstlinger F, Loyer E, et al. Managing synchronous liver metastases from colorectal cancer: a multidisciplinary international consensus. *Cancer Treatment Reviews*. 2015;41(9):729-41.
40. Ekberg H, Tranberg KG, Andersson R, Lundstedt C, Hägerstrand I, Ranstam J, et al. Determinants of survival in liver resection for colorectal secondaries. *British Journal of Surgery*. 1986;73(9):727-31.
41. Cady B, Jenkins RL, Steele GD, Lewis WD, Stone MD, McDermott WV, et al. Surgical margin in hepatic resection for colorectal metastasis: a critical and improvable determinant of outcome. *Annals of Surgery*. 1998;227(4):566-71.
42. Scheele J, Stang R, Altendorf-Hofmann A, Paul M. Resection of colorectal liver metastases. *World Journal of Surgery*. 1995;19(1):59-71.
43. Guglielmi A, Ruzzenente A, Conci S, Valdegamberi A, Iacono C. How Much Remnant Is Enough in Liver Resection? *Digestive Surgery*. 2012;29(1):6-17.

44. Hughes K, Scheele J, Sugarbaker PH. Surgery for colorectal cancer metastatic to the liver. Optimizing the results of treatment. *Surgical Clinics of NA*. 1989;69(2): 339-59.
45. Fong Y, Fortner J, Sun RL, Brennan MF, Blumgart LH. Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases. *Annals of Surgery*. 1999;230(3):309-18- discussion 18-21.
46. Pawlik TM, Scoggins CR, Zorzi D, Abdalla EK, Andres A, Eng C, et al. Effect of Surgical Margin Status on Survival and Site of Recurrence After Hepatic Resection for Colorectal Metastases. *Annals of Surgery*. 2005;241(5):715-24.
47. Hamady ZZR, Cameron IC, Wyatt J, Prasad RK, Toogood GJ, Lodge JPA. Resection margin in patients undergoing hepatectomy for colorectal liver metastasis: a critical appraisal of the 1cm rule. *European Journal of Surgical Oncology*. 2006;32(5):557-63.
48. Postriganova N, Kazaryan AM, Røsok BI, Fretland ÅA, Barkhatov L, Edwin B. Margin status after laparoscopic resection of colorectal liver metastases: does a narrow resection margin have an influence on survival and local recurrence? *HPB : the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association*. 2014;16(9):822-9.
49. Quesada R, Moreno A, Poves I, Berjano E, Grande L, Burdío F. The impact of radiofrequency-assisted transection on local hepatic recurrence after resection of colorectal liver metastases. *Surgical Oncology*. 2017;26(3):229-35.
50. Ardito F, Panettieri E, Vellone M, Ferrucci M, Coppola A, Silvestrini N, et al. The impact of R1 resection for colorectal liver metastases on local recurrence and overall survival in the era of modern chemotherapy: An analysis of 1,428 resection areas. *Surgery*. 2019;165(4):712-20.
51. Elias D, Liberale G, Vernerey D, Pocard M, Ducreux M, Boige V, et al. Hepatic and Extrahepatic Colorectal Metastases: When Resectable, Their Localization Does Not Matter, But Their Total Number Has a Prognostic Effect. *Annals of Surgical Oncology*. 2005;12(11):900-9.
52. Carpizo DR, Are C, Jarnagin W, DeMatteo R, Fong Y, Gonen M, et al. Liver Resection for Metastatic Colorectal Cancer in Patients with Concurrent Extrahepatic Disease: Results in 127 Patients Treated at a Single Center. *Annals of Surgical Oncology*. 2009;16(8):2138-46.
53. Adam R, de Haas RJ, Wicherts DA, Vibert E, Salloum C, Azoulay D, et al. Concomitant Extrahepatic Disease in Patients With Colorectal Liver Metastases. *Annals of Surgery*. 2011;253(2):349-59.

54. Pawlik TM, Schulick RD, Choti MA. Expanding Criteria for Resectability of Colorectal Liver Metastases. *The oncologist*. 2008;13(1):51-64.
55. Adams RB, Aloia TA, Loyer E, Pawlik TM, Taouli B, Vauthey J-N. Selection for hepatic resection of colorectal liver metastases: expert consensus statement. *HPB*. 2013;15(2):91-103.
56. Adam R, Pascal G, Castaing D, Azoulay D, Delvart V, Paule B, et al. Tumor progression while on chemotherapy: a contraindication to liver resection for multiple colorectal metastases? *Annals of Surgery*. 2004;240(6):1052-61- discussion 61-4.
57. Kurian AA, Wang L, Grunkemeier G, Bhayani NH, Swanström LL. Defining "The Elderly" Undergoing Major Gastrointestinal Resections. *Annals of Surgery*. 2013;258(3):483-9.
58. Xie M, Zhu J, He X, Yang Z, Chen X, Lan P, et al. Liver Metastasis from Colorectal Cancer in the Elderly: Is Surgery Justified? *Digestive Diseases and Sciences*. 2015;60(12):3525-35.
59. Sulpice L, Rayar M, Campillo B, Pery C, Guillaud A, Meunier B, et al. Advanced Age Remains an Achilles Heel for Liver Resections. *World Journal of Surgery*. 2013;38(4):918-26.
60. Richards SJG, Frizelle FA, Geddes JA, Eglinton TW, Hampton MB. Frailty in surgical patients. *International Journal of Colorectal Disease*. 2018;33(12):1-10.
61. Mayhew D, Mendonca V, Murthy BVS. A review of ASA physical status - historical perspectives and modern developments. *Anaesthesia*. 2019;74(3):373-9.
62. Belghiti J, Hiramatsu K, Benoist S, Massault P, Sauvanet A, Farges O. Seven hundred forty-seven hepatectomies in the 1990s: an update to evaluate the actual risk of liver resection. *ACS*. 2000;191(1):38-46.
63. Zimmitti G, Roses RE, Andreou A, Shindoh J, Curley SA, Aloia TA, et al. Greater Complexity of Liver Surgery is Not Associated with an Increased Incidence of Liver-Related Complications Except for Bile Leak: An Experience with 2,628 Consecutive Resections. *Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2012;17(1):57-65.
64. Rungsakulkij N, Vassanasiri W, Tangtawee P, Suragul W, Muangkaew P, Mingphruedhi S, et al. Preoperative serum albumin is associated with intra-abdominal infection following major hepatectomy. *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences*. 2019;26(11):479-89.



65. Masuda T, Shirabe K, Yoshiya S, Matono R, Morita K, Hashimoto N, et al. Nutrition support and infections associated with hepatic resection and liver transplantation in patients with chronic liver disease. *JPEN Journal of parenteral and enteral nutrition*. 2013;37(3):318-26.
66. Beggs T, Sepehri A, Szwajcer A, Tangri N, Arora RC. Fragilité et aboutissements périopératoires: une synthèse narrative. *Canadian Journal of Anesthesia / Journal canadien d'anesthésie*. 2014;62(2):143-57.
67. Lin H-S, Watts JN, Peel NM, Hubbard RE. Frailty and post-operative outcomes in older surgical patients: a systematic review. *BMC Geriatrics*. 2016;16(1):1-12.
68. Makary MA, Segev DL, Pronovost PJ, Syin D, Bandeen-Roche K, Patel P, et al. Frailty as a Predictor of Surgical Outcomes in Older Patients. *ACS*. 2010;210(6):901-8.
69. Siriwardena AK, Mason JM, Mullaitha S, Hancock HC, Jegatheeswaran S. Management of colorectal cancer presenting with synchronous liver metastases. *Nature Publishing Group*. 2014;11(8):1-14.
70. Adam R. Colorectal cancer with synchronous liver metastases. *British Journal of Surgery*. 2007;94(2):129-31.
71. Mentha G, Roth AD, Terraz S, Giostra E, Gervaz P, Andres A, et al. 'Liver First' Approach in the Treatment of Colorectal Cancer with Synchronous Liver Metastases. *Digestive Surgery*. 2009;25(6):430-5.
72. Aranda Aguilar E, Benavides Orgaz M, Casas Fernandez de Tejerina AM. Comité de Tumores. Primer libro blanco de la oncología médica en España: Sociedad española de oncología médica; 2007.
73. Obias V, Reynolds Jr H. Multidisciplinary Teams in the Management of Rectal Cancer. *Clinics in Colon and Rectal Surgery*. 2007;20(3):143-7.
74. MacDermid E, Hooton G, MacDonald M, McKay G, Grose D, Mohammed N, et al. Improving patient survival with the colorectal cancer multi-disciplinary team. *Colorectal Disease*. 2009;11(3):291-5.
75. Adam R, Kitano Y. Multidisciplinary approach of liver metastases from colorectal cancer. *Annals of Gastroenterological Surgery*. 2019;3(1):50-6.
76. Engstrand J, Kartalis N, Strömberg C, Broberg M, Stillström A, Lekberg T, et al. The Impact of a Hepatobiliary Multidisciplinary Team Assessment in Patients with Colorectal Cancer Liver Metastases: A Population-Based Study. *The oncologist*. 2017;22(9):1067-74.

77. Jones RP, Vauthey JN, Adam R, Rees M, Berry D, Jackson R, et al. Effect of specialist decision-making on treatment strategies for colorectal liver metastases. *British Journal of Surgery*. 2012;99(9):1263-9.
78. Mohammad WM, Martel G, Mimeault R, Fairfull-Smith RJ, Auer RC, Balaa FK. Evaluating agreement regarding the resectability of colorectal liver metastases: a national case-based survey of hepatic surgeons. *International Hepato-Pancreato-Biliary Association*. 2012;14(5):291-7.
79. Homayounfar K, Bleckmann A, Helms HJ, Lordick F, Rüschoff J, Conradi LC, et al. Discrepancies between medical oncologists and surgeons in assessment of resectability and indication for chemotherapy in patients with colorectal liver metastases. *British Journal of Surgery*. 2014;101(5):550-7.
80. Aubin J-M, Bressan AK, Grondin SC, Dixon E, MacLean AR, Gregg S, et al. Assessing resectability of colorectal liver metastases: How do different subspecialties interpret the same data? *Canadian Journal of Surgery*. 2018;61(4):251-6.
81. Nordlinger B, Van Cutsem E, Rougier P, Köhne C-H, Ychou M, Sobrero A, et al. Does chemotherapy prior to liver resection increase the potential for cure in patients with metastatic colorectal cancer? A report from the European Colorectal Metastases Treatment Group. *European Journal of Cancer*. 2007;43(14):2037-45.
82. Schmoll HJ, Van Cutsem E, Stein A, Valentini V, Glimelius B, Haustermans K, et al. ESMO Consensus Guidelines for management of patients with colon and rectal cancer. A personalized approach to clinical decision making. *Annals of Oncology*. 2012;23(10):2479-516.
83. Jaeck D, Bachellier P, Guiguet M, Boudjema K, Vaillant JC, Balladur P, et al. Long-term survival following resection of colorectal hepatic metastases. *Association Française de Chirurgie. British Journal of Surgery*. 1997;84(7):977-80.
84. Couinaud C, Delmas A, Patel J. *Le foie études anatomiques et chirurgicales*. Paris: Masson & Cie; 1957.
85. Bismuth H. Surgical anatomy and anatomical surgery of the liver. *World Journal of Surgery*. 1982;6(1):3-9.
86. Bismuth H. Revisiting Liver Anatomy and Terminology of Hepatectomies. *Annals of Surgery*. 2013;257(3):383-6.
87. Sutherland F, Harris J. Claude Couinaud: a passion for the liver. *Archives of Surgery (Chicago, Ill. : 1960)*. 2002;137 (11): 1305-10.

88. Makuuchi M, Hasegawa H, Yamazaki S. Ultrasonically guided subsegmentectomy. *Surgery, gynecology & obstetrics*. 1985;161(4):346-50.
89. Torzilli G, Procopio F, Cimino M, Del Fabbro D, Palmisano A, Donadon M, et al. Anatomical Segmental and Subsegmental Resection of the Liver for Hepatocellular Carcinoma. *Annals of Surgery*. 2010;251(2):229-35.
90. Minami T, Ebata T, Yokoyama Y, Igami T, Mizuno T, Yamaguchi J, et al. Study of the Portal Branches Arising from the Cranial Part of the Umbilical Portion of the Left Portal Vein: Implications for Anatomic Right Hepatic Trisectionectomy. *World Journal of Surgery*. 2020;44(12):4231-5.
91. Takasaki K. Glissonian pedicle transection method for hepatic resection: a new concept of liver segmentation. *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery*. 1998;5(3):286-91.
92. Majno P, Mentha G, Toso C, Morel P, Peitgen HO, Fasel JHD. Anatomy of the liver: an outline with three levels of complexity--a further step towards tailored territorial liver resections. *Journal of hepatology*. 2014;60(3):654-62.
93. Couinaud C. The paracaval segments of the liver. *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery*. 1994;1(2):145-51.
94. Strasberg SM, Belghiti J, Clavien PA, Gadzijev E, Garden JO, Lau WY, et al. The Brisbane 2000 Terminology of Liver Anatomy and Resections. *International Hepato-Pancreato-Biliary Association*. 2000;2(3):333-9.
95. Moris D, Dimitroulis D, Vernadakis S, Papalampros A, Spartalis E, Petrou A, et al. Parenchymal-sparing Hepatectomy as the New Doctrine in the Treatment of Liver-metastatic Colorectal Disease: Beyond Oncological Outcomes. *Anticancer Research*. 2017;37(1):9-14.
96. Brown KM, Albania MF, Samra JS, Kelly PJ, Hugh TJ. Propensity score analysis of non-anatomical versus anatomical resection of colorectal liver metastases. *BJS Open*. 2019;3(4):521-31.
97. Wicherts DA, de Haas RJ, Salloum C, Andreani P, Pascal G, Sotirov D, et al. Repeat hepatectomy for recurrent colorectal metastases. *British Journal of Surgery*. 2013;100(6):808-18.
98. Alirri OI, Rahni AAA. Survey on Liver Tumour Resection Planning System: Steps, Techniques, and Parameters. 2019:1-20.

99. Wang X-D, Wang H-G, Shi J, Duan W-D, Luo Y, Ji W-B, et al. Traditional surgical planning of liver surgery is modified by 3D interactive quantitative surgical planning approach: a single-center experience with 305 patients. *Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International*. 2017;16(3):271-8.
100. Witowski JS, Coles-Black J, Zuzak TZ, Pędziwiatr M, Chuen J, Major P, et al. 3D Printing in Liver Surgery: A Systematic Review. *Telemedicine and e-Health*. 2017;23(12):943-7.
101. Ferrero A, Viganò L, Polastri R, Muratore A, Eminefendic H, Regge D, et al. Postoperative Liver Dysfunction and Future Remnant Liver: Where Is the Limit? *World Journal of Surgery*. 2007;31(8):1643-51.
102. Narita M, Oussoultzoglou E, Bachellier P, Jaeck D, Uemoto S. Post-hepatectomy liver failure in patients with colorectal liver metastases. *Surgery Today*. 2015;45(10):1218-26.
103. Ribero D, Amisano M, Bertuzzo F, Langella S, Lo Tesoriere R, Ferrero A, et al. Measured versus Estimated Total Liver Volume to Preoperatively Assess the Adequacy of the Future Liver Remnant. *Annals of Surgery*. 2013;258(5):801-7.
104. Dello SAWG, van Dam RM, Slangen JJG, van de Poll MCG, Bemelmans MHA, Greve JWWM, et al. Liver Volumetry Plug and Play: Do It Yourself with ImageJ. *World Journal of Surgery*. 2007;31(11):2215-21.
105. Hoekstra LT, de Graaf W, Nibourg GAA, Heger M, Bennink RJ, Stieger B, et al. Physiological and Biochemical Basis of Clinical Liver Function Tests. *Annals of Surgery*. 2013;257(1):27-36.
106. Lim MC, Tan CH, Cai J, Zheng J, Kow AWC. CT volumetry of the liver: Where does it stand in clinical practice? *Clinical Radiology*. 2014;69(9):887-95.
107. Lodewick TM, Arnoldussen CWKP, Lahaye MJ, van Mierlo KMC, Neumann UP, Beets-Tan RG, et al. Fast and accurate liver volumetry prior to hepatectomy. *International Hepato-Pancreato-Biliary Association*. 2016;18(9):764-72.
108. Ciria R, Cherqui D, Geller DA, Briceno J, Wakabayashi G. Comparative Short-term Benefits of Laparoscopic Liver Resection. *Annals of Surgery*. 2016;263(4):761-77.
109. Abu Hilal M, Aldrighetti L, Dagher I, Edwin B, Troisi RI, Alikhanov R, et al. The Southampton Consensus Guidelines for Laparoscopic Liver Surgery. *Annals of Surgery*. 2017:1-8.
110. Pringle JH. V. Notes on the Arrest of Hepatic Hemorrhage Due to Trauma. *Annals of Surgery*. 1908;48(4):541-9.

111. Johnson M, Mannar R, Wu AV. Correlation between blood loss and inferior vena caval pressure during liver resection. *British Journal of Surgery*. 1998;85(2):188-90.
112. Ishizaki Y, Yoshimoto J, Miwa K, Sugo H, Kawasaki S. Safety of prolonged intermittent Pringle maneuver during hepatic resection. *Archives of surgery (Chicago, Ill : 1960)*. 2006;141(7):649-53- discussion 54.
113. Torzilli G, Procopio F, Donadon M, Del Fabbro D, Cimino M, Montorsi M. Safety of intermittent Pringle maneuver cumulative time exceeding 120 minutes in liver resection: a further step in favor of the "radical but conservative" policy. *Annals of Surgery*. 2012;255(2):270-80.
114. Lortat-Jacob JL, Robert HG. Hepatectomie droite reglee. *La Presse medicale*. 1952;60(26):549-51.
115. Ton That T, Nguyen Duong Q. A new technique for operating the liver. *The Lancet*. 1963;281(7274):192-3.
116. Bismuth H, Castaing D, Garden OJ. Major hepatic resection under total vascular exclusion. *Annals of Surgery*. 1989;210(1):13-9.
117. Lin TY. A simplified technique for hepatic resection: the crush method. *Annals of Surgery*. 1974;180(3):285-90.
118. Lesurtel M, Selzner M, Petrowsky H, McCormack L, Clavien P-A. How Should Transection of the Liver Be Performed? *Annals of Surgery*. 2005;242(6):814-23.
119. Gurusamy KS, Pamecha V, Sharma D, Davidson BR. Techniques for liver parenchymal transection in liver resection. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2009;92(8):954-30.
120. Moggia E, Rouse B, Simillis C, Li T, Vaughan J, Davidson BR, et al. Methods to decrease blood loss during liver resection: a network meta-analysis. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2016;10(10):CD010683.
121. de Baere T, Tselikas L, Yevich S, Boige V, Deschamps F, Ducreux M, et al. The role of image-guided therapy in the management of colorectal cancer metastatic disease. *European Journal of Cancer*. 2017;75:231-42.
122. Mulier S, Ni Y, Jamart J, Ruers T, Marchal G, Michel L. Local recurrence after hepatic radiofrequency coagulation: multivariate meta-analysis and review of contributing factors. *Annals of Surgery*. 2005;242(2):158-71.

123. Ayav A, Germain A, Marchal F, Tierris I, Laurent V, Bazin C, et al. Radiofrequency ablation of unresectable liver tumors: factors associated with incomplete ablation or local recurrence. *The American Journal of Surgery*. 2010;200(4):435-9.
124. Takahashi H, Berber E. Role of thermal ablation in the management of colorectal liver metastasis. *HepatoBiliary Surgery and Nutrition*. 2020;9(1):49-58.
125. Wu L-M, Zhang L-L, Chen X-H, Zheng S-S. Is irreversible electroporation safe and effective in the treatment of hepatobiliary and pancreatic cancers? *Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International*. 2019;18(2):117-24.
126. Makuuchi M, Thai BL, Takayasu K, Takayama T, Kosuge T, Gunvén P, et al. Preoperative portal embolization to increase safety of major hepatectomy for hilar bile duct carcinoma: a preliminary report. *Surgery*. 1990;107(5):521-7.
127. Ribero D, Abdalla EK, Madoff DC, Donadon M, Loyer EM, Vauthey JN. Portal vein embolization before major hepatectomy and its effects on regeneration, resectability and outcome. *British Journal of Surgery*. 2007;94(11):1386-94.
128. Isfordink CJ, Samim M, Braat MNGJA, Almalki AM, Hagendoorn J, Borel Rinkes IHM, et al. Portal vein ligation versus portal vein embolization for induction of hypertrophy of the future liver remnant: A systematic review and meta-analysis. *Surgical Oncology*. 2017;26(3):257-67.
129. Guiu B, Chevallier P, Denys A, Delhom E, Pierredon-Foulongne M-A, Rouanet P, et al. Simultaneous trans-hepatic portal and hepatic vein embolization before major hepatectomy: the liver venous deprivation technique. *European Radiology*. 2016;26(12):4259-67.
130. Guiu B, Quenet F, Panaro F, Piron L, Cassinotto C, Herrero A, et al. Liver venous deprivation versus portal vein embolization before major hepatectomy: future liver remnant volumetric and functional changes. *HepatoBiliary Surgery and Nutrition*. 2020;9(5):564-76.
131. Deng G, Li H, Jia Gq, Fang D, Tang Yy, Xie J, et al. Parenchymal-sparing versus extended hepatectomy for colorectal liver metastases: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Medicine*. 2019;8(14):6165-75.
132. Gold JS, Are C, Kornprat P, Jarnagin WR, Gonen M, Fong Y, et al. Increased Use of Parenchymal-Sparing Surgery for Bilateral Liver Metastases From Colorectal Cancer Is Associated With Improved Mortality Without Change in Oncologic Outcome. *Annals of Surgery*. 2008;247(1):109-17.

133. Cipriani F, Shelat VG, Rawashdeh M, Francone E, Aldrighetti L, Takhar A, et al. Laparoscopic Parenchymal-Sparing Resections for Nonperipheral Liver Lesions, the Diamond Technique: Technical Aspects, Clinical Outcomes, and Oncologic Efficiency. *Journal of the American College of Surgeons*. 2015;221(2):265-72.
134. Alvarez FA, Claria SR, Oggero S, Santibañes Ed. Parenchymal-sparing liver surgery in patients with colorectal carcinoma liver metastases. *World Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2016;8(6):407-18.
135. Memeo R, de Blasi V, Adam R, Goere D, Azoulay D, Ayav A, et al. Parenchymal-sparing hepatectomies (PSH) for bilobar colorectal liver metastases are associated with a lower morbidity and similar oncological results: a propensity score matching analysis. *International Hepato-Pancreato-Biliary Association*. 2016;18(9):781-90.
136. Moris D, Ronnekleiv-Kelly S, Rahnemai-Azar AA, Felekouras E, Dillhoff M, Schmidt C, et al. Parenchymal-Sparing Versus Anatomic Liver Resection for Colorectal Liver Metastases: a Systematic Review. *Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2017;21(6):1076-85.
137. Adam R, Laurent A, Azoulay D, Castaing D, Bismuth H. Two-stage hepatectomy: A planned strategy to treat irresectable liver tumors. *Annals of Surgery*. 2000;232(6):777-85.
138. Jaeck D, Oussoultzoglou E, Rosso E, Greget M, Weber J-C, Bachellier P. A Two-Stage Hepatectomy Procedure Combined With Portal Vein Embolization to Achieve Curative Resection for Initially Unresectable Multiple and Bilobar Colorectal Liver Metastases. *Annals of Surgery*. 2004;240(6):1037-51.
139. Clavien P-A, Petrowsky H, DeOliveira ML, Graf R. Strategies for safer liver surgery and partial liver transplantation. *The New England journal of medicine*. 2007;356(15):1545-59.
140. Baumgart J, Jungmann F, Bartsch F, Kloth M, Mittler J, Heinrich S, et al. Two-Stage Hepatectomy and ALPPS for Advanced Bilateral Liver Metastases: a Tailored Approach Balancing Risk and Outcome. 2019:1-10.
141. de Santibañes E, Clavien P-A. Playing Play-Doh to Prevent Postoperative Liver Failure. The "ALPPS" approach. 2012;255(3):415-7.
142. de Graaf W, van Lienden KP, van Gulik TM, Bennink RJ. (99m)Tc-mebrofenin hepatobiliary scintigraphy with SPECT for the assessment of hepatic function and liver functional volume before partial hepatectomy. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2010;51(2):229-36.

143. Tomassini F, Giglio MC, De Simone G, Montalti R, Troisi RI. Hepatic function assessment to predict post-hepatectomy liver failure: what can we trust? A systematic review. *Updates in Surgery*. 2020;72(4):925-38.
144. Riediger C, Mueller MW, Hapfelmeier A, Bachmann J, Friess H, Kleeff J. Preoperative Serum Bilirubin and Lactate Levels Predict Postoperative Morbidity and Mortality in Liver Surgery: A Single-Center Evaluation. *Scandinavian Journal of Surgery*. 2015;104(3):176-84.
145. Ohwada S, Kawate S, Hamada K, Yamada T, Sunose Y, Tsutsumi H, et al. Perioperative real-time monitoring of indocyanine green clearance by pulse spectrophotometry predicts remnant liver functional reserve in resection of hepatocellular carcinoma. *British Journal of Surgery*. 2006;93(3):339-46.
146. Kokudo T, Hasegawa K, Amikura K, Uldry E, Shirata C, Yamaguchi T, et al. Assessment of Preoperative Liver Function in Patients with Hepatocellular Carcinoma - The Albumin-Indocyanine Green Evaluation (ALICE) Grade. *PLoS ONE*. 2016;11(7):e0159530.
147. Kokudo T, Hasegawa K, Shirata C, Tanimoto M, Ishizawa T, Kaneko J, et al. Assessment of Preoperative Liver Function for Surgical Decision Making in Patients with Hepatocellular Carcinoma. *Liver cancer*. 2019;8(6):447-56.
148. Wakiya T, Kudo D, Toyoki Y, Ishido K, Kimura N, Narumi S, et al. Evaluation of the usefulness of the indocyanine green clearance test for chemotherapy-associated liver injury in patients with colorectal cancer liver metastasis. *Annals of Surgical Oncology*. 2014;21(1):167-72.
149. Takamoto T, Hashimoto T, Ichida A, Shimada K, Maruyama Y, Makuuchi M. Surgical Strategy Based on Indocyanine Green Test for Chemotherapy-Associated Liver Injury and Long-Term Outcome in Colorectal Liver Metastases. *Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2018;22(6):1077-88.
150. Kim HJ, Kim CY, Park EK, Hur YH, Koh YS, Kim HJ, et al. Volumetric analysis and indocyanine green retention rate at 15 min as predictors of post-hepatectomy liver failure. *International Hepato-Pancreato-Biliary Association*. 2015;17(2):159-67.
151. Rassam F, Zhang T, Cieslak KP, Lavini C, Stoker J, Bennink RJ, et al. Comparison between dynamic gadoxetate-enhanced MRI and 99mTc-mebrofenin hepatobiliary scintigraphy with SPECT for quantitative assessment of liver function. 2019:1-10.



152. Cieslak KP, Bennink RJ, de Graaf W, van Lienden KP, Besselink MG, Busch ORC, et al. Measurement of liver function using hepatobiliary scintigraphy improves risk assessment in patients undergoing major liver resection. *International Hepato-Pancreato-Biliary Association*. 2016;18(9):773-80.
153. Olthof PB, Tomassini F, Huespe PE, Truant S, Pruvot F-R. Hepatobiliary scintigraphy to evaluate liver function in associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy: Liver volume overestimates liver function. *Surgery*. 2017;162(4):775-83.
154. Truant S, Baillet C, Gnemmi V, Fulbert M, Turpin A, Dardenne S, et al. The Impact of Modern Chemotherapy and Chemotherapy- Associated Liver Injuries (CALI) on Liver Function: Value of 99mTc-Labelled-Mebrofenin SPECT-Hepatobiliary Scintigraphy. *Annals of Surgical Oncology*. 2020:1-11.
155. Ünal E, Akata D, Karcaaltincaba M. Liver Function Assessment by Magnetic Resonance Imaging. *Seminars in Ultrasound, CT, and MRI*. 2016;37(6):549-60.
156. Yoon JH, Choi J-I, Jeong YY, Schenk A, Chen L, Laue H, et al. Pre-treatment estimation of future remnant liver function using gadoxetic acid MRI in patients with HCC. *Journal of hepatology*. 2016;65(6):1155-62.
157. Kim DK, Choi J-I, Choi MH, Park MY, Lee YJ, Rha SE, et al. Prediction of Posthepatectomy Liver Failure: MRI With Hepatocyte-Specific Contrast Agent Versus Indocyanine Green Clearance Test. *AJR American journal of roentgenology*. 2018;211(3):580-7.
158. Theilig D, Elkilany A, Jann H, Roderburg C, Hamm B, Fehrenbach U, et al. Evaluating hepatotoxic effects of chemotherapeutic agents with gadoxetic-acid-enhanced magnetic resonance imaging. *European Journal of Radiology*. 2020;124:108807.
159. Staal FC, Beets-Tan RG, Heeres BC, Houwers J, de Boer M, van Dorth D, et al. Magnetic resonance assessment of sinusoidal obstruction syndrome after neoadjuvant chemotherapy for colorectal liver metastases is not reproducible. *Acta Radiologica*. Sep 2020. doi:10.1177/0284185120957988.
160. Zech CJ, Justo N, Lang A, Ba-Ssalamah A, Kim M-J, Rinde H, et al. Cost evaluation of gadoxetic acid-enhanced magnetic resonance imaging in the diagnosis of colorectal-cancer metastasis in the liver: Results from the VALUE Trial. *European Radiology*. 2016;26(11):4121-30.
161. May B, Madoff D. Portal Vein Embolization: Rationale, Technique, and Current Application. *Seminars in Interventional Radiology*. 2012;29(02):81-9.

162. Konishi T, Lentsch AB. Hepatic Ischemia/Reperfusion: Mechanisms of Tissue Injury, Repair, and Regeneration. *Gene Expression*. 2017;17(4):277-87.
163. Tralhão JG, Abrantes AM, Hoti E, Oliveiros B, Cardoso D, Faitot F, et al. Hepatectomy and liver regeneration: from experimental research to clinical application. *ANZ Journal of Surgery*. 2013;84(9):665-71.
164. Hammond JS, Guha IN, Beckingham IJ, Lobo DN. Prediction, prevention and management of postresection liver failure. *British Journal of Surgery*. 2011;98(9):1188-200.
165. Narita M, Oussoultzoglou E, Fuchshuber P, Pessaux P, Chenard M-P, Rosso E, et al. What Is a Safe Future Liver Remnant Size in Patients Undergoing Major Hepatectomy for Colorectal Liver Metastases and Treated by Intensive Preoperative Chemotherapy? *Annals of Surgical Oncology*. 2012;19(8):2526-38.
166. Sultana A, Brooke-Smith M, Ullah S, Figueras J, Rees M, Vauthey J-N, et al. Prospective evaluation of the International Study Group for Liver Surgery definition of post hepatectomy liver failure after liver resection: an international multicentre study. *International Hepato-Pancreato-Biliary Association*. 2018;20(5):462-9.
167. Vibert E, Pittau G, Gelli M, Cunha AS, Jamot L, Faivre J, et al. Actual incidence and long-term consequences of posthepatectomy liver failure after hepatectomy for colorectal liver metastases. *Surgery*. 2014;155(1):94-105.
168. Reissfelder C, Rahbari NN, Koch M, Kofler B, Sutudja N, Elbers H, et al. Postoperative course and clinical significance of biochemical blood tests following hepatic resection. *British Journal of Surgery*. 2011;98(6):836-44.
169. Roberts KJ, Bharathy KGS, Lodge JPA. Kinetics of liver function tests after a hepatectomy for colorectal liver metastases predict post-operative liver failure as defined by the International Study Group for Liver Surgery. *HPB : the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association*. 2013;15(5):345-51.
170. Boleslawski E, Vibert E, Pruvot F-R, Le Treut Y-P, Scatton O, Laurent C, et al. Relevance of Postoperative Peak Transaminase After Elective Hepatectomy. 2014;260(5):815-21.
171. Olthof PB, Huiskens J, Schulte NR, Wicherts DA, Besselink MG, Busch OR, et al. Postoperative peak transaminases correlate with morbidity and mortality after liver resection. *International Hepato-Pancreato-Biliary Association*. 2016;18(11):915-21.
172. Balzan S, Belghiti J, Farges O, Ogata S, Sauvanet A, Delefosse D, et al. The "50-50 Criteria" on Postoperative Day 5. *Annals of Surgery*. 2005;242(6):824-9.

173. Mullen JT, Ribero D, Reddy SK, Donadon M, Zorzi D, Gautam S, et al. Hepatic Insufficiency and Mortality in 1,059 Noncirrhotic Patients Undergoing Major Hepatectomy. *Journal of the American College of Surgeons*. 2007;204(5):854-62.
174. Capussotti L, Muratore A, Baracchi F, Lelong B, Ferrero A, Regge D, et al. Portal vein ligation as an efficient method of increasing the future liver remnant volume in the surgical treatment of colorectal metastases. *Archives of surgery (Chicago, Ill : 1960)*. 2008;143(10):978-82- discussion 82.
175. Robinson SM, Wilson CH, Burt AD, Manas DM, White SA. Chemotherapy-Associated Liver Injury in Patients with Colorectal Liver Metastases: A Systematic Review and Meta-analysis. *Annals of Surgical Oncology*. 2012;19(13):4287-99.
176. Duwe G, Knitter S, Pesthy S, Beierle AS, Bahra M, Schmelzle M, et al. Hepatotoxicity following systemic therapy for colorectal liver metastases and the impact of chemotherapy-associated liver injury on outcomes after curative liver resection. *European Journal of Surgical Oncology*. 2017;43(9):1668-81.
177. Khan AS, Garcia-Aroz S, Ansari MA, Atiq SM, Senter-Zapata M, Fowler K, et al. Assessment and optimization of liver volume before major hepatic resection\_ Current guidelines and a narrative review. *International Journal of Surgery*. 2018;52:74-81.
178. Berzigotti A, Reig M, Abraldes JG, Bosch J, Bruix J. Portal hypertension and the outcome of surgery for hepatocellular carcinoma in compensated cirrhosis: a systematic review and meta-analysis. *Hepatology*. 2015;61(2):526-36.
179. Vauthey J-N, Dixon E, Abdalla EK, Helton WS, Pawlik TM, Taouli B, et al. Pretreatment assessment of hepatocellular carcinoma: expert consensus statement. *HPB*. 2010;12(5):289-99.
180. Dahm F, Georgiev P, Clavien P-A. Small-for-Size Syndrome After Partial Liver Transplantation: Definition, Mechanisms of Disease and Clinical Implications. *American Journal of Transplantation*. 2005;5(11):2605-10.
181. Asencio JM, Vaquero J, Olmedilla L, García Sabrido JL. "Small-for-flow" syndrome: Shifting the "size" paradigm. *Medical Hypotheses*. 2013;80(5):573-7.
182. Hessheimer AJ, Martínez de la Maza L, Adel Al Shwely F, Espinoza AS, Ausania F, Fondevila C. Somatostatin and the "Small-For-Size" Liver. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019;20(10):2512-13.
183. Asencio JM, García Sabrido JL, Olmedilla L. How to expand the safe limits in hepatic resections? *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences*. 2014;21(6):399-404.

184. European Association for the Study of the L. EASL Clinical Practice Guidelines: Liver transplantation. 2015;1-53.
185. Kaufmann SHE. Paul Ehrlich: founder of chemotherapy. *Nature reviews Drug discovery*. 2008;7(5):373.
186. DeVita VT, Chu E. A history of cancer chemotherapy. *Cancer Research*. 2008;68(21):8643-53.
187. Gustavsson B, Carlsson G, Machover D, Petrelli N, Roth A, Schmoll H-J, et al. A review of the evolution of systemic chemotherapy in the management of colorectal cancer. *Clinical colorectal cancer*. 2015;14(1):1-10.
188. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, Poston GJ, Schlag PM, Rougier P, et al. Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): a randomised controlled trial. *Lancet (London, England)*. 2008;371(9617):1007-16.
189. Montagnani F, Chiriatti A, Turrisi G, Francini G, Fiorentini G. A systematic review of FOLFOXIRI chemotherapy for the first-line treatment of metastatic colorectal cancer: improved efficacy at the cost of increased toxicity. *Colorectal disease : the official journal of the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland*. 2011;13(8):846-52.
190. Tomasello G, Petrelli F, Ghidini M, Russo A, Passalacqua R, Barni S. FOLFOXIRI Plus Bevacizumab as Conversion Therapy for Patients With Initially Unresectable Metastatic Colorectal Cancer: A Systematic Review and Pooled Analysis. *JAMA oncology*. 2017;3(7):e170278-e170278.
191. Ismaili N. Treatment of colorectal liver metastases. *World Journal of Surgical Oncology*. 2011;9(1):154.1-12.
192. Heinemann V, Douillard JY, Ducreux M, Peeters M. Targeted therapy in metastatic colorectal cancer – An example of personalised medicine in action. *Cancer Treatment Reviews*. 2013;39(6):592-601.
193. Rees M, Tekkis PP, Welsh FKS, O'Rourke T, John TG. Evaluation of long-term survival after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: a multifactorial model of 929 patients. *Annals of Surgery*. 2008;247(1):125-35.
194. Zhu D, Zhong Y, Wei Y, Ye L, Lin Q, Ren L, et al. Effect of Neoadjuvant Chemotherapy in Patients with Resectable Colorectal Liver Metastases. *PLoS ONE*. 2014;9(1):e86543-6.

195. Margonis GA, Sasaki K, Gholami S, Kim Y, Andreatos N, Rezaee N, et al. Genetic And Morphological Evaluation (GAME) score for patients with colorectal liver metastases. *British Journal of Surgery*. 2018;105(9):1210-20.
196. Sasaki K, Morioka D, Conci S, Margonis GA, Sawada Y, Ruzzenente A, et al. The Tumor Burden Score: A New "Metro-ticket" Prognostic Tool For Colorectal Liver Metastases Based on Tumor Size and Number of Tumors. *Annals of Surgery*. 2018;267(1):132-41.
197. Douillard J-Y, Oliner KS, Siena S, Tabernero J, Burkes R, Barugel M, et al. Panitumumab–FOLFOX4 Treatment and RAS Mutations in Colorectal Cancer. *The New England journal of medicine*. 2013;369(11):1023-34.
198. Venook AP, Niedzwiecki D, Lenz H-J, Innocenti F, Fruth B, Meyerhardt JA, et al. Effect of First-Line Chemotherapy Combined With Cetuximab or Bevacizumab on Overall Survival in Patients With KRAS Wild-Type Advanced or Metastatic Colorectal Cancer. *JAMA*. 2017;317(23):2392-19.
199. Arnold D, Lueza B, Douillard JY, Peeters M, Lenz HJ, Venook A, et al. Prognostic and predictive value of primary tumour side in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer treated with chemotherapy and EGFR directed antibodies in six randomized trials. *Annals of Oncology*. 2017;28(8):1713-29.
200. Yaeger R, Cercek A, Chou JF, Sylvester BE, Kemeny NE, Hechtman JF, et al. BRAF mutation predicts for poor outcomes after metastasectomy in patients with metastatic colorectal cancer. *Cancer*. 2014;120(15):2316-24.
201. Biller LH, Schrag D. Diagnosis and Treatment of Metastatic Colorectal Cancer. *JAMA*. 2021;325(7):669-17.
202. Gagnière J, Dupré A, Gholami SS, Pezet D, Boerner T, Gonen M, et al. Is Hepatectomy Justified for BRAF Mutant Colorectal Liver Metastases? *Annals of Surgery*. 2020;271(1):147-54.
203. Nordlinger B, Adam R, Arnold D, Zalcborg JR, Gruenberger T. The role of biological agents in the resection of colorectal liver metastases. *Clinical oncology (Royal College of Radiologists (Great Britain))*. 2012;24(6):432-42.
204. Nordlinger B, Van Cutsem E, Gruenberger T, Glimelius B, Poston G, Rougier P, et al. Combination of surgery and chemotherapy and the role of targeted agents in the treatment of patients with colorectal liver metastases: recommendations from an expert panel. *Annals of Oncology*. 2009;20(6):985-92.

205. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, Poston GJ, Schlag PM, Rougier P. Perioperative FOLFOX4 chemotherapy and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC 40983): long-term results of a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncology*. 2013;14(12):1208-15.
206. Gómez-España MA, Gallego J, González-Flores E, Maurel J, Páez D, Sastre J, et al. SEOM clinical guidelines for diagnosis and treatment of metastatic colorectal cancer (2018). *Clinical and Translational Oncology*. 2018;21(1):46-54.
207. Adam R, Avisar E, Ariche A, Giachetti S, Azoulay D, Castaing D, et al. Five-Year Survival Following Hepatic Resection After Neoadjuvant Therapy for Nonresectable Colorectal [Liver] Metastases. *Annals of Surgical Oncology*. 2001;8(4):347-53.
208. Folprecht G, Gruenberger T, Bechstein WO, Raab H-R, Lordick F, Hartmann JT, et al. Tumour response and secondary resectability of colorectal liver metastases following neoadjuvant chemotherapy with cetuximab: the CELIM randomised phase 2 trial. *Lancet Oncology*. 2010;11(1):38-47.
209. Gruenberger T, Bridgewater J, Chau I, Garcia Alfonso P, Rivoire M, Mudan S, et al. Bevacizumab plus mFOLFOX-6 or FOLFOXIRI in patients with initially unresectable liver metastases from colorectal cancer: the OLIVIA multinational randomised phase II trial. *Annals of Oncology*. 2015;26(4):702-8.
210. Lam VWT, Spiro C, Laurence JM, Johnston E, Hollands MJ, Pleass HCC, et al. A systematic review of clinical response and survival outcomes of downsizing systemic chemotherapy and rescue liver surgery in patients with initially unresectable colorectal liver metastases. *Annals of Surgical Oncology*. 2012;19(4):1292-301.
211. Nordlinger B, Vauthey J-N, Poston G, Benoist S, Rougier P, Van Cutsem E. The Timing of Chemotherapy and Surgery for the Treatment of Colorectal Liver Metastases. *Clinical colorectal cancer*. 2011;9(4):212-8.
212. Lucidi V, Hendlisz A, Laethem J-LV, Donckier V. Missing metastases as a model to challenge current therapeutic algorithms in colorectal liver metastases. *World Journal of Gastroenterology*. 2016;22(15):3937-9.
213. Benoist S. Complete Response of Colorectal Liver Metastases After Chemotherapy: Does It Mean Cure? *Journal of Clinical Oncology*. 2006;24(24):3939-45.
214. Oba A, Mise Y, Ito H, Hiratsuka M, Inoue Y, Ishizawa T, et al. Clinical implications of disappearing colorectal liver metastases have changed in the era of hepatocyte-specific MRI and contrast-enhanced intraoperative ultrasonography. *International Hepato-Pancreato-Biliary Association*. 2018;20(8):708-14.

215. Kepenekian V, Muller A, Valette PJ, Rousset P, Chauvenet M, Phelip G, et al. Evaluation of a strategy using pretherapeutic fiducial marker placement to avoid missing liver metastases. *BJS Open*. 2019;3(3):344-53.
216. Kuhlmann K, van Hilst J, Fisher S, Poston G. Management of disappearing colorectal liver metastases. *European Journal of Surgical Oncology*. 2016;42(12):1798-805.
217. Benson AB, 3rd. National Comprehensive Cancer Network. Colon Cancer Version 22019. 2019:1-181.
218. Cremolini C, Marmorino F, Loupakis F, Masi G, Antoniotti C, Salvatore L, et al. TRIBE-2: a phase III, randomized, open-label, strategy trial in unresectable metastatic colorectal cancer patients by the GONO group. 2017:1-8.
219. Berardi G, De Man M, Laurent S, Smeets P, Tomassini F, Ariotti R, et al. Radiologic and pathologic response to neoadjuvant chemotherapy predicts survival in patients undergoing the liver-first approach for synchronous colorectal liver metastases. *European Journal of Surgical Oncology*. 2018;44(7):1069-77.
220. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *Journal of the National Cancer Institute* 2000. p. 205-16.
221. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *European Journal of Cancer*. 2009;45(2):228-47.
222. García-Alfonso P, Ferrer A, Gil S, Dueñas R, Pérez MT, Molina R, et al. Neoadjuvant and conversion treatment of patients with colorectal liver metastasis: the potential role of bevacizumab and other antiangiogenic agents. *Targeted Oncology*. 2015;10(4):453-65.
223. Chun YS, Vauthey J-N, Boonsirikamchai P, Maru DM, Kopetz S, Palavecino M, et al. Association of computed tomography morphologic criteria with pathologic response and survival in patients treated with bevacizumab for colorectal liver metastases. *JAMA*. 2009;302(21):2338-44.
224. Rubbia-Brandt L, Giostra E, Brezault C, Roth A, Andres A, Audard V, et al. Importance of histological tumor response assessment in predicting the outcome in patients with colorectal liver metastases treated with neo-adjuvant chemotherapy followed by liver surgery. *Annals of Oncology*. 2006;18(2):299-304.

225. Mentha G, Terraz S, Morel P, Andres A, Giostra E, Roth A, et al. Dangerous halo after neoadjuvant chemotherapy and two-step hepatectomy for colorectal liver metastases. *British Journal of Surgery*. 2009;96(1):95-103.
226. Blazer DG, Kishi Y, Maru DM, Kopetz S, Chun YS, Overman MJ, et al. Pathologic Response to Preoperative Chemotherapy: A New Outcome End Point After Resection of Hepatic Colorectal Metastases. *Journal of Clinical Oncology*. 2008;26(33):5344-51.
227. Vera R, Gomez Dorransoro M, Lopez-Ben S, Viudez A, Queralt B, Hernandez I, et al. Retrospective analysis of pathological response in colorectal cancer liver metastases following treatment with bevacizumab. *Clinical and Translational Oncology*. 2013;16(8):739-45.
228. Washington K, Lane KL, Meyers WC. Nodular regenerative hyperplasia in partial hepatectomy specimens. *The American journal of surgical pathology*. 1993;17(11):1151-8.
229. Kooby D. Impact of steatosis on perioperative outcome following hepatic resection. *Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2003;7(8):1034-44.
230. Rubbia-Brandt L. Severe hepatic sinusoidal obstruction associated with oxaliplatin-based chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer. *Annals of Oncology*. 2004;15(3):460-6.
231. Nordlinger B, Benoist S. Benefits and risks of neoadjuvant therapy for liver metastases. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2006;24(31):4954-5.
232. Karoui M, Penna C, Amin-Hashem M, Mitry E, Benoist S, Franc B, et al. Influence of Preoperative Chemotherapy on the Risk of Major Hepatectomy for Colorectal Liver Metastases. *Annals of Surgery*. 2006;243(1):1-7.
233. Lehmann K, Rickenbacher A, Weber A, Pestalozzi BC, Clavien P-A. Chemotherapy before liver resection of colorectal metastases: friend or foe? *Annals of Surgery*. 2012;255(2):237-47.
234. Bedogni G, Miglioli L, Masutti F, Castiglione A, Croce LS, Tiribelli C, et al. Incidence and natural course of fatty liver in the general population: the Dionysos study. *Hepatology*. 2007;46(5):1387-91.
235. Loria P, Adinolfi LE, Bellentani S, Bugianesi E, Grieco A, Fargion S, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: A decalogue from the Italian Association for the Study of the Liver (AISF) Expert Committee. *Digestive and Liver Disease*. 2010;42(4):272-82.



236. Aly FZ, Kleiner DE. Update on fatty liver disease and steatohepatitis. *Advances in anatomic pathology*. 2011;18(4):294-300.
237. Puri P, Sanyal AJ. Nonalcoholic fatty liver disease: Definitions, risk factors, and workup. *Clinical Liver Disease*. 2012;1(4):99-103.
238. Ploeg RJ, D'Alessandro AM, Knechtle SJ, Stegall MD, Pirsch JD, Hoffmann RM, et al. Risk factors for primary dysfunction after liver transplantation--a multivariate analysis. *Transplantation*. 1993;55(4):807-13.
239. Behrns KE, Tsiotos GG, DeSouza NF, Krishna MK, Ludwig J, Nagorney DM. Hepatic steatosis as a potential risk factor for major hepatic resection. *Journal of Gastrointestinal Surgery*. 1998;2(3):292-8.
240. Doherty DT, Coe PO, Rimmer L, Lapsia S, Krige A, Subar DA. Hepatic steatosis in patients undergoing resection of colorectal liver metastases\_ A target for prehabilitation? A narrative review. *Surgical Oncology*. 2019;30:147-58.
241. de Meijer VE, Kalish BT, Puder M, Ijzermans JNM. Systematic review and meta-analysis of steatosis as a risk factor in major hepatic resection. *British Journal of Surgery*. 2010;97(9):1331-9.
242. Hamady ZZR, Rees M, Welsh FK, Toogood GJ, Prasad KR, John TK, et al. Fatty liver disease as a predictor of local recurrence following resection of colorectal liver metastases. *British Journal of Surgery*. 2013;100(6):820-6.
243. Parkin E, O'Reilly DA, Adam R, Kaiser GM, Laurent C, Elias D, et al. Equivalent survival in patients with and without steatosis undergoing resection for colorectal liver metastases following pre-operative chemotherapy. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*. 2014;40(11):1436-44.
244. Gomez D, Malik HZ, Bonney GK, Wong V, Toogood GJ, Lodge JPA, et al. Steatosis predicts postoperative morbidity following hepatic resection for colorectal metastasis. *British Journal of Surgery*. 2007;94(11):1395-402.
245. McCormack L, Petrowsky H, Jochum W, Furrer K, Clavien P-A. Hepatic Steatosis Is a Risk Factor for Postoperative Complications After Major Hepatectomy. *Annals of Surgery*. 2007;245(6):923-30.
246. Pilgrim CHC, Thomson BN, Banting S, Phillips WA, Michael M. The developing clinical problem of chemotherapy-induced hepatic injury. *ANZ Journal of Surgery*. 2012;82(1-2):23-9.

247. Ramos E, Torras J, Lladó L, Rafecas A, Serrano T, Lopez-Gordo S, et al. The influence of steatosis on the short- and long-term results of resection of liver metastases from colorectal carcinoma. *International Hepato-Pancreato-Biliary Association*. 2016;18(4):389-96.
248. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K, et al. The Diagnosis and Management of Non-alcoholic Fatty Liver Disease: Practice Guideline by the American Gastroenterological Association, American Association for the Study of Liver Diseases, and American College of Gastroenterology. *Gastroenterology*. 2012;142(7):1592-609.
249. Neuschwander-Tetri BA. Non-alcoholic fatty liver disease. *BMC Medicine* (2017) 15:45 .1-6. DOI 10.1186/s12916-017-0806-8
250. Day CP, James OF. Steatohepatitis: a tale of two "hits"? *Gastroenterology*. 1998;114(4):842-5.
251. Tilg H, Moschen AR. Evolution of inflammation in nonalcoholic fatty liver disease: the multiple parallel hits hypothesis. *Hepatology*. 2010;52(5):1836-46.
252. Fernandez FG, Ritter J, Goodwin JW, Linehan DC, Hawkins WG, Strasberg SM. Effect of Steatohepatitis Associated with Irinotecan or Oxaliplatin Pretreatment on Resectability of Hepatic Colorectal Metastases. *Journal of the American College of Surgeons*. 2005;200(6):845-53.
253. Vauthey J-N, Pawlik TM, Ribero D, Wu T-T, Zorzi D, Hoff PM, et al. Chemotherapy regimen predicts steatohepatitis and an increase in 90-day mortality after surgery for hepatic colorectal metastases. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2006;24(13):2065-72.
254. Pawlik TM, Olino K, Gleisner AL, Torbenson M, Schulick R, Choti MA. Preoperative Chemotherapy for Colorectal Liver Metastases: Impact on Hepatic Histology and Postoperative Outcome. *Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2007;11(7):860-8.
255. Gomez-Ramirez J, Martín Pérez E, Amat CG, Sanz IG, Bermejo E, Rodriguez A, et al. [Influence of pre-surgical chemotherapy on liver parenchyma and post-surgical outcome of patients subjected to hepatectomy due to colorectal carcinoma metastases]. *Cirugía española*. 2010;88(6):404-12.
256. Wolf PS, Park JO, Bao F, Allen PJ, DeMatteo RP, Fong Y, et al. Preoperative chemotherapy and the risk of hepatotoxicity and morbidity after liver resection for metastatic colorectal cancer: a single institution experience. *ACS*. 2013;216(1):41-9.

257. Zhao J, van Mierlo KMC, Gómez-Ramírez J, Kim H, Pilgrim CHC, Pessaux P, et al. Systematic review of the influence of chemotherapy-associated liver injury on outcome after partial hepatectomy for colorectal liver metastases. *British Journal of Surgery*. 2017;104(8):990-1002.
258. Reissfelder C, Brand K, Sobiegalla J, Rahbari NN, Bork U, Schirmacher P, et al. Chemotherapy-associated liver injury and its influence on outcome after resection of colorectal liver metastases. *Surgery*. 2014;155(2):245-54.
259. Massani M, Capovilla G, Ruffolo C, Bonariol R, Maccatrozzo P, Tuci F, et al. Blood transfusions and steatohepatitis are independent risk factors for complications following liver resection for colorectal cancer liver metastases. *Molecular and Clinical Oncology*. 2017;7(4):529-38.
260. Robinson SM, Mann J, Vasilaki A, Mathers J, Burt AD, Oakley F, et al. Pathogenesis of FOLFOX induced sinusoidal obstruction syndrome in a murine chemotherapy model. *Journal of hepatology*. 2013;59(2):318-26.
261. Cayet S, Pasco J, Dujardin F, Besson M, Orain I, De Muret A, et al. Diagnostic performance of contrast-enhanced CT-scan in sinusoidal obstruction syndrome induced by chemotherapy of colorectal liver metastases\_ Radio-pathological correlation. *European Journal of Radiology*. 2017;94:180-90.
262. Aloia T, Sebah M, Plasse M, Karam V, Lévi F, Giacchetti S, et al. Liver Histology and Surgical Outcomes After Preoperative Chemotherapy With Fluorouracil Plus Oxaliplatin in Colorectal Cancer Liver Metastases. *Journal of Clinical Oncology*. 2006;24(31):4983-90.
263. Nakano H, Oussoultzoglou E, Rosso E, Casnedi S, Chenard-Neu M-P, Dufour P, et al. Sinusoidal Injury Increases Morbidity After Major Hepatectomy in Patients With Colorectal Liver Metastases Receiving Preoperative Chemotherapy. *Annals of Surgery*. 2008;247(1):118-24.
264. Soubrane O, Brouquet A, Zalinski S, Terris B, Brezault C, Mallet V, et al. Predicting High Grade Lesions of Sinusoidal Obstruction Syndrome Related to Oxaliplatin-Based Chemotherapy for Colorectal Liver Metastases. *Annals of Surgery*. 2010;251(3):454-60.
265. Jara M, Bednarsch J, Malinowski M, Pratschke J, Stockmann M. Effects of oxaliplatin-based chemotherapy on liver function--an analysis of impact and functional recovery using the LiMAx test. *Langenbeck's Archives of Surgery*. 2016;401(1):33-41.

266. Tamandl D, Klinger M, Eipeldauer S, Herberger B, Kaczirek K, Gruenberger B, et al. Sinusoidal obstruction syndrome impairs long-term outcome of colorectal liver metastases treated with resection after neoadjuvant chemotherapy. *Annals of Surgical Oncology*. 2011;18(2):421-30.
267. Vreuls CPH, Van Den Broek MA, Winstanley A, Koek GH, Wisse E, Dejong CH, et al. Hepatic sinusoidal obstruction syndrome (SOS) reduces the effect of oxaliplatin in colorectal liver metastases. *Histopathology*. 2012;61(2):314-8.
268. Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ, O'Dwyer PJ, Mitchell EP, Alberts SR, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. *Journal of Clinical Oncology*. 2007;25(12):1539-44.
269. Welsh FKS, Tilney HS, Tekkis PP, John TG, Rees M. Safe liver resection following chemotherapy for colorectal metastases is a matter of timing. *British Journal of Cancer*. 2007;96(7):1037-42.
270. Takamoto T, Hashimoto T, Sano K, Maruyama Y, Inoue K, Ogata S, et al. Recovery of Liver Function After the Cessation of Preoperative Chemotherapy for Colorectal Liver Metastasis. *Annals of Surgical Oncology*. 2010;17(10):2747-55.
271. Viganò L, De Rosa G, Toso C, Andres A, Ferrero A, Roth A, et al. Reversibility of chemotherapy-related liver injury. *Journal of hepatology*. 2017;67(1):84-91.
272. Scappaticci FA, Fehrenbacher L, Cartwright T, Hainsworth JD, Heim W, Berlin J, et al. Surgical wound healing complications in metastatic colorectal cancer patients treated with bevacizumab. *Journal of Surgical Oncology*. 2005;91(3):173-80.
273. National Comprehensive Cancer N. Colon Cancer. Version 1.2020. 2019:1-188.
274. Clària J, Titos E. La célula de Kupffer. *Gastroenterología y Hepatología*. 2004;27(4):264-73.
275. Eroschenko VP. DiFiore's atlas of histology with functional correlations. Digestive system: liver, gallbladder and pancreas: Lippincott Williams & Wilkins; 2008. p. 313-21.
276. Rubbia-Brandt L. Sinusoidal obstruction syndrome. *Clinics in liver disease*. 2010;14(4):651-68.
277. Sanyal AJ, Brunt EM, Kleiner DE, Kowdley KV, Chalasani N, Lavine JE, et al. Endpoints and clinical trial design for nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2011;54(1):344-53.

278. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, Behling C, Contos MJ, Cummings OW, et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2005;41(6):1313-21.
279. Bedossa P, Poitou C, Veyrie N, Bouillot J-L, Basdevant A, Paradis V, et al. Histopathological algorithm and scoring system for evaluation of liver lesions in morbidly obese patients. *Hepatology*. 2012;56(5):1751-9.
280. Bedossa P, Consortium FP. Utility and appropriateness of the fatty liver inhibition of progression (FLIP) algorithm and steatosis, activity, and fibrosis (SAF) score in the evaluation of biopsies of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2014;60(2):565-75.
281. Dalle J-H, Giralt SA. Hepatic Venous Occlusive Disease after Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Risk Factors and Stratification, Prophylaxis, and Treatment. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2016;22(3):400-9.
282. Zhang Y, Yan Y, Bin S. Noninvasive imaging diagnosis of sinusoidal obstruction syndrome: a pictorial review. *Insights into Imaging*. 2019;10(1):1-9.
283. Nalbantoglu ILK, Brunt EM. Role of liver biopsy in nonalcoholic fatty liver disease. *World Journal of Gastroenterology*. 2014;20(27):9026-37.
284. Fan CQ, Crawford JM. Sinusoidal Obstruction Syndrome (Hepatic Venous Occlusive Disease). *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*. 2014;4(4):332-46.
285. Zorzi D, Laurent A, Pawlik TM, Lauwers GY, Vauthey JN, Abdalla EK. Chemotherapy-associated hepatotoxicity and surgery for colorectal liver metastases. *British Journal of Surgery*. 2007;94(3):274-86.
286. Segura Grau A, Valero López I, Díaz Rodríguez N, Segura Cabral JM. [Liver ultrasound: focal lesions and diffuse diseases]. *Semergen*. 2016;42(5):307-14.
287. Nishida M, Kahata K, Hayase E, Shigematsu A, Sato M, Kudo Y, et al. Novel Ultrasonographic Scoring System of Sinusoidal Obstruction Syndrome after Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2018;24(9):1896-900.
288. Lee SS. Radiologic evaluation of nonalcoholic fatty liver disease. *World Journal of Gastroenterology*. 2014;20(23):7392-12.
289. Ferraioli G, Monteiro LBS. Ultrasound-based techniques for the diagnosis of liver steatosis. *World Journal of Gastroenterology*. 2019;25(40):6053-62.

290. Schwenzer NF, Springer F, Schraml C, Stefan N, Machann J, Schick F. Non-invasive assessment and quantification of liver steatosis by ultrasound, computed tomography and magnetic resonance. *Journal of Hepatology*. 2009;51(3):433-45.
291. Graffy PM, Pickhardt PJ. Quantification of hepatic and visceral fat by CT and MR imaging: relevance to the obesity epidemic, metabolic syndrome and NAFLD. *The British Journal of Radiology*. 2016;89(1062):20151024-10.
292. Bethke A, Kuhne K, Platzek I, Stroszczyński C. Neoadjuvant treatment of colorectal liver metastases is associated with altered contrast enhancement on computed tomography. *Cancer Imaging*. 2011;11(1):91-9.
293. Vernuccio F, Dioguardi Burgio M, Barbiera F, Cusmà S, Badalamenti G, Midiri M, et al. CT and MR imaging of chemotherapy-induced hepatopathy. *Abdominal Radiology*. 2019;44(10):3312-24.
294. Tang A, Desai A, Hamilton G, Wolfson T, Gamst A, Lam J, et al. Accuracy of MR imaging-estimated proton density fat fraction for classification of dichotomized histologic steatosis grades in nonalcoholic fatty liver disease. *Radiology*. 2015;274(2):416-25.
295. Liang Y, Li D. Magnetic resonance elastography in staging liver fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease: a pooled analysis of the diagnostic accuracy. *BMC gastroenterology*. 2020;20(1):89.
296. Sumida Y. Limitations of liver biopsy and non-invasive diagnostic tests for the diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis. *World Journal of Gastroenterology*. 2014;20(2):475-87.
297. Ziol M, Handra-Luca A, Kettaneh A, Christidis C, Mal F, Kazemi F, et al. Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2004;41(1):48-54.
298. Castera L, Forns X, Alberti A. Non-invasive evaluation of liver fibrosis using transient elastography. *Journal of hepatology*. 2008;48(5):835-47.
299. Vuppalanchi R, Ünalp A, Van Natta ML, Cummings OW, Sandrasegaran KE, Hameed T, et al. Effects of Liver Biopsy Sample Length and Number of Readings on Sampling Variability in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2009;7(4):481-6.
300. Fraquelli M, Rigamonti C, Casazza G, Conte D, Donato MF, Ronchi G, et al. Reproducibility of transient elastography in the evaluation of liver fibrosis in patients with chronic liver disease. *Gut*. 2007;56(7):968-73.

301. Kettaneh A, Marcellin P, Douvin C, Poupon R, Ziol M, Beaugrand M, et al. Features associated with success rate and performance of fibroscan measurements for the diagnosis of cirrhosis in HCV patients: A prospective study of 935 patients. *Journal of hepatology*. 2007;46(4):628-34.
302. Friedrich-Rust M, Hadji-Hosseini H, Kriener S, Herrmann E, Sircar I, Kau A, et al. Transient elastography with a new probe for obese patients for non-invasive staging of non-alcoholic steatohepatitis. *European Radiology*. 2010;20(10):2390-6.
303. McGuire T. Transient Elastography for Assessment of Liver Fibrosis and Steatosis: An Evidence-Based Analysis. 2015:1-45.
304. Bedossa P, Poynard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group. *Hepatology*. 1996;24(2):289-93.
305. Afdhal NH, Bacon BR, Patel K, Lawitz EJ, Gordon SC, Nelson DR, et al. Accuracy of fibroscan, compared with histology, in analysis of liver fibrosis in patients with hepatitis B or C: a United States multicenter study. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2015;13(4):772-9.e1-3.
306. Marcellin P, Ziol M, Bedossa P, Douvin C, Poupon R, de Lédinghen V, et al. Non-invasive assessment of liver fibrosis by stiffness measurement in patients with chronic hepatitis B. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver*. 2009;29(2):242-7.
307. Vergara S, Macias J, Rivero A, Gutierrez-Valencia A, Gonzalez-Serrano M, Merino D, et al. The use of transient elastometry for assessing liver fibrosis in patients with HIV and hepatitis C virus coinfection. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2007;45(8):969-74.
308. Kirk GD, Astemborski J, Mehta SH, Spoler C, Fisher C, Allen D, et al. Assessment of liver fibrosis by transient elastography in persons with hepatitis C virus infection or HIV-hepatitis C virus coinfection. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2009;48(7):963-72.
309. Shiha G, Ibrahim A, Helmy A, Sarin SK, Omata M, Kumar A, et al. Asian-Pacific Association for the Study of the Liver (APASL) consensus guidelines on invasive and non-invasive assessment of hepatic fibrosis: a 2016 update. *Hepatology International*. 2016;11(1):1-30.
310. Boursier J, Vergniol J, Guillet A, Hiriart J-B, Lannes A, le Bail B, et al. Diagnostic accuracy and prognostic significance of blood fibrosis tests and liver stiffness measurement by FibroScan in non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of hepatology*. 2016;65(3):570-8.

311. Jiang W, Huang S, Teng H, Wang P, Wu M, Zhou X, et al. Diagnostic accuracy of point shear wave elastography and transient elastography for staging hepatic fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a meta-analysis. *BMJ Open*. 2018;8(8):e021787-12.
312. Wong VW-S, Vergniol J, Wong GL-H, Foucher J, Chan HL-Y, le Bail B, et al. Diagnosis of fibrosis and cirrhosis using liver stiffness measurement in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2009;51(2):454-62.
313. Hashemi S-A, Alavian S-M, Gholami-Fesharaki M. Assessment of transient elastography (FibroScan) for diagnosis of fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *Caspian journal of internal medicine*. 2016;7(4):242-52.
314. European Association for the Study of the L, el Estudio del Hgado ALp. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *Journal of hepatology*. 2015;63(1):237-64.
315. European Association for the Study of the L, European Association for the Study of D, European Association for the Study of O. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of hepatology: European Association for the Study of the Liver*; 2016. p. 1388-402.
316. Fung J, Poon RTP, Yu W-C, Chan S-C, Chan ACY, Chok KSH, et al. Use of Liver Stiffness Measurement for Liver Resection Surgery: Correlation with Indocyanine Green Clearance Testing and Post-Operative Outcome. *PLoS ONE*. 2013;8(8):e72306-6.
317. Wong JS-W, Wong GL-H, Chan AW-H, Wong VW-S, Cheung Y-S, Chong C-N, et al. Liver stiffness measurement by transient elastography as a predictor on posthepatectomy outcomes. *Annals of Surgery*. 2013;257(5):922-8.
318. Ching-Ning Chong C, Lai-Hung Wong G, Wing-Hung Chan A. Liver Stiffness Measurement Predicts High-grade Post-hepatectomy Liver Failure: A Prospective Cohort Study. 2016:1-28.
319. Serenari M, Han K-H, Ravaioli F, Kim SU, Cucchetti A, Han D-H, et al. A nomogram based on liver stiffness predicts postoperative complications in patients with hepatocellular carcinoma. *Journal of hepatology*. 2020;73(4):855-62.
320. Donadon M, Fontana A, Palmisano A, Viganò L, Procopio F, Cimino M, et al. Individualized risk estimation for postoperative morbidity after hepatectomy: the Humanitas score. *International Hepato-Pancreato-Biliary Association*. 2017;19(10): 910-8.



321. Pelegrina A, Martí J, Miquel R, Ferrer J, Hernández-Gea V, Diaz A, et al. Changes of liver hemodynamic and elastography parameters in patients with colorectal liver metastases receiving preoperative chemotherapy: “a note of caution”. *World Journal of Surgical Oncology*. 2017;15(1):1-8.
322. Yamaguchi H, Furuichi Y, Kasai Y, Takeuchi H, Yoshimasu Y, Sugimoto K, et al. A case of severe stenosis of hepatic veins and inferior vena cava with stomal variceal bleeding induced by oxaliplatin-based chemotherapy. *Clinical Journal of Gastroenterology*. 2018;11(2):1-6.
323. Coppel JA, Richardson PG, Soiffer R, Martin PL, Kernan NA, Chen A, et al. Hepatic veno-occlusive disease following stem cell transplantation: incidence, clinical course, and outcome. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2010;16(2):157-68.
324. Auberger J, Graziadei I, Clausen J, Vogel W, Nachbaur D. Non-invasive transient elastography for the prediction of liver toxicity following hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplantation*. 2013;48(1):159-60.
325. Karlas T, Weiße T, Petroff D, Beer S, Döhring C, Gnatzy F, et al. Predicting hepatic complications of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation using liver stiffness measurement. *Bone Marrow Transplantation*. 2019;54(11):1-9.
326. Colecchia A, Ravaioli F, Sessa M, Alemanni VL, Dajti E, Marasco G, et al. Liver Stiffness Measurement Allows Early Diagnosis of Veno-Occlusive Disease / Sinusoidal Obstruction Syndrome in Adult Patients Who Undergo Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Results from a Monocentric Prospective Study. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2019;25(5):995-1003.
327. Ziskin MC. Fundamental physics of ultrasound and its propagation in tissue. *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc*. 1993;13(3):705-9.
328. Ozturk A, Grajo JR, Gee MS, Benjamin A, Zubajlo RE, Thomenius KE, et al. Quantitative Hepatic Fat Quantification in Non-alcoholic Fatty Liver Disease Using Ultrasound-Based Techniques: A Review of Literature and Their Diagnostic Performance. *Ultrasound in Medicine & Biology*. 2018;44(12):2461-75.
329. Myers RP, Pollett A, Kirsch R, Pomier-Layrargues G, Beaton M, Levstik M, et al. Controlled Attenuation Parameter (CAP): a noninvasive method for the detection of hepatic steatosis based on transient elastography. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver*. 2012;32(6):902-10.

330. Pu K, Wang Y, Bai S, Wei H, Zhou Y, Fan J, et al. Diagnostic accuracy of controlled attenuation parameter (CAP) as a non-invasive test for steatosis in suspected non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *2019*;1-11.
331. Sasso M, Beaugrand M, de Lédinghen V, Douvin C, Marcellin P, Poupon R, et al. Controlled attenuation parameter (CAP): a novel VCTE™ guided ultrasonic attenuation measurement for the evaluation of hepatic steatosis: preliminary study and validation in a cohort of patients with chronic liver disease from various causes. *Ultrasound in medicine & biology*. 2010;36(11):1825-35.
332. de Lédinghen V, Vergniol J, Foucher J, Merrouche W, le Bail B. Non-invasive diagnosis of liver steatosis using controlled attenuation parameter (CAP) and transient elastography. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver*. 2012;32(6):911-8.
333. Mikolasevic I, Orlic L, Franjic N, Hauser G, Stimac D, Milic S. Transient elastography (FibroScan®) with controlled attenuation parameter in the assessment of liver steatosis and fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease - Where do we stand? *World Journal of Gastroenterology*. 2016;22(32):7236-17.
334. Karlas T, Petroff D, Sasso M, Fan J-G, Mi Y-Q, de Lédinghen V, et al. Individual patient data meta-analysis of controlled attenuation parameter (CAP) technology for assessing steatosis. *Journal of hepatology*. 2017;66(5):1022-30.
335. Chan W-K, Nik Mustapha NR, Mahadeva S. Controlled attenuation parameter for the detection and quantification of hepatic steatosis in nonalcoholic fatty liver disease. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2014;29(7):1470-6.
336. Casper M, Zimmermann S, Weber SN, Arslanow A, Lammert F, Krawczyk M. Risk of chemotherapy-associated liver injury (CALI) in PNPLA3 p.148M allele carriers: Preliminary results of a transient elastography-based study. *Digestive and Liver Disease*. 2019:1-5.
337. Clavien PA, Barkun J, de Oliveira ML, Vauthey J-N, Dindo D, Schulick RD, et al. The Clavien-Dindo Classification of Surgical Complications. *Annals of Surgery*. 2009;250(2):187-96.
338. Rahman SH, Evans J, Toogood GJ, Lodge PA, Prasad KR. Prognostic utility of postoperative C-reactive protein for posthepatectomy liver failure. *Archives of surgery (Chicago, Ill : 1960)*. 2008;143(3):247-53- discussion 53.
339. Dindo D, Demartines N, Clavien P-A. Classification of Surgical Complications. *Annals of Surgery*. 2004;240(2):205-13.

340. Siebenhüner AR, Güller U, Warschkow R. Population-based SEER analysis of survival in colorectal cancer patients with or without resection of lung and liver metastases. *BMC Cancer*, 2020;1-9. doi:10.1186/s12885-020-6710-1.
341. Viganò L, Sollini M, Ieva F, Fiz F, Torzilli G. Chemotherapy-Associated Liver Injuries: Unmet Needs and New Insights for Surgical Oncologists. *Annals of Surgical Oncology*. 2021;1-6.
342. Rahbari NN, Reissfelder C, Schulze-Bergkamen H, Jäger D, Büchler MW, Weitz J, et al. Adjuvant therapy after resection of colorectal liver metastases: the predictive value of the MSKCC clinical risk score in the era of modern chemotherapy. *BMC Cancer*. 2014;14(1):174-21.
343. Schadde E, Grunhagen J, Verhoef K, Krzywon L, Metrakos P. Limitations in resectability of colorectal liver metastases 2020 A systematic approach for clinicians and patients. *Seminars in Cancer Biology*. 2020:1-45.
344. Deshayes E, Schadde E, Piron L, Quenet F, Guiu B. Extended Liver Venous Deprivation Leads to a Higher Increase in Liver Function than ALPPS in Early Assessment. 2017:1-2.
345. Boursier J, Calès P. Controlled attenuation parameter (CAP): a new device for fast evaluation of liver fat? *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver*. 2012;32(6):875-7.
346. Trowell J, Alukal J, Zhang T, Liu L, Maheshwari A, Yoo HY, et al. How Good Are Controlled Attenuation Parameter Scores from Fibroscan to Assess Steatosis, NASH, and Fibrosis? *Digestive Diseases and Sciences*. 2020:1-9.
347. Nishio T, Taura K, Koyama Y, Tanabe K, Yamamoto G, Okuda Y, et al. Prediction of posthepatectomy liver failure based on liver stiffness measurement in patients with hepatocellular carcinoma. *Surgery*. 2015:1-10.
348. Cholongitas E, Pavlopoulou I, Papatheodoridi M, Markakis GE, Bouras E, Haidich A-B, et al. Epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease in Europe: a systematic review and meta-analysis. *Annals of Gastroenterology*. 2021;34(3):404-14.
349. Kneuert PJ, Maithel SK, Staley CA, Kooby DA. Chemotherapy-associated liver injury: impact on surgical management of colorectal cancer liver metastases. *Annals of Surgical Oncology*. 2011;18(1):181-90.

350. Ryan P, Nanji S, Pollett A, Moore M, Moulton C-A, Gallinger S, et al. Chemotherapy-induced liver injury in metastatic colorectal cancer: semiquantitative histologic analysis of 334 resected liver specimens shows that vascular injury but not steatohepatitis is associated with preoperative chemotherapy. *The American journal of surgical pathology*. 2010;34(6):784-91.
351. Morine Y, Ikemoto T, Iwahashi S, Saito YU, Yamada S, Takasu C, et al. Clinical Impact of FOLFOXIRI Aiming for Conversion Surgery in Unresectable Multiple Colorectal Liver Metastasis. *Anticancer Research*. 2019;39(9):5089-96.
352. Fielding CM, Angulo P. Hepatic Steatosis and Steatohepatitis: Are they Really Two Distinct Entities? *Current Hepatology Reports*. 2014;13(2):151-8.
353. Viganò L, Capussotti L, De Rosa G, De Saussure WO, Mentha G, Rubbia-Brandt L. Liver resection for colorectal metastases after chemotherapy: impact of chemotherapy-related liver injuries, pathological tumor response, and micrometastases on long-term survival. *Annals of Surgery*. 2013;258(5):731-40-discussion 41-2.
354. Klinger M, Eipeldauer S, Hacker S, Herberger B, Tamandl D, Dorfmeister M, et al. *European Journal of Surgical Oncology*. 2009;35(5):515-20.
355. Bagante F, Ruzzenente A, Beal EW, Campagnaro T, Merath K, Conci S, et al. Complications after liver surgery: a benchmark analysis. *International Hepato-Pancreato-Biliary Association*. 2019;21(9):1139-49.
356. Hunger R, Mantke A, Herrmann C, Grimm AL, Ludwig J, Mantke R. Hospital volume and mortality in liver resections for colorectal metastasis using population-based administrative data. *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences*. 2019;26(12):548-56.
357. Filmann N, Walter D, Schadde E, *Surgery CBJo*. Mortality after liver surgery in Germany. *BJS*.
358. Parra-Membrives P, Martínez-Baena D, Lorente-Herce JM. Flu-like symptoms following radiofrequency liver transection: a new variety of the post-radiofrequency syndrome. *Journal of investigative surgery : the official journal of the Academy of Surgical Research*. 2014;27(1):7-13.
359. Koch M, Garden JO, Padbury R, Rahbari NN, Adam R, Capussotti L, et al. Bile leakage after hepatobiliary and pancreatic surgery: A definition and grading of severity by the International Study Group of Liver Surgery. 2011;149(5):680-8.
360. Tsai E, Lee T-P. Diagnosis and Evaluation of Nonalcoholic Fatty Liver Disease/Nonalcoholic Steatohepatitis, Including Noninvasive Biomarkers and Transient Elastography. *Clinics in liver disease*. 2018;22(1):73-92.



# Anexo 1: Informe favorable del comité ético.



Servicio Andaluz de Salud  
CONSEJERÍA DE SALUD

ÁREA HOSPITALARIA DE VALME

## **INFORME DEL COMITÉ DE ÉTICA DE INVESTIGACIÓN SEVILLA SUR**

**D<sup>a</sup>. ANA LOZA VAZQUEZ**

Presidente del Comité de Ética de la Investigación Sevilla Sur del Hospital Universitario de Valme de Sevilla

CERTIFICA:

Que este Comité ha **APROBADO** los aspectos éticos sobre el proyecto titulado:

**“Determinación preoperatoria de la toxicidad hepática inducida por quimioterapia de inducción o conversión en pacientes con metástasis hepática de cáncer colorrectal mediante elastometría transitoria hepática y estudio de la capacidad de predicción sobre la morbilidad tras la resección hepática en los pacientes tratados”. 2016/3  
CODIGO INTERNO: 1597-N-16**

Cuyo investigador principal es:

**D. Pablo Parra Membrives.**

Aunque a título informativo se le propone lo siguiente:

- Añadir periodo de inclusión, hasta que se alcance tamaño muestral.
- Se acepta la exención de consentimiento informado al formar parte de practica habitual

Lo que firmo en Sevilla a 31 de enero de 2017.



Fdo.: Ana Loza Vázquez  
Presidente del Comité de Ética de  
la Investigación Sevilla Sur

# Anexo 2: Informe de la comisión académica.



## PRESENTACIÓN DE TESIS DOCTORAL

REGULADO POR R.D. 99/2011 (NORMATIVA REGULADA POR ACUERDO 6.1/CG 23-7-19)

La comisión académica del programa de doctorado  
BIOLOGÍA MOLECULAR, BIOMEDICINA E INVESTIGACIÓN CLÍNICA.

utilizando el procedimiento acordado por la misma, previo informe del director/es, así como del tutor, ha acordado  
 **AUTORIZAR** /  **NO AUTORIZAR** la presentación de la tesis doctoral cuyos datos se citan a continuación:

### DOCTORANDO

NOMBRE APELLIDOS  
Dario Martínez Baena  
DENOMINACIÓN DEL PROGRAMA DE DOCTORADO CURSADO POR EL DOCTORANDO  
BIOLOGÍA MOLECULAR, BIOMEDICINA E INVESTIGACIÓN CLÍNICA.

### DIRECTOR/ES DE LA TESIS DOCTORAL

NOMBRE Y APELLIDOS	DNI	UNIVERSIDAD / CENTRO / DEPARTAMENTO / INSTITUTO
Pablo Parra Membrives	27319187V	Universidad de Sevilla/F. Medicina/Dpto. Cirugía

### LENGUA DE LA TESIS Y FECHA PREVISTA DE DEFENSA

LENGUA DE REDACCIÓN DE LA TESIS	LENGUA EN LA QUE DEFENDERÁ LA TESIS	FECHA PREVISTA DE DEFENSA
Castellano	Castellano	Julio 2021

### TUTOR/A DE LA TESIS DOCTORAL

NOMBRE Y APELLIDOS  
Pablo Parra Membrives

### DENOMINACIÓN DE LA TESIS DOCTORAL

DETERMINACIÓN PREOPERATORIA DE LA TOXICIDAD HEPÁTICA INDUCIDA POR QUIMIOTERAPIA DE INDUCCIÓN O CONVERSIÓN EN PACIENTES CON METÁSTASIS HEPÁTICAS DE CÁNCER COLORRECTAL MEDIANTE EL ASTOMETRÍA TRANSITORIA HEPÁTICA Y ESTUDIO DE LA CAPACIDAD DE PREDICCIÓN DE LA ELASTOMETRÍA SOBRE LA MORBILIDAD TRAS RESECCIÓN HEPÁTICA EN LOS PACIENTES TRATADOS.

### MODALIDADES DE TESIS DOCTORAL (en su caso)

- TESIS POR COMPENDIO DE PUBLICACIONES  
 TESIS SOMETIDA A CONFIDENCIALIDAD  
 TESIS QUE OPTA A LA MENCIÓN DE DOCTORADO INTERNACIONAL  
 TESIS QUE OPTA A LA MENCIÓN DE DOCTORADO INDUSTRIAL  
 TESIS EN RÉGIMEN DE COTUTELA

Sevilla, 28 de junio de 2021

El director (1)

El director (2)

El director (3)

El tutor

Fdo. Pablo Parra Membrives

Fdo. \_\_\_\_\_

Fdo. \_\_\_\_\_

Fdo. Pablo Parra Membrives

El Presidente de Comisión Académica

Fdo. \_\_\_\_\_

**SRA. PRESIDENTA DE LA COMISIÓN EJECUTIVA**  
**PARRA MEMBRIVES PABLO -**  
**27319187V**

Firmado digitalmente por PARRA MEMBRIVES PABLO -  
27319187V

Fecha: 2021.06.28 10:56:47 +02'00'

#### INFORMACIÓN BÁSICA SOBRE PROTECCIÓN DE DATOS

En aplicación del principio de transparencia y lealtad regulado en el Reglamento General de Protección de datos RGPD UE 2016/679 se le informa que la Universidad de Sevilla es responsable del presente tratamiento, "ORGANIZACIÓN Y GESTIÓN DE LOS ESTUDIOS DE DOCTORADO" que tiene como finalidad la gestión académica, económica y administrativa de los procesos relacionados con los estudios de doctorado correspondientes al tercer ciclo de las enseñanzas universitarias oficiales, conducente a la adquisición de las competencias y habilidades relacionadas con la investigación científica, y a la obtención del Título de Doctor o Doctora.  
El tratamiento se realiza por ser necesario para el cumplimiento de una obligación legal aplicable al responsable del tratamiento; por ser necesario para el cumplimiento de una misión realizada en interés público o en el ejercicio de poderes públicos conferidos al responsable del tratamiento; y por contar con el consentimiento expreso e informado, en su caso. De acuerdo con las citadas normas, tiene derecho a acceder, rectificar y suprimir sus datos personales, así como a otros derechos que puede consultar, junto a una información adicional más detallada, en el enlace: <https://sic.us.es/sites/default/files/pdc/doctorado.pdf>

<b>Código Seguro De Verificación</b>	uhgLTfM0xz+HgdvRsmmaDA==	<b>Fecha</b>	29/06/2021
<b>Firmado Por</b>	ESPERANZA RODRIGUEZ MATARREDONA	<b>Página</b>	1/1
<b>Url De Verificación</b>	https://pfirma.us.es/verifirma/code/uhgLTfM0xz+HgdvRsmmaDA==		









UNIVERSIDAD DE SEVILLA

**FACULTAD DE MEDICINA**

**Departamento de Cirugía**