

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA



DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA

**INFLUENCIA DE LA QUIMIOTERAPIA PREOPERATORIA
EN EL PARÉNQUIMA HEPÁTICO Y EN LA EVOLUCIÓN
POSTQUIRÚRGICA DE PACIENTES SOMETIDOS A
HEPATECTOMÍA POR METÁSTASIS DE CARCINOMA
COLORRECTAL.**

TESIS DOCTORAL presentada por el Licenciado en Medicina
D. Joaquín Gómez Ramírez para optar al grado de Doctor en Medicina
por la Universidad Autónoma de Madrid.

DIRECTORES:

Prof. Dr. D^a. Elena Martín Pérez

Prof. Dr. D. Carlos Gamallo Amat

MADRID, 2010

AGRADECIMIENTOS

Por supuesto, y en primer lugar a mi familia, en especial a mis padres y a María, sin su apoyo y sus ánimos no habría sido posible llegar hasta aquí. Gracias por permitirme “robar” horas de estar con vosotros para poder llevar a cabo este trabajo.

A mis amigos de Ciudad Real por seguir estando ahí a pesar de la distancia y mis ocupaciones.

A mis compañeros de residencia por los buenos momentos que me han hecho pasar, en especial a algunos de ellos por llegar a ser algo más que compañeros...

A toda la gente del hospital que tanto me han ayudado y enseñado en estos años, en especial al Dr. Larrañaga y todos los médicos adjuntos del servicio.

Al Dr. Julio Mayol, por despertar en mí la “curiosidad quirúrgica”.

A la unidad de Cirugía Hepatobiliopancreática de nuestro servicio, por colaborar en recoger las muestras de los pacientes para el estudio.

Al personal de quirófano por su comprensión y su ayuda en la obtención del material del trabajo.

A la Dra. Mar Pérez por facilitarme los protocolos de quimioterapia del servicio de Oncología Médica.

Al Dr. Íñigo García Sanz, por emplear parte de su tiempo en leerse todo este trabajo de forma desinteresada.

A Maribel, por su ayuda en la maquetación y en el formato.

Al Dr. Carlos Gamallo por su supervisión y su saber hacer en orientarme en el mundo de la histología hepática.

Y a la Dra. Elena Martín-Pérez, una de las personas que más me ha ayudado en estos años y a la que más cosas tengo que agradecer, por su apoyo, su tiempo y sus consejos. Gracias Elena.

ÍNDICE

I. INTRODUCCIÓN.....	1
1. METÁSTASIS HEPÁTICAS (MH) DE CARCINOMA COLORRECTAL (CCR).....	2
1.1. HISTORIA NATURAL DE LAS MH DE CCR	4
1.2. EVALUACIÓN DEL PACIENTE CON MH DE CCR	5
1.2.1. Diagnóstico de las MH.....	5
1.2.1.1. Marcadores tumorales	5
1.2.1.2. Pruebas radiológicas	6
1.2.1.2.1. <i>Ecografía</i>	6
1.2.1.2.2. <i>TC abdominal</i>	7
1.2.1.2.3. <i>RM abdominal</i>	7
1.2.1.2.4. <i>TC torácica</i>	8
1.2.1.2.5. <i>PET</i>	8
1.2.1.2.6. <i>Ecografía Intraoperatoria</i>	9
1.2.1.2.7. <i>Laparoscopia y ecografía laparoscópica</i>	10
1.2.2. Estadificación del paciente diagnosticado de MH	11
1.3. RESECABILIDAD DE LAS MH	12
1.3.1. Indicaciones para la cirugía de las MH de CCR	13
1.3.2. Contraindicaciones para la cirugía de las MH.....	16
1.4. RESECCIÓN HEPÁTICA.....	17
1.4.1. Valoración de la función hepática	17
1.4.2. Técnica quirúrgica	18
1.4.3. Métodos para ampliar la resección	23
1.4.3.1. Embolización portal preoperatoria.....	23
1.4.3.2. Hepatectomía en dos tiempos	24
1.4.3.3. Cirugía combinada con técnicas ablativas (radiofrecuencia y crioterapia) ...	24
1.5. MÉTODOS DE ABLACIÓN DE LAS MH	25
1.5.1. Radiofrecuencia (RF)	26
1.5.2. Crioterapia	28
1.6. CIRUGÍA SECUENCIAL INVERSA	28
1.7. FACTORES PRONÓSTICOS DE LAS MH	29
1.8. RESULTADOS DE LA CIRUGÍA DE LAS MH DE CCR.	30
SUPERVIVENCIA	
2. ENFERMEDAD HEPÁTICA GRASA NO ALCOHÓLICA (EHGNA)	33
2.1. DEFINICIÓN.....	33
2.2. PATOGÉNESIS DE LA EHGNA	34
2.2.1. Resistencia a la insulina.....	34
2.2.2. Factores genéticos	34
2.2.3. Leptina	35
2.2.4. Adiponectina.....	35
2.2.5. Fármacos.....	35
2.2.6. Factores nutricionales	35
2.3. FACTORES DE PROGRESIÓN A ESTEATOHEPATITIS NO ALCOHÓLICA	35
2.3.1. Estrés oxidativo	35

	<u>Pág.</u>
2.3.2. Depósitos de hierro	36
2.3.3. Colonización intestinal.....	36
2.4. CLASIFICACIÓN DE LA EHGNA	36
2.5. DIAGNÓSTICO	38
2.6. TRATAMIENTO DE LA EHGNA	39
3. SÍNDROME DE OBSTRUCCIÓN SINUSOIDAL (SOS).....	40
3.1. PATOGENIA	40
3.2. DIAGNÓSTICO	41
3.3. TRATAMIENTO.....	41
4. LÍNEAS ACTUALES DE QUIMIOTERAPIA EN EL CCR	43
4.1. INTRODUCCIÓN	43
4.2. FLUORPIRIMIDINAS	43
4.2.1. 5-Fluorouracilo (5-FU)	43
4.2.2. Capecitabina (Xeloda®)	45
4.2.3. Tegafur con uracilo (UFT®).....	45
4.3. IRINOTECÁN	45
4.4. OXALIPLATINO	47
4.5. ANTICUERPOS MONOCLONALES	48
4.5.1. Bevacizumab (Avastin®).....	48
4.5.2. Cetuximab (Erbix®).....	50
4.5.3. Panitumumab (Vectibix®, ABX-EGF)	51
II. HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS.....	52
1. HIPÓTESIS DE TRABAJO.....	53
2. OBJETIVOS.....	54
III. PACIENTES Y MÉTODOS.....	55
1. DISEÑO DEL ESTUDIO	56
1.1. SELECCIÓN DE LA MUESTRA DE INTERVENCIÓN	56
1.1.1. Criterios de inclusión	56
1.1.2. Criterios de exclusión	57
2. VARIABLES DE ESTUDIO.....	58
2.1. VARIABLES DEMOGRÁFICAS	58
2.2. VARIABLES PREOPERATORIAS.....	58
2.3. VARIABLES DE LA CIRUGÍA.....	58
2.4. VARIABLES POSTOPERATORIAS	58
3. PROCEDIMIENTO QUIRÚRGICO	60

	<u>Pág.</u>
4. EVALUACIÓN HISTOLÓGICA.....	61
4.1. TEJIDOS	61
4.2. ANÁLISIS DE LA PIEZA	61
5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	64
5.1. ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA.....	64
5.2. ESTADÍSTICA ANALÍTICA	64
6. ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES.....	65
6.1. CONSENTIMIENTO INFORMADO.....	65
6.2. CONFIDENCIALIDAD	65
 IV. RESULTADOS	 66
1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LA EPIDEMIOLOGÍA DE LA POBLACIÓN	67
2. ANÁLISIS EN FUNCIÓN DEL GRUPO DE TRATAMIENTO	69
2.1. ANTECEDENTES PERSONALES	69
2.2. VARIABLES PREOPERATORIAS.....	70
2.2.1. Características de las metástasis	70
2.2.2. Tratamiento quimioterápico tumor primario/MH.....	70
2.3. VARIABLES INTRAOPERATORIAS	73
2.4. VARIABLES DEL POSTOPERATORIO INMEDIATO	74
2.4.1. Función hepática	74
2.4.2. Complicaciones hepáticas	80
2.4.3. Complicaciones médicas.....	82
2.4.4. Reintervención/ drenaje percutáneo	82
2.4.5. Mortalidad.....	83
2.4.6. Estancia hospitalaria	83
2.5. EVALUACIÓN HISTOLÓGICA	84
2.5.1. EHGNA.....	84
2.5.2. SOS	89
3. RELACIÓN HALLAZGOS HISTOLÓGICOS CON MORBIMORTALIDAD	93
3.1. EHGNA	93
3.1.1. Antecedentes personales.....	93
3.1.2. Variables preoperatorias	94
3.1.2.1. Características de las metástasis	94
3.1.2.2. Tratamiento quimioterápico tumor primario/MH	95
3.1.3. Variables intraoperatorias	98
3.1.4. Variables postoperatorias	98
3.1.4.1. Función hepática	98
3.1.4.2. Morbimortalidad	101
3.2. DILATACIÓN SINUSOIDAL.....	104
3.2.1. Antecedentes personales.....	104

	<u>Pág.</u>
3.2.2. Variables preoperatorias	105
3.2.2.1. Características de las metástasis	105
3.2.2.2. Tratamiento quimioterápico tumor primario/MH	106
3.2.3. Variables intraoperatorias	108
3.2.4. Variables postoperatorias	109
3.2.4.1. Función hepática	109
3.2.4.2. Morbimortalidad	113
V. DISCUSIÓN.....	116
1. LESIÓN HEPÁTICA ASOCIADA A QUIMIOTERAPIA.	
HALLAZGOS HISTOLÓGICOS	120
1.1. QUIMIOTERAPIA Y ESTEATOSIS	120
1.2. QUIMIOTERAPIA Y ESTEATOHEPATITIS	124
1.3. QUIMIOTERAPIA Y SOS	128
1.4. BEVACIZUMAB Y EFECTOS EN EL TEJIDO HEPÁTICO.....	132
2. IRINOTECÁN, EHGNA Y RELEVANCIA CLÍNICA	133
2.1. RELACIÓN IRINOTECÁN CON MORBIMORTALIDAD.....	133
2.2. RELACIÓN ESTEATOSIS CON MORBIMORTALIDAD	133
2.3. RELACIÓN ESTEATOHEPATITIS CON MORBIMORTALIDAD	136
3. OXALIPLATINO, SOS Y RELEVANCIA CLÍNICA	138
3.1. RELACIÓN OXALIPLATINO CON MORBIMORTALIDAD	138
3.2. RELACIÓN SOS CON MORBIMORTALIDAD	141
4. DURACIÓN DE LA QUIMIOTERAPIA Y MORBILIDAD	144
5. INTERVALO ENTRE FIN DE QUIMIOTERAPIA E INTERVENCIÓN	
QUIRÚRGICA	147
VI. CONCLUSIONES	148
VII. RESUMEN	150
VIII. BIBLIOGRAFÍA	153
IX. ANEXOS.....	174
ANEXO I: PROTOCOLOS DE QUIMIOTERAPIA SISTÉMICA	175
ANEXO II: CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA RESECCIÓN HEPÁTICA POR CIRUGÍA	
ABIERTA	184
ANEXO III: HOJAS DE RECOGIDA DE DATOS.....	189
ANEXO IV: APROBACIÓN COMITÉ ÉTICO HUP.....	193

ABREVIATURAS

APO E:	Apolipoproteína E
CCR:	Cáncer Colorrectal
CEA:	Antígeno Carcinoembrionario
CHC:	Carcinoma Hepatocelular
CSI:	Cirugía Secuencial Inversa
DM:	Diabetes Mellitus
DPD:	Dihidropirimidina Dehidrogenasa
ECOI:	Ecografía Intraoperatoria
EGF:	Factor de Crecimiento Epidérmico
EHGNA:	Enfermedad Hepática Grasa No Alcohólica
EPPO:	Embolización Portal Preoperatoria
FA:	Fosfatasa Alcalina
5-FU:	5-Fluorouracilo
GGT:	Gamma Glutamyltranspeptidasa
GOT/AST:	Aspartatoaminotransferasa
GPT/ALT:	Alaninoaminotransferasa
HTA:	Hipertensión arterial
IMC:	Índice de Masa Corporal
LV:	Leucovorina
MH:	Metástasis Hepáticas
MTTP:	Proteína Transferencia de los Triglicéridos Microsomales
NAS:	Nonalcoholic Fatty Liver Disease Activity Score (sistema de gradación de gravedad de esteatohepatitis)
PPAR-α:	Receptor Activo por Peroxisoma en Proliferación
PET:	Tomografía con Emisión de Positrones
RF:	Radiofrecuencia
RM:	Resonancia Magnética
SOS:	Síndrome de Obstrucción Sinusoidal (SOS)
TC:	Tomografía Computarizada
TF:	Timidina Fosforilasa
TS:	Timidilato Sintasa
UGT1A1:	UDP-glucuroniltransferasa 1A1
VEGF:	Factor de Crecimiento de Endotelio Vascular
VHB:	Virus Hepatitis B
VHC:	Virus Hepatitis C

I. INTRODUCCIÓN

1. METÁSTASIS HEPÁTICAS DE CARCINOMA COLORRECTAL

El cáncer colorrectal (CCR) es el tumor más frecuente en nuestro medio. Su incidencia está en aumento, con un incremento anual de hasta el 2,6%, y constituye la primera causa de muerte por cáncer cuando se analizan conjuntamente los casos surgidos en los hombres y en las mujeres. Aproximadamente 148.000 nuevos casos de CCR se diagnostican al año en EEUU, y alrededor de 50.000 personas fallecen por esta causa, representando alrededor del 9% del total de las muertes por cáncer¹. En España aparecen alrededor de 25.600 nuevos casos al año. La mortalidad e incidencia son sustancialmente menores que las de los países del norte de Europa, y las tasas están por debajo de las tasas promedio de Europa, pero con una mortalidad ya superior a la de Francia, Italia y Reino Unido y una tendencia temporal en ascenso. En la Unión Europea, de forma global las tasas más bajas de mortalidad corresponden a Grecia, Finlandia y Suecia y las más altas a Dinamarca, Luxemburgo y Alemania.

La edad es el factor de riesgo principal, siendo rara su aparición antes de los 40 años, y apareciendo en el 90% de los casos en pacientes mayores de 50 años. Además, factores genéticos y ambientales influyen de forma decisiva en el riesgo de padecer este tipo de tumores. La mayoría de estos tumores son adenocarcinomas que se clasifican por su histología (grado de diferenciación) y por su extensión, según la clasificación TNM 7ª edición (2010) publicada por la Asociación Americana contra el Cáncer ("AJCC")² (Tabla 1).

TUMOR PRIMARIO (T)			
Tx	Tumor primario no puede ser evaluado.		
T0	No evidencia de tumor primario.		
Tis	Carcinoma in situ.		
T1	Tumor invade submucosa.		
T2	Tumor invade muscularis propia.		
T3	Tumor invade serosa.		
T4a	Tumor penetra en el peritoneo visceral		
T4b	Tumor invade otros órganos o estructuras		
GANGLIOS LINFÁTICOS REGIONALES (N)			
NX	Ganglios regionales no estudiados.		
N0	No ganglios regionales afectados.		
N1	Metástasis en 1 a 3 ganglios.		
N1a	Metástasis en 1 ganglio.		
N1b	Metástasis en 2 ó 3 ganglios.		
N1c	Depósitos tumorales en subserosa, mesenterio, o tejidos pericólicos.		
N2	Metástasis en 4 o más ganglios.		
N2a	Metástasis en 4 a 6 ganglios.		
N2b	Metástasis en más de 7 ganglios.		
METÁSTASIS A DISTANCIA (M)			
MX	Metástasis a distancia no estudiadas.		
M0	No metástasis a distancia.		
M1a	Existencia de metástasis en un órgano.		
M1b	Existencia de metástasis en más de un órgano.		
ESTADIFICACIÓN			
Estadio 0	Tis	N0	M0
Estadio I	T1-2	N0	M0
Estadio IIA	T3	N0	M0
Estadio IIB	T4a	N0	M0
Estadio IIC	T4b	N0	M0
Estadio IIIA	T1-2	N1	M0
	T1	N2a	M0
Estadio IIIB	T3-4a	N1/N1c	M0
	T2-T3	N2a	M0
	T1-T2	N2b	M0
Estadio IIIC	T4a	N2a	M0
	T3-T4a	N2b	M0
	T4b	N1-N2	M0
Estadio IVA	Cualquier T	Cualquier N	M1a
Estadio IVB	Cualquier T	Cualquier N	M1b

Tabla 1. Clasificación TNM del CCR².

El factor pronóstico más importante en estos pacientes es la estadificación en el momento de la resección³ (Tabla 2):

ESTADIO	SUPERVIVENCIA A 5 AÑOS
I	93%
IIA	85%
IIB	72%
IIIA	83%
IIIB	64%
IIIC	44%
IV	8%

**Tabla 2. Supervivencia CCR según estadios
(basado en TNM 6º Ed.)**

En la última década, el tratamiento del CCR ha cambiado sustancialmente con la introducción de nuevos fármacos quimioterápicos y de tratamientos dirigidos frente a dianas celulares.

1.1. HISTORIA NATURAL DE LAS METÁSTASIS HEPÁTICAS DE CCR

El hígado es el lugar más frecuente de metástasis del CCR. Alrededor del 50% de los pacientes con cáncer de colon o recto presentarán en el curso de su evolución metástasis hepáticas (MH), del 15% al 25% en el momento del diagnóstico inicial (metástasis sincrónicas) y del 20% al 25% durante el curso de su enfermedad (metástasis metacrónicas)⁴. La resección hepática es el único tratamiento que actualmente ofrece una posibilidad de supervivencia a largo plazo en pacientes con MH de CCR. No obstante, aunque aproximadamente el 30% de los pacientes con MH tiene enfermedad limitada al hígado, la resección hepática ha sido históricamente una opción terapéutica en sólo el 10 a 25% de estos pacientes^{5, 6}. El pronóstico de los pacientes con MH no tratadas es malo, siendo su mediana de supervivencia entre 6 y 18 meses. Con la resección quirúrgica de las MH de CCR, en pacientes seleccionados, se obtienen supervivencias a los 5 años del 25% al 40%⁷⁻¹⁰. Con los recientes avances en las pruebas radiológicas, cirugía y oncología médica, una proporción mucho mayor de pacientes puede, en la actualidad ser candidata a resección^{4, 11, 12}.

Dado que la resección hepática es la única opción con intención curativa, el objetivo primordial del tratamiento es rescatar para la cirugía MH inicialmente irresecables. Así, se

han perfeccionado mecanismos para aumentar la resecabilidad: embolización portal¹³, resección en dos tiempos¹⁴, técnicas de destrucción in situ^{15, 16}, resección de la enfermedad extrahepática¹⁷, técnicas de exclusión vascular (pedicular, hepática, total), quimioterapia de conversión o quimioterapia neoadyuvante sistémica o regional¹⁷⁻¹⁹. La aparición de nuevos agentes quimioterápicos y sus combinaciones ofrece a pacientes con MH de CCR, inicialmente irresecables, la posibilidad de una cirugía de rescate con intención eventualmente curativa y han mejorado de forma sustancial la esperanza de vida de los pacientes con CCR metastásico.

1.2. EVALUACIÓN DEL PACIENTE CON MH DE CCR

1.2.1. Diagnóstico de las MH

1.2.1.1. Marcadores tumorales

El antígeno carcinoembrionario (CEA) es el marcador tumoral de mayor utilidad en el diagnóstico y el seguimiento del CCR tanto primario como metastásico. Se trata de una glucoproteína sintetizada por los tejidos embrionarios del tracto digestivo y por neoplasias, cuya concentración sérica normal en el adulto es igual o inferior a 5 µg/l. El metabolismo del CEA es hepático, por lo que sus valores plasmáticos se elevan en diferentes enfermedades hepáticas no malignas, como la hepatitis viral, la necrosis hepática, la cirrosis hepática, la colecistitis aguda, la obstrucción biliar y la pancreatitis aguda. En otras afecciones no hepáticas, como la bronquitis crónica, la colitis ulcerosa, el enfisema pulmonar, la neumonía, la tuberculosis pulmonar y la úlcera péptica, también se puede encontrar una elevación del CEA. A pesar de lo expuesto, unos valores elevados del CEA en el suero suelen significar la presencia de tumoraciones digestivas, fundamentalmente colorrectales, y aunque su valor predictivo en poblaciones no seleccionadas es tan bajo que lo hace inaceptable para el cribado, su positividad en pacientes con sospecha de CCR resulta útil para confirmar el diagnóstico²⁰.

Aproximadamente el 25% de los pacientes con MH de CCR son candidatos a resecciones hepáticas, con las que se puede obtener supervivencias a los 5 años de hasta el 40%. El CEA desempeña un papel importante en el diagnóstico de estas metástasis, y muestra una sensibilidad del 90% (y hasta del 100% en algunos estudios prospectivos) y una especificidad del 96%²¹.

Tras la resección hepática de las metástasis, el porcentaje de recidivas es del 50-80%. Éstas pueden detectarse mediante determinaciones seriadas de los valores de CEA,

puesto que es el indicador más frecuente de recurrencia en pacientes asintomáticos. Así, la monitorización de estos valores en suero, tras la resección de las metástasis, tiene una sensibilidad del 33% y una especificidad del 81% en la detección de MH asintomáticas. En estos pacientes el CEA también tiene valor pronóstico. Por una parte, los valores preoperatorios elevados se correlacionan con un peor pronóstico. Pero también la persistencia de altas concentraciones de CEA entre 1 y 3 meses después de la hepatectomía se correlaciona con un pronóstico más adverso.

El CEA tiene valor pronóstico en relación con el tratamiento quimioterápico de las MH. Los valores previos a la quimioterapia se relacionan con el pronóstico posterior y se consideran marcadores potenciales de la respuesta a ésta. Posteriormente, la disminución durante el tratamiento citostático se correlaciona con un mejor pronóstico respecto a los pacientes en que persisten valores altos²². A pesar de ello, no se ha demostrado que su monitorización durante la quimioterapia modifique la supervivencia, la calidad de vida y los costes del tratamiento. Los niveles de CEA son complementarios a la historia y la exploración en el diagnóstico de MH. También pueden estar aumentados los niveles séricos de fosfatasa alcalina (FA), aspartatoaminotransferasa (GOT/AST), alaninoaminotransferasa (GPT/ALT), gamma glutamil-transpeptidasa (GGT) y ocasionalmente alfafetoproteína.

Otro marcador útil en el diagnóstico de las MH de CCR es el c-erbB-2 soluble. Sus valores son significativamente más elevados en pacientes con CCR, y se correlacionan con estadios avanzados y la presencia de MH. Su descripción es reciente y su utilidad clínica no está establecida²³.

1.2.1.2. Pruebas radiológicas

En los últimos años se ha producido un importante avance en las técnicas de diagnóstico por la imagen como la ecografía, tomografía computarizada (TC), resonancia magnética (RM) o la tomografía con emisión de positrones (PET) y, más recientemente, PET/TC combinado que han mejorado la detección de MH y de enfermedad extrahepática. El empleo de estas modalidades de imagen ha mejorado la selección de los pacientes y ha facilitado la resección completa de las MH. La elección de cada técnica depende de las opciones terapéuticas del paciente.

1.2.1.2.1. *Ecografía*²⁴

Es el método más sencillo para el estudio del paciente con sospecha de MH. Es barato y no invasivo y adecuado para diferenciar lesiones sólidas de quísticas, aunque

operador- dependiente. La sensibilidad es del 94% en lesiones > 2 cm y del 56% en aquellas < 1 cm.

En los pacientes que sean candidatos a cirugía es importante valorar:

- Número
- Localización
- Relación con las estructuras vasculares
- Excluir enfermedad extrahepática, particularmente la recidiva local.

1.2.1.2.2. *TC abdominal*

Es el método de imagen más útil y reproducible en el momento actual para la detección de MH y para evaluar la enfermedad extrahepática. Permite adquirir imágenes de todo el abdomen en pocos segundos y estudiar el hígado en varias fases (arterial, portal y equilibrio). Debe ser considerado el método óptimo para el estudio prequirúrgico, porque además permite evaluar la enfermedad extrahepática y la recidiva locorregional.

Las MH de CCR se comportan como lesiones hipovasculares (hipodensas) respecto al parénquima hepático con captación periférica completa en fase portal²⁵. El diagnóstico diferencial se realiza con los hemangiomas, la esteatosis focal y las lesiones infracentimétricas. Estas últimas son un reto diagnóstico, ya que son difíciles de caracterizar por todas las técnicas de imagen. Las nuevas TC helicoidales de alta resolución tienen una fiabilidad diagnóstica con una sensibilidad superior al 90%²⁴, una especificidad aproximada del 85% y un valor predictivo positivo superior al 90%. Las lesiones infracentimétricas son más difíciles de caracterizar, con una sensibilidad de alrededor del 80%²⁶, y en la mayoría de las ocasiones será preciso realizar un control evolutivo a los 3 y 6 meses para confirmar la estabilidad.

1.2.1.2.3. *RM abdominal*

Es un método complementario para el estudio de las MH, particularmente en pacientes con alergia al contraste yodado, hígado esteatósico y en casos de insuficiencia renal. Presenta una sensibilidad y especificidad del 80-95% para lesiones subcentimétricas y cercana al 100% para MH con un tamaño superior a un centímetro²⁷. Las MH aparecen hipointensas en T1 e hiperintensas en T2. Su sensibilidad para detectar la enfermedad extrahepática es menor que la TC.

1.2.1.2.4. *TC torácica*

La sensibilidad para detectar metástasis pulmonares es del 95%, si son mayores de un centímetro. Se ha propuesto la realización de una TC torácica antes de la exéresis quirúrgica de MH, aunque dada la baja prevalencia de las lesiones pulmonares, esta recomendación ha sido puesta en duda²⁸.

1.2.1.2.5. *PET*

En la evaluación prequirúrgica de las MH, la PET-FDG revela la existencia de enfermedad irresecable extrahepática no sospechada o dudosa por TC (enfermedad locorregional, peritoneal o ganglionar), hasta en dos tercios de los pacientes, lo que permite evitar intervenciones quirúrgicas innecesarias en el 11-40% de ellos^{29, 30}.

Consiste en la captación de 18F-fluoro-2-deoxy-D-glucosa (FDG) que es alta en los depósitos tumorales del tejido hepático. La sensibilidad es del 92% al 100% con una especificidad del 85%-100%. Su indicación fundamental es el grupo de pacientes con mayor riesgo de enfermedad peritoneal o hepática oculta ya que la PET-FDG permite una mejor selección de los pacientes con MH potencialmente resecables, lo que conlleva un aumento de la supervivencia global^{31, 32}.

Los inconvenientes son su elevado coste y que no está disponible en muchos centros. En una serie de 100 pacientes consecutivos, Fernandez y colaboradores³³ atribuyeron la tasa de supervivencia a 5 años del 58% a una mejora en la selección de los pacientes mediante el empleo de PET preoperatoria además de la TC. Se ha recomendado que en pacientes candidatos a resección quirúrgica de MH de CCR, debe realizarse TC o RM para evaluar la resecabilidad de las MH añadiendo PET para valorar enfermedad extrahepática^{31, 32}. Estudios recientes sugieren que PET/TC combinado puede ser el método más seguro para estadificar el CCR avanzado⁴. No obstante, el valor real de la PET sobre los métodos convencionales diagnósticos es difícil de asegurar en ausencia de estudios randomizados. Wiering y colaboradores³⁴ en una revisión de seis artículos de alta calidad sobre el valor de PET en estos pacientes, observaron que la sensibilidad y especificidad de PET fue 79,9 y 92,3%, respectivamente, para enfermedad hepática, y 91,2 y 98,4%, respectivamente, para enfermedad extrahepática. Los valores de la TC fueron 82,7 y 84,1%, respectivamente para MH y 60,9 y 91,1%, respectivamente para metástasis extrahepáticas. El cambio de manejo clínico derivado de la realización del PET osciló del 20 al 32% (media 25%).

Por otro lado, la quimioterapia reciente puede alterar la sensibilidad de la PET para detectar metástasis colorrectales, relacionado con la disminución de la actividad metabólica

celular del tumor. En una serie de 42 pacientes sometidos a cirugía por metástasis de CCR, el 37% no se detectaron por PET cuando recibieron quimioterapia preoperatoria. Por el contrario, de los 29 pacientes que no recibieron tratamiento preoperatorio, el 23% no se detectaron por PET³⁵. Por ello, los resultados de la reestadificación con PET (particularmente si es negativo) deben interpretarse en el contexto de terapia reciente.

Por tanto, si se emplea quimioterapia neoadyuvante, la estrategia quirúrgica debe basarse en las pruebas radiológicas prequimioterapia ya que la respuesta a la quimioterapia puede disminuir la sensibilidad de los estudios preoperatorios, sobre todo de la PET^{4, 31, 32}.

1.2.1.2.6. *Ecografía intraoperatoria (ECOI)*

Es una técnica diagnóstica imprescindible en cirugía hepática que demuestra ser superior a todas las técnicas de imagen preoperatorias³⁶.

La ECOI tiene una sensibilidad y especificidad superior al 90% para la detección de MH, con mayor rendimiento diagnóstico comparada con la ecografía convencional, la TC helicoidal y la palpación en la laparotomía. Se considera el “gold estándar” para la evaluación de la extensión de la enfermedad intrahepática.

La combinación de ECOI y palpación permite detectar prácticamente el 100% de las lesiones hepáticas, y puede llegar a detectar un 25-30% de lesiones que no se habían detectado en el estudio preoperatorio³⁷. La limitación fundamental de la ECOI es la existencia de un hígado graso.

Mediante una sonda especial en forma de T de 5 ó 7,5 Mhz, la ECOI es útil en las siguientes situaciones:

- Visualizar lesiones previamente no detectadas.
- Delimitar las marcas anatómicas en relación al tumor.
- Identificar lesiones profundas en el hígado, particularmente las menores de 10 mm.
- Identificar variaciones anatómicas que pueden hacer la resección más difícil como venas hepáticas accesorias u orígenes comunes de los pedículos portales.

1.2.1.2.7. *Laparoscopia y ecografía laparoscópica*

La ecografía laparoscópica diagnóstica ha ampliado el papel de la laparoscopia estándar de estadificación al ser capaz de detectar pequeñas lesiones peritoneales y hepáticas no detectadas por otros métodos. Permite la inspección peritoneal, valoración del

parénquima hepático, enfermedad extrahepática y la invasión vascular. El beneficio obvio es evitar laparotomías innecesarias. Puede valorarse todo el hígado para excluir pequeñas lesiones empleando transductores flexibles pequeños (<1 cm) incorporados en la punta de un endoscopio. También es posible realizar biopsia si es necesario e identificar adenopatías aumentadas con vistas a estadificación. Los beneficios son similares a los de la cirugía abierta y ECOI ³⁸.

No obstante en el caso de las MH de CCR, si tenemos en cuenta que la mayoría de estos pacientes ya han sido intervenidos de su neoplasia primitiva y por tanto tienen adherencias y el estudio de imagen preoperatorio es minucioso, probablemente la utilidad de la ecografía laparoscópica sea más discutida.

Además, aunque la laparoscopia diagnóstica puede identificar metástasis intraperitoneales ocultas, evitando laparotomías innecesarias, no está indicada en todos los pacientes. Debe reservarse para aquellos pacientes que tienen el mayor riesgo de enfermedad oculta metastásica. Estos pacientes pueden identificarse empleando un sistema de puntuación clínico, derivado de 5 criterios preoperatorios que son predictores significativos de evolución en los análisis multivariados³⁹:

- Tumor primario con ganglios positivos.
- Intervalo libre de enfermedad <12 meses.
- MH múltiples (>1) en las pruebas radiológicas preoperatorias.
- CEA >200 ng/mL preoperatorio.
- Tamaño de la metástasis más grande, >5cm en las pruebas radiológicas preoperatorias.

Las diferencias de supervivencia según el sistema de puntuación clínico de riesgo (al que se asigna 1 punto por cada uno de los hallazgos anteriores) entre 1001 pacientes sometidos a resección hepática en las series originales se muestran en la tabla 3.

Score clínico de riesgo*	Supervivencia a:			Supervivencia mediana (meses)
	1 año	2 años	5 años	
0	93%	79%	60%	74
1	91%	76%	44%	51
2	89%	73%	40%	47
3	86%	67%	20%	33
4	70%	45%	25%	20
5	71%	45%	14%	22

Tabla 3. Sistema de puntuación clínico de riesgo en la evolución tras resección de MH de CCR.

En la actualidad, debido al incremento en la resolución y sensibilidad de las nuevas TC, el diagnóstico preoperatorio de estos pacientes es más preciso y son pocos los casos en los que es necesario recurrir a la laparoscopia diagnóstica.

1.2.2. Estadificación del paciente diagnosticado de MH

Antes de hacer cirugía de las MH de CCR es imprescindible confirmar 3 aspectos:

- 1) Estar seguros que el tumor primario está controlado.
- 2) Hacer un diagnóstico de extensión intrahepática.
- 3) Excluir la enfermedad extrahepática.

1) Control del tumor primario

Para estar seguros de que el tumor primario está controlado, se debe realizar:

- Colonoscopia (en ausencia de una previa de menos de 6 meses) para detectar recidiva endoluminal o una segunda neoplasia.
- TC helicoidal abdominal y pélvico⁴⁰, para descartar enfermedad extrahepática loco-regional. Esta prueba descarta una posible recidiva pélvica. No obstante, su sensibilidad y especificidad son bajas en el estudio pélvico. En casos dudosos, la PET ha demostrado ser eficaz.
- Hacer seguimiento periódico del CEA.

2) Diagnóstico de extensión intrahepática

Para hacer el diagnóstico de extensión hepática (número de nódulos, diámetro, relación con pedículos portales y venas suprahepáticas) la exploración más sensible,

específica y coste efectiva es la TC helicoidal bifásica (portal y equilibrio)⁴¹. La RM es útil en pacientes con esteatosis hepática, alergia al contraste yodado y casos con insuficiencia renal, por lo que se realizará en casos seleccionados

3) Excluir la enfermedad extrahepática

Para excluir la enfermedad extrahepática algunos autores recomiendan hacer una TC torácica, aunque como se ha comentado, esta recomendación recientemente está discutida²⁸. No obstante, la presencia de metástasis pulmonares no es contraindicación para la cirugía hepática. No se debe hacer de forma sistemática la gammagrafía ósea por la poca frecuencia de metástasis óseas. En casos de elevación de CEA y estudios de imagen negativos, la PET es útil particularmente para descartar recidiva locorregional en la región pélvica. No obstante, al igual que otras técnicas, se considera poco sensible para recidivas menores de 1 cm.

1.3. RESECABILIDAD DE LAS MH

Tradicionalmente la resección de MH se reservaba para pacientes con un máximo de tres lesiones en el mismo lóbulo siempre que fuera posible obtener 1 cm de margen libre y en aquellos sin metástasis linfáticas portales. En la actualidad, esos criterios se encuentran bajo constante revisión, debido principalmente a un gran avance en la técnica quirúrgica y en la terapia sistémica⁴². No existen unos criterios universalmente aceptados que definan que pacientes son perfectos candidatos para la resección quirúrgica, sino que la tendencia general lleva a una terapia quirúrgica agresiva en la mayoría de las ocasiones. Aunque se ha demostrado la importancia de algunos factores de riesgo, actualmente la única premisa necesaria para indicar la cirugía es poder extirpar toda la enfermedad macroscópica con márgenes libres de tumor. A pesar de esto, solamente entre un 20-30% de los pacientes van a poder beneficiarse del tratamiento quirúrgico de las MH de CCR. No obstante, el seguimiento intencionado de los pacientes con CCR debería permitir diagnosticar las MH en estadios más precoces y por tanto incrementar la tasa de resecabilidad. Los estudios de imagen preoperatorios han mejorado sensiblemente nuestra capacidad de diagnosticar la enfermedad extrahepática y de realizar un diagnóstico de extensión intrahepático más fidedigno y por lo tanto excluir de la cirugía aquellos pacientes que no van a ser resecables y que no van a beneficiarse de la operación.

1.3.1. Indicaciones para la cirugía de las MH del CCR

La definición de resecabilidad ha cambiado debido a las mejoras en la técnica quirúrgica y en las pruebas radiológicas^{4, 6, 31, 42-44}. Hasta no hace mucho tiempo, los criterios para definir resecabilidad se basaban en factores clinicopatológicos publicados en los últimos 40 años que eran predictivos de supervivencia tras resección hepática. Estos factores incluían estadio, edad, metástasis sincrónicas versus metacrónicas, intervalo libre de enfermedad desde el diagnóstico del tumor primario al diagnóstico de las MH, número, tamaño y distribución de las MH, nivel de CEA preoperatorio y presencia de enfermedad extrahepática^{39, 45}. Estos criterios antiguos, basados principalmente en las características de las MH, han dado paso a unos nuevos criterios en la posibilidad de realizar una resección completa micro y macroscópica (R0) de las lesiones hepáticas y de la enfermedad extrahepática dejando suficiente tejido residual para la regeneración hepática (Tabla 4)^{4, 31}.

1. Tratamiento macro y microscópico (R0) de la enfermedad es factible con resección sólo o resección combinada con radiofrecuencia (RF)*.
2. Pueden conservarse dos segmentos hepáticos adyacentes.
3. Puede preservarse el drenaje vascular y el biliar.
4. Remanente hepático futuro suficiente dependiendo del grado de función hepática subyacente (> 20% del volumen hepático estimado total) [†] .
5. Capacidad para tolerar la cirugía (ej., no riesgo excesivo debido a comorbilidades).

* No requeridos márgenes de 1 cm.

[†] 20-30% en hígado normal, 30-40% en hígado con esteatosis y 40-50% en hígado cirrótico.

La embolización de la vena porta puede emplearse para aumentar preoperatoriamente el tamaño del futuro remanente hepático al inducir hipertrofia.

Tabla 4. Definición de resecabilidad para la resección quirúrgica de las MH de CCR: Nuevos criterios.

Cada vez hay más consenso en que los factores clinicopatológicos tradicionales, aunque útiles en estratificar a los pacientes con vistas al pronóstico, no deberían emplearse para excluir pacientes resecables de la cirugía (Tabla 5). Todos los pacientes con enfermedad metastásica que puedan ser resecables (sin tener en cuenta los factores clinicopatológicos asociados) deben ser considerados para resección^{4, 46}. Existe evidencia que la falta de respuesta a la quimioterapia neoadyuvante es un indicador negativo de pronóstico^{47, 48}, y se ha sugerido que es una contraindicación relativa a la resección hepática⁴⁶.

• Edad avanzada ⁴⁹ .
• > 3 o 4 metástasis hepáticas ^{18, 50} .
• Tamaño del tumor > 5 cm ⁵¹ .
• Incapacidad para reseccionar con márgenes de 1-cm ^{9, 52} .
• Enfermedad bilobar ⁴ .
• Adenopatías en hilio hepático ⁴ .
• Enfermedad extrahepática ⁵³⁻⁵⁵ .

Tabla 5. Factores pronósticos clinicopatológicos tradicionales que no deben ser considerados contraindicaciones absolutas de resección en MH de CCR.

Hasta hace muy poco, la resección de las MH de CCR estaba contraindicada en pacientes con 4 ó más MH, situadas en los dos lóbulos, de gran diámetro o con recidiva extrahepática. Algunos estudios con muchos pacientes, de grupos muy especializados, han cuestionado este dogma, pues los resultados en estas indicaciones ampliadas son bastante buenos. La supervivencia a 5 años en resección hepática, en indicaciones ampliadas, es similar a la del resto de pacientes (Tabla 6).

Autor	Pacientes	Media MH	4 MH	Bilobar	Recidiva Extrahepática	Diámetro tumoral en cm	Supervivencia 5-años
Schele 1995 ⁵⁶	350	1,8	14 (9%)	57 (16%)	47 (13%)	>5cm 117(33%)	33%
Nordlinger 1996 ⁴⁵	1568	ND	183(12%)	351(22%)	250(12%)	>5cm 709(45%)	28%
Iwatsuki 1999 ⁵⁷	305	ND	62 (20%)	105(34%)	32(11%)	>10 cm 31(10%)	32%
Fong 1999 ³⁹	1001	2	154(15%)	398(40%)	88(9%)	>5cm 445(44%)	37%
Minagawa 2000 ⁵⁸	235	3,2	53(23%)	89(38%)	30(13%)	ND (Media: 4,5 cm)	38%
Figueras 2005 ⁸	501	2,6	130(26%)	194(39%)	73(15%)	>5cm 141(28%) >10cm 14(3%)	34%

ND: No disponible

Tabla 6: Resultados de la resección de MH en indicaciones ampliadas en series recientes.

Las indicaciones quirúrgicas más aceptadas, hasta hace muy poco, eran las MH únicas o en número inferior a 4 si tenían una situación unilobar y la presencia de enfermedad extrahepática era una contraindicación absoluta. En la tabla 7 se puede ver una comparación de las indicaciones convencionales frente a los nuevos criterios en estudios recientes de grandes series de centros con especial dedicación a este tipo de cirugía. Estos trabajos demuestran que se pueden ampliar las indicaciones quirúrgicas a pacientes con más de 4 MH, aunque tengan una distribución bilobar e incluso en presencia de enfermedad extrahepática, si es factible efectuar una resección macroscópicamente curativa. A pesar de haber extendido las fronteras de las indicaciones, la mortalidad operatoria se puede mantener por debajo del 5% y la supervivencia en unas cifras excelentes entre el 30 y 40% a los 5 años.

INDICACIONES CONVENCIONALES	ABORDAJE MODERNO AGRESIVO
<4 metástasis, enfermedad unilobar	No límites. Aceptable MH múltiples/bilobares, empleando quimioterapia neoadyuvante, resección por etapas, y resección/terapia local ablativa
Tamaño <5 cm	No límites
No enfermedad extrahepática	Pueden researse metástasis pulmonares
Margen de resección >1 cm	Margen de resección <1 cm se puede manejar con tratamiento ablativo del margen (criocirugía o radiofrecuencia)
Adecuado remanente hepático	Embolización de la vena porta para aumentar el volumen del remanente hepático
Resección de toda la enfermedad macroscópica	Restos pueden tratarse mediante ablación
No MH metacrónicas	Aceptable MH sincrónicas y metacrónicas
Ausencia de invasión de vena cava y confluencia de las venas hepáticas	No límites. Puede realizarse resección con reconstrucción de la vena cava/hepática
Ausencia de metástasis en ganglios del pedículo hepático	En ausencia de metástasis en tronco celíaco, las metástasis en ganglios del pedículo pueden researse para mejorar la supervivencia a 3 años

Tabla 7. Indicaciones convencionales vs. abordaje moderno en el tratamiento de las MH⁴²

1.3.2. Contraindicaciones para la cirugía de las MH

Con todo lo dicho anteriormente, y aunque no exista un consenso en cuanto a las contraindicaciones de la cirugía hepática, si existen casos en los que se debe plantear el riesgo/beneficio de la resección quirúrgica de las MH:

Absolutas

- Enfermedad primaria no controlada.
- Afectación hepática extensa que la función hepática residual tras la resección sería inadecuada.
- Ictericia.
- Ascitis.
- Metástasis extrahepáticas no tratables o adenopatías periportales.

Relativas

- Resección técnicamente compleja (ej. Resección de lóbulo caudado, I)

- Tumores que invaden la vena cava inferior.
- Afectación de la confluencia de la vena porta.
- Distribución bilobar o gran tamaño de las metástasis.

1.4. RESECCIÓN HEPÁTICA

La mejora de la supervivencia tras resección hepática en los pacientes con MH de CCR se atribuye a una combinación de factores como son la disminución de la mortalidad postoperatoria, la mejora de las técnicas quirúrgicas y de la selección de pacientes, la mayor realización de hepatectomía tras recurrencia y a un aumento del empleo de quimioterapia perioperatoria. Con respecto a la mortalidad postoperatoria, aunque las tasas históricas ascendían a más de 10% en la actualidad se aproximan al 1% en manos de cirujanos hepatobiliares experimentados, aún cuando se emplean procedimientos más complejos como la hepatectomía ampliada^{4, 5, 42, 44, 59}. La experiencia quirúrgica es un factor clave para determinar la tasa de éxito de la resección hepática. Varios estudios han demostrado una correlación positiva entre el volumen quirúrgico hepatobiliar y la evolución^{60, 61}.

1.4.1. Valoración de la función hepática

En el momento de planear la resección hepática más adecuada, es fundamental conocer la reserva funcional del hígado y saber si el remanente hepático será suficiente en calidad y cantidad. Un paciente con un hígado sano puede tolerar una hepatectomía de hasta el 75-80%. En las lobectomías hepáticas derechas, el volumen de los segmentos II y III tiene que ser superior al 30% del volumen total, pues un remanente hepático insuficiente es la principal contraindicación para la resección hepática. En esta situación, la embolización portal selectiva de la rama derecha de la porta puede conseguir una hipertrofia compensadora del lóbulo izquierdo, permitiendo la resección en pacientes irreseccables, con una supervivencia a cinco años, semejante a los pacientes con opción de resección de inicio¹³.

En relación con la calidad del hígado, en los casos con sospecha de hepatopatía se estudiarán los antecedentes personales, las alteraciones de la función hepática y la morfología hepática. Las hepatectomías derechas o izquierdas o la lobectomía derecha deben evitarse en pacientes que presenten esteatosis hepática severa, fibrosis hepática, hepatitis en actividad, quimioterapia en las últimas 2 semanas o cirrosis de cualquier estadio. Se puede realizar una biopsia del hígado no tumoral para valorar la reserva funcional hepática. La medición del volumen hepático se puede realizar mediante TC

helicoidal, con medición del volumen hepático remanente o usando el aclaramiento de diferentes sustancias para la medición del flujo sanguíneo hepático, entre ellas la más usada es el verde de indocianina^{62, 63}.

1.4.2. Técnica quirúrgica

Las resecciones hepáticas en las MH deben planificarse preoperatoriamente basándose en los estudios de imagen mediante TC helicoidal o RM. La exéresis debe ser lo más económica posible, y aunque se ha aconsejado que debe existir un margen de parénquima sano superior a 1 cm., en la actualidad se está observando buenos resultados con márgenes menores.

Son preferibles las resecciones anatómicas basadas en la segmentación hepática, porque permite efectuar previamente una ligadura y sección del pedículo vascular de los segmentos o del lóbulo a resecar y porque las complicaciones biliares postoperatorias son menos frecuentes. Para la nomenclatura se utiliza la segmentación de Couinaud (Fig. 1) y las resecciones hepáticas siguen la Clasificación de Brisbane, 2000⁶⁴ (Fig. 2).

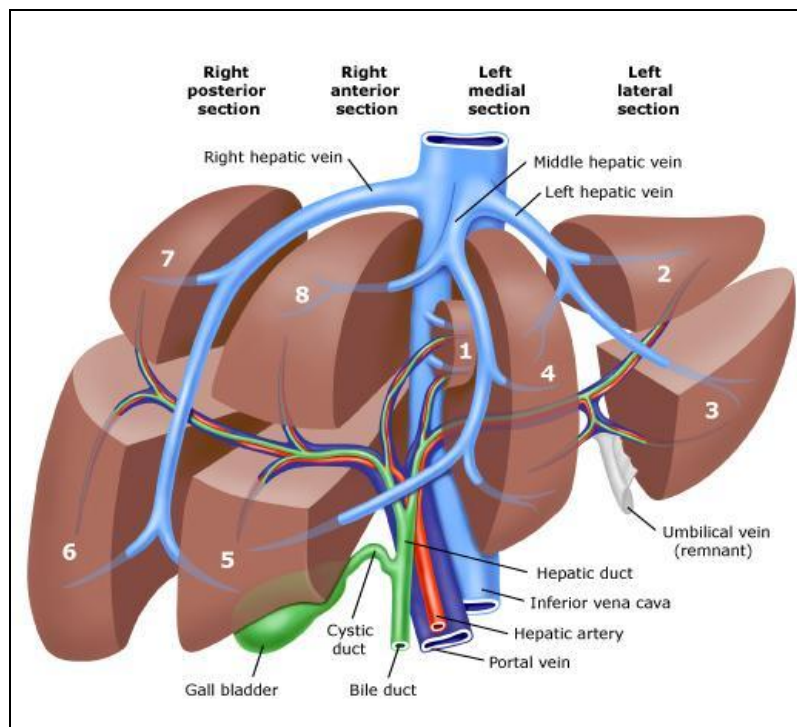


Fig. 1. Segmentos hepáticos según Couinaud.

1

First-order division

Anatomical Term	Couinaud segments referred to	Term for surgical resection	Diagram (pertinent area is shaded)
Right Hemiliver OR Right Liver	Sg 5-8(+/-Sg1)	Right Hepatectomy OR Right Hemihepatectomy (stipulate +/-segment 1)	
Left Hemiliver OR Left Liver	Sg 2-4 (+/-Sg1)	Left Hepatectomy OR Left Hemihepatectomy (stipulate +/-segment 1)	

Border or watershed: The border or watershed of the first order division which separates the two hemilivers is a plane which intersects the gallbladder fossa and the fossa for the IVC and is called the midplane of the liver.



2

Second-order division (second-order division based on bile ducts and hepatic artery)

Anatomical Term	Couinaud segments referred to	Term for surgical resection	Diagram (pertinent area is shaded)
Right Anterior Section	Sg 5,8	Add (-ectomy)to any of the anatomical terms as in Right anterior sectionectomy	
Right Posterior Section	Sg 6,7	Right posterior sectionectomy	
Left Medial Section	Sg 4	Left medial sectionectomy OR Resection segment 4 (also see Third order) OR Segmentectomy 4 (also see Third order)	
Left Lateral Section	Sg 2,3	Left lateral sectionectomy OR Bisegmentectomy 2,3 (also see Third order)	

3

Third-order division

Anatomical Term	Couinaud segments referred to	Term for surgical resection	Diagram (pertinent area is shaded)
Segments 1-9	Any one of Sg 1 to 9	Segmentectomy (e.g. segmentectomy 6)	
2 contiguous segments	Any two of Sg 1 to Sg 9 in continuity	Bisegmentectomy (e.g. bisegmentectomy 5,6)	

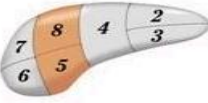



For clarity Sg. 1 and 9 are not shown. It is also acceptable to refer to ANY resection by its third-order segments, eg. right hemihepatectomy can also be called resection sg 5-8.

Border or watersheds: The borders or watersheds of the segments are planes referred to as intersegmental planes.

4

Addendum. Alternative second-order division

(second-order division based on portal vein)

Anatomical Term	Couinaud segments referred to	Term for surgical resection	Diagram (pertinent area is shaded)
Right Anterior Sector OR Right paramedian Sector	Sg 5,8	Add (-ectomy) to any of the anatomical terms as in Right anterior sectorectomy OR Right paramedian sectorectomy	
Right Posterior Sector OR Right Lateral Sector	Sg 6,7	Right posterior sectorectomy OR Right lateral sectorectomy	
Left Medial Sector OR Left Paramedian Sector	Sg 3,4	Left medial sectorectomy OR Left paramedian sectorectomy OR Bisegmentectomy 3,4	
Left Lateral Sector OR Left Posterior Sector	Sg 2	Left lateral sectorectomy OR Left posterior sectorectomy OR Segmentectomy 2	

Right anterior sector and Right anterior section are synonyms. Right posterior sector and Right posterior section are synonyms. Left medial sector and Left medial section are NOT synonyms and are NOT exchangeable terms. They do not describe the same anatomic areas. Left lateral sector and Left lateral section are also NOT synonyms and are NOT exchangeable terms.

Border or watersheds: The border or watersheds of second-order division based on PV are called right and left inteseptal planes. These have no surface markings.

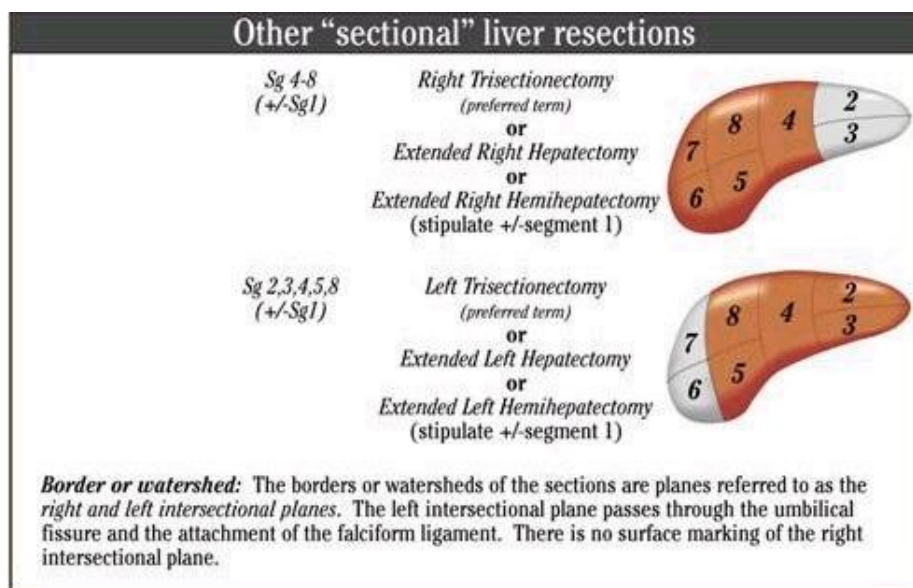


Fig. 2. Resecciones hepáticas siguiendo la Clasificación de Brisbane, 2000⁶⁴

En caso de resecciones mayores (hepatectomía derecha o izquierda) el abordaje extraglissoniano y la utilización de las máquinas de autosutura han contribuido a facilitar considerablemente el procedimiento. Las complicaciones y la mortalidad postoperatoria tras hepatectomía se relacionan con la magnitud de la hemorragia y el volumen de sangre transfundida. Por tanto para minimizar el sangrado, durante la sección parenquimatosa se utiliza la isquemia hepática mediante pinzamiento del hilio hepático (maniobra de Pringle), ligando todos los pequeños vasos y canalículos biliares para evitar el sangrado y las colecciones intraabdominales postoperatorias.

Toda hepatectomía se debe realizar de forma protocolizada, siguiendo los siguientes pasos:

a) Fase de movilización hepática:

Tras una incisión amplia y movilización hepática adecuada, que permita un acceso cómodo a la cara posterior del lóbulo derecho, se debe realizar una adecuada exploración intraoperatoria de la siguiente forma:

- Evaluación de la enfermedad extrahepática, palpando la zona de resección del tumor primario, principalmente la pelvis.
- Evaluación de la extensión de las MH en el hígado mediante:
 - Palpación bimanual cuidadosa

- ECOI con transductor de 5 o 7,5 MHz. Los objetivos de la ECOI, como ya se han comentado, son:

- Demostrar MH que habían pasado desapercibidas por las pruebas radiológicas preoperatorias y por tanto permitir una extirpación más completa de la enfermedad⁶⁵.
- Identificar las estructuras vasculares y su relación con las MH.
- Permite efectuar la exéresis con seguridad de respetar un margen mínimo de seguridad para evitar la recidiva⁶⁶.

b) Fase de transección hiliar:

Colecistectomía, transección de las estructuras vasculares y biliares del pedículo y control extrahepático de las venas suprahepáticas.

c) Fase de transección del parénquima:

Mediante clampaje hiliar intermitente:

Con el fin de disminuir la hemorragia, la necesidad de transfusión, y las complicaciones, la transección del parénquima se realiza mediante aspirador-disector ultrasónico (CUSA[®]) y con pinzamiento del hilio (maniobra de Pringle) en períodos de 15 minutos, con intervalos de reperfusión de 5 minutos, ligando las estructuras vasculares mayores. Para la hemostasia durante la transección se emplea Tissuelink[®]. La transección del parénquima hepático con el CUSA[®] ha demostrado reducir significativamente la hemorragia y las fístulas biliares con respecto a la técnica habitual de sección con pinza de Kelly o con digitoclasia⁶⁷. El disector ultrasónico es muy útil para la disección de los pedículos portales sectoriales y facilita una transección hepática mucho más estratégica y con mayor seguridad para conseguir márgenes libres de tumor en resecciones complejas.

El control vascular puede ser:

- Parcial (maniobra de Pringle).
- Total (maniobra de Pringle y clampaje de las venas suprahepáticas).
- Selectiva (clampaje selectivo).

Con esto se disminuye la hemorragia hepática y aumenta la posibilidad de una disección quirúrgica más depurada de los pedículos vasculares relacionados con los segmentos hepáticos en las que asientan las metástasis que reseca.

d) Fase de hemostasia y biliostasia:

Al final de la resección se debe controlar la hemorragia venosa y se inyecta azul de metileno diluido al 10% a través del conducto cístico para descartar fístulas biliares. El

drenaje no es obligatorio pero puede ser útil si sospechamos que pueden presentarse secreciones biliares. En ocasiones puede ser útil el coagulador de argón.

1.4.3. Métodos para ampliar la resección

El hígado es el órgano con mayor capacidad de regeneración tras una exéresis parcial del mismo. Se sabe que la ligadura de una rama portal conduce a la atrofia de ese lóbulo hepático, con hipertrofia compensatoria del resto del parénquima.

Existen situaciones clínicas en las cuales, aunque técnicamente es posible la resección de las metástasis, es preciso la realización de resecciones hepáticas muy extensas que conllevan un peligro de fallo hepático postoperatorio. Entre ellas se encuentran:

- Número elevado de metástasis
- Gran tamaño
- Situación bilobular
- Atrofia del lóbulo izquierdo

Existen diferentes técnicas que permiten ampliar las indicaciones y el tamaño de las resecciones con márgenes libres, convirtiendo en operables casos que no lo serían de otro modo y aumentando la seguridad de la cirugía.

1.4.3.1. Embolización portal preoperatoria

Para las situaciones descritas previamente, la embolización portal preoperatoria (EPPO) ha demostrado ser una forma efectiva de inducir la atrofia de la zona hepática embolizada y la hipertrofia compensadora de la porción no embolizada, incluso en pacientes con afectación de la función hepática¹³. Se debe planificar de forma cuidadosa el tipo y extensión del procedimiento quirúrgico para delimitar los segmentos portales que se van a embolizar, el material y la vía de acceso. Debe calcularse el porcentaje del futuro remanente hepático, de forma que si es inferior al 25% en hígados sanos o del 40% en hígados con enfermedad crónica o esteatosis, la embolización preoperatoria es obligada.

No existen contraindicaciones absolutas para la EPPO, aunque existen determinadas situaciones en las que el beneficio de este procedimiento es dudoso, que por lo general, coinciden con las contraindicaciones de la resección hepática (metástasis extrahepáticas no controladas, pacientes con hipertensión portal o clasificación de Child B o C, etc.)

El acceso al sistema portal se puede realizar de forma quirúrgica mediante laparotomía o laparoscopia, pero habitualmente este procedimiento se plantea durante el estudio preoperatorio y el acceso más frecuente es de forma percutánea.

Como complicaciones es frecuente que el paciente desarrolle cierto dolor abdominal tras el procedimiento, que se acompaña de náuseas, febrícula e incluso alteraciones analíticas leves que suelen desaparecer 24-48 horas después. Otras complicaciones menos frecuentes son: neumotórax, hemobilia, hemorragia o abscesos. Además como complicación grave pero infrecuente se ha descrito la embolización inadvertida de ramas portales no deseadas, que puede complicar la cirugía posterior.

1.4.3.2. Hepatectomía en dos tiempos

Es una cirugía secuencial cuyo objetivo es la resección completa en pacientes con metástasis bilobares múltiples imposibles de reseccionar en una única intervención¹⁴. En la primera intervención debe reseccionarse la mayor cantidad de tumor (generalmente en el lóbulo hepático izquierdo), y se realiza embolización de la rama portal contralateral, lo cual, tras un periodo de regeneración e hipertrofia del parénquima hepático, permite hacer en una segunda intervención una hepatectomía posiblemente curativa. Tras la primera resección, el remanente hepático se hipertrofia y la quimioterapia sistémica limita el crecimiento y la extensión de la enfermedad. La segunda hepatectomía se realiza única y exclusivamente con intención curativa, en ausencia de progresión tumoral y cuando la hipertrofia hepática permite reducir el riesgo de insuficiencia hepática posquirúrgica. Con esta técnica quirúrgica se consigue una supervivencia semejante a la de los pacientes de inicio reseccionables. Sin embargo, hay que admitir que la selección del paciente candidato es de gran importancia, representando sólo el 27% de los pacientes con metástasis hepáticas bilobares.

1.4.3.3. Cirugía combinada con técnicas ablativas (radiofrecuencia y crioterapia)

Son métodos eficaces para destruir tumores de forma localizada que no pueden ser reseccionados (ver más adelante). El uso de estas técnicas es particularmente útil en el caso de hepatectomías ampliadas por metástasis bilaterales, reseccionando el mayor volumen tumoral posible y practicando estas técnicas sobre las metástasis no reseccionadas. La asociación de cirugía, radiofrecuencia (RF) y quimioterapia permite una supervivencia a tres años del 47%. No es comparable a la cirugía radical pero es mejor que sólo la quimioterapia paliativa⁶⁸.

1.5. MÉTODOS DE ABLACIÓN DE LAS MH

La destrucción de tumores hepáticos por aplicación intratumoral, de frío o calor, es una técnica que puede aumentar las posibilidades de tratamiento de las MH. No obstante la resección quirúrgica, si es posible, siempre obtendrá mejores resultados y las posibilidades de recidiva serán más pequeñas. Entre los métodos físicos de destrucción (o ablación tumoral) los más utilizados son la RF y la crioterapia. La RF se está imponiendo a la crioterapia por precisar de menor utillaje y tener un menor coste.

1.5.1. Radiofrecuencia

La ablación por RF es una técnica de tratamiento térmico localizado designado a producir destrucción tumoral a temperaturas que exceden los 50° C. Al aplicar la energía, las proteínas intracelulares se desnaturalizan y la membrana celular se destruye por la disolución y fusión de las dobles capas lipídicas, produciéndose la citodestrucción directa en los tejidos tratados. La vibración iónica provoca, por fricción, un incremento de la temperatura en los tejidos que rodean el electrodo y origina muerte celular por necrosis de coagulación. Para ello, se inserta una fina cánula en el centro del tumor bajo control ecográfico aplicando una corriente alterna de alta frecuencia (460 kHz) procedente de un generador⁶⁹ (Fig. 3).

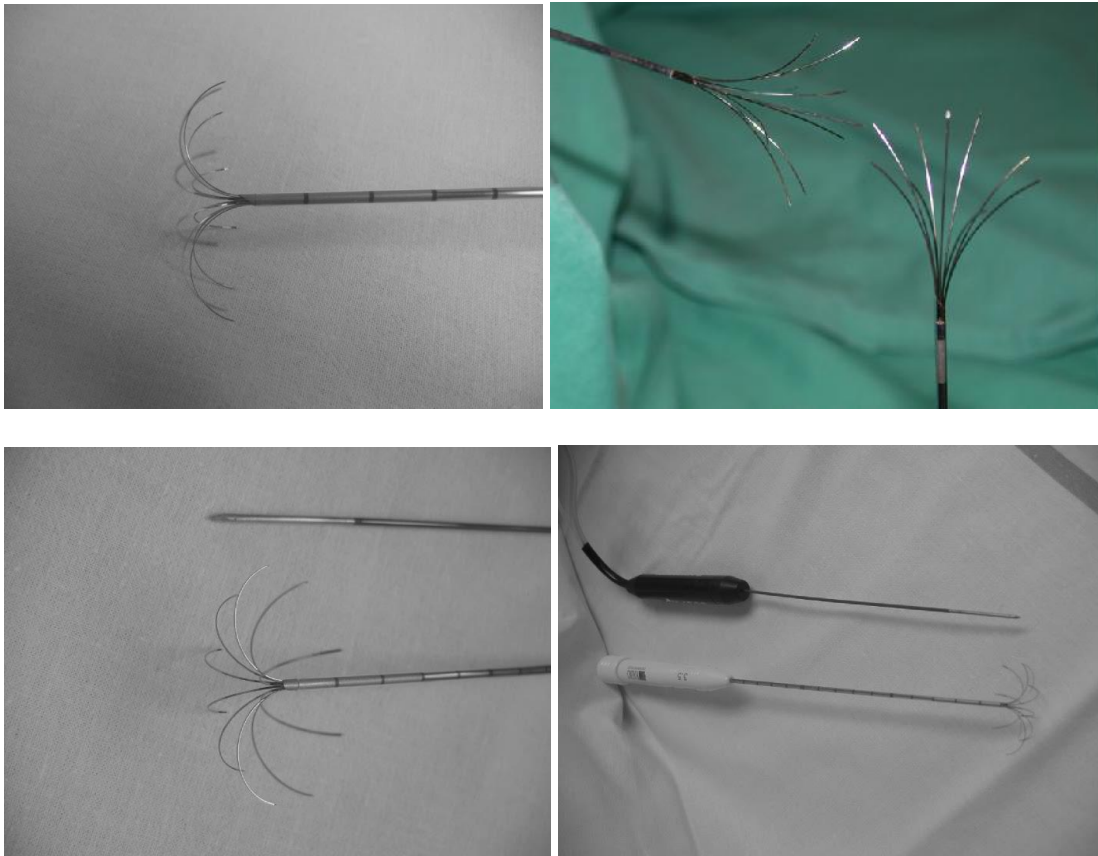


Fig 3. Cánulas de RF.

La RF debe ser usada sólo como adyuvante a la resección en cirugías con intención curativa y no como alternativa a la resección^{70,71}.

El empleo de esta técnica puede hacer posible destruir tumores profundos en el hígado sin resección mayor y sin pérdida significativa de sangre, preservar la mayor cantidad de tejido hepático normal y combinar la resección de un lóbulo hepático con destrucción tumoral localizada en el otro, aumentando el número de tumores resecables. Las indicaciones de la RF son: a) tumores irresecables limitados al hígado, donde se incluyen tumores hepáticos en una localización tal que no sea posible la resección del mismo con márgenes de seguridad como los tumores localizados próximos a la entrada de las venas suprahepáticas en la vena cava inferior y carcinomas hepatocelulares (CHC) de pequeño tamaño en pacientes cirróticos no candidatos a cirugía por poseer una reserva hepática no adecuada para tolerar una resección mayor limitada⁷²; b) número: menos de 5 o 6 lesiones hepáticas metastásicas o menos de 3 CHC (una excepción son las MH de tumores endocrinos sintomáticos en los que se ha realizado la ablación de hasta 15 lesiones)⁷³; c) tamaño: lesiones menores de 5-6 cm de diámetro (aunque cada vez más se admiten lesiones más grandes); d) cuando se utiliza como una técnica complementaria,

asociada a la resección quirúrgica, en pacientes con MH bilobares; y e) tratamiento de la lesión residual o recurrente tras resección hepática⁷⁴.

Las contraindicaciones al tratamiento incluyen existencia de metástasis extrahepáticas, ascitis refractaria, invasión vascular por el tumor, existencia de otro tumor maligno, cirrosis (Child C), evidencia de infección activa e insuficiencia renal. Se han excluido los tumores adyacentes al hilio hepático por la posibilidad de producir lesión térmica en la vía biliar que originaría fístula biliar o estenosis. No se excluyen los tumores cercanos a grandes vasos porque el flujo sanguíneo actúa como dispersor del calor y protege el endotelio vascular de la lesión térmica permitiendo la completa coagulación del tejido inmediatamente alrededor de la pared del vaso.

La ablación por RF puede realizarse por vía percutánea, laparoscópica o por cirugía abierta y su elección debe individualizarse según las características de cada paciente. El abordaje percutáneo es el menos invasivo, se puede llevar a cabo de forma ambulatoria y repetirse tantas veces como sea necesario para tratar la recurrencia del tumor. El abordaje laparoscópico ofrece la ventaja de poder realizar ECOI, que permite visualizar la lesión con mayor resolución, detectar enfermedad intrahepática no evidenciada en las pruebas de imagen preoperatorios y valorar la cavidad peritoneal para excluir afectación extrahepática.

Las desventajas serían la invasividad del procedimiento y la dificultad en el acceso a la lesión y a la manipulación de la aguja desde los distintos ángulos del abordaje laparoscópico. Estaría indicada en enfermos sin historia previa de cirugía abdominal mayor con uno o dos tumores menores de 4 cm localizados centralmente en el hígado y para tratamiento de enfermos con MH de tumor neuroendocrino sintomático liberador de hormonas⁷³.

El abordaje por laparotomía es el preferido en pacientes con tumores grandes, múltiples, próximos a vasos intrahepáticos de gran calibre o si existen adherencias posquirúrgicas que impidan la laparoscopia. Las ventajas son semejantes a la laparoscopia en cuanto a la capacidad de realizar ECOI y maniobra de Pringle. Pero además, el hígado puede movilizarse adecuadamente de sus inserciones para no lesionar estructuras como el diafragma, intestino o vesícula cuando la lesión a tratar está cercana a las mismas. También se puede combinar resección de tumores grandes en un lóbulo con RF de tumores menores en el lóbulo opuesto. Las desventajas son la mayor morbimortalidad asociada a la laparotomía, la necesidad de anestesia general y el mayor coste del procedimiento.

Autores como Wood y colaboradores⁷⁵ prefieren el abordaje laparoscópico o por laparotomía por el mayor porcentaje de ablación tumoral completa comparado con la

incidencia del 7,1%-18% de destrucción incompleta en los tratados de forma percutánea.

1.5.2. Crioterapia

Consiste en la destrucción de las MH por congelación, utilizando un terminal introducido en la lesión y conectado a un sistema que administra nitrógeno líquido a baja temperatura. Se puede utilizar por vía abierta o percutánea, y precisa control ecográfico. Los posibles efectos secundarios son: hipotermia, trombocitopenia, mioglobinuria, hemorragia y fístula biliar por fractura hepática.

En un estudio de series de casos (38 pacientes), en el que se comparó crioterapia y RF, se constató que hubo mayor porcentaje de complicaciones en el grupo de crioterapia (66,6% vs 3,4% en el grupo de RF; $P < 0,05$), con tasas de recurrencia local similares para ambos grupos (28% vs 20%; $P > 0,05$)⁷⁶.

1.6. CIRUGÍA SECUENCIAL INVERSA

A pesar de que en casi una cuarta parte de los pacientes con CCR tienen MH hepáticas al diagnóstico, el momento óptimo de la resección hepática es todavía objeto de debate.

En los últimos años, se está observando un cambio de tendencia en el tratamiento del paciente con MH sincrónicas. El programa terapéutico clásico deja para el final el tratamiento de la enfermedad metastásica, que es la que marca el pronóstico vital de estos pacientes y solamente en casos seleccionados estaría indicada la resección simultánea del tumor primario y de las metástasis. La estrategia de la cirugía secuencial inversa (CSI), considera las MH como el objetivo principal de la quimioterapia y de la cirugía, porque son ellas y no el tumor primario lo que marca el pronóstico de estos pacientes.

Este nuevo planteamiento terapéutico reposa en la eficacia de los nuevos regímenes de tratamiento quimioterápico que permite la resecabilidad con criterios R0 de las lesiones hepáticas, todo ello por el hecho de que ni la quimioterapia ni la cirugía hepática se retrasa por el tratamiento quirúrgico del tumor primario (y sus eventuales complicaciones).

Las ventajas de la CSI son⁷⁷⁻⁸⁰:

- Tratamiento inmediato de la enfermedad hepática (que, como ha quedado dicho, marca el pronóstico) en los pacientes con enfermedad avanzada.

- Evitar eventual progresión de las MH (si se tratara primero el CCR, y sobre todo en presencia de complicaciones), que demorarán la instauración del programa terapéutico (quimioterapia y cirugía).
- En el cáncer de recto, esta estrategia permite, además, la administración preoperatoria de radioterapia (con menor morbilidad y recurrencia que la radioterapia postoperatoria).
- Identificar a pacientes que no responden a los agentes quimioterápicos y que no son candidatos a una estrategia curativa.

La CSI, al escalonar los tratamientos, puede presentar una ventaja respecto de la morbimortalidad de un programa quirúrgico en un solo tiempo. Probablemente, sea necesario un estudio aleatorizado para comparar la CSI con la cirugía simultánea del CCR y sus metástasis (cuando ello sea posible y razonable en un tiempo).

Es fundamental consensuar (en el seno de un equipo multidisciplinario y a partir de una monitorización muy exhaustiva de la respuesta a la quimioterapia) el momento ideal para la resección; evitando que las lesiones hepáticas desaparezcan y limitando el efecto acumulativo de la toxicidad hepática de la quimioterapia.

1.7. FACTORES PRONÓSTICOS DE LAS MH

El tratamiento con intención curativa en los pacientes con MH de CCR es la resección hepática siempre que se pueda conseguir la resección R0 con baja morbimortalidad. Numerosos autores han analizado los clásicos factores preoperatorios pronósticos de supervivencia, con el fin de seleccionar a los pacientes en quienes se podría evitar una cirugía innecesaria: factores relacionados con el paciente, con el tumor primario y con las MH. Con estos factores de mal pronóstico elaboran una serie de escalas y contraindican la cirugía en aquellos cuya suma de factores de mal pronóstico obtiene una supervivencia nula a 5 años; la más empleada es la clasificación de Fong y colaboradores (realizada sobre 1.001 pacientes intervenidos de MH de CCR) (ver tabla 3)³⁹.

Además de estos criterios incluidos en el sistema de puntuación, existen otros factores de mal pronóstico identificados por la mayoría de los autores^{45, 56, 81} y clasificados de forma reciente por Rees y colaboradores⁸²:

- Número de MH superior a 3.
- Afectación ganglionar.
- Tumor primario pobremente diferenciado.
- Existencia de enfermedad extrahepática.

- Diámetro tumoral superior a 5 cm.
- Nivel de CEA > 60ng/ml.
- Estadio del tumor primario.
- Margen quirúrgico afectado.

1.8. RESULTADOS DE LA CIRUGÍA DE LAS MH DE CCR. SUPERVIVENCIA

Aproximadamente el 60% a 70% de los pacientes sometidos a cirugía hepática curativa presenta recurrencia de la enfermedad fundamentalmente dentro de los dos primeros años. De éstos, un tercio presentará la recurrencia en el hígado exclusivamente, siendo el 10% a 15% candidatos a nueva cirugía. Si esta opción es posible, la morbilidad, mortalidad y supervivencia es semejante a la primera cirugía tanto en la segunda como la tercera hepatectomía⁸³.

En pacientes con MH de CCR irresecables, la quimioterapia sistémica actual proporciona una supervivencia mediana de 12 a 24 meses. Sin embargo, es infrecuente la supervivencia más allá de 5 años. Por el contrario, las tasas de supervivencia a 5 años en series históricas de pacientes sometidos a resección hepática con intención curativa oscilaba de 30% a 40%, mientras que en series recientes se aproximan al 60% (Tabla 8).

Estudio	Último año incluido	Años	Nº pacientes	Supervivencia global 5 años
Adson 1984 ⁸⁴	1982	34	141	24%
Registry 1988 ^{*85}	1985	37	859	33%
Jamison 1997 ⁸⁶	1987	27	280	27%
Nordlinger 1996 ^{*45}	1990	22	1568	28%
Gaywoski 1994 ⁸⁷	1991	10	204	32%
Scheele 1995 ⁵⁶	1992	32	434	33%
Jenkins 1997 ⁸⁸	1993	18	131	25%
Kato 2003 ^{*89}	1996	4	585	33%
Fong 1999 ³⁹	1998	13	1001	37%
Choti 2002 ⁹⁰	1999	16	226	40%
Bramhall 2003 ⁹¹	2001	12	212	28%
Wei 2006 ⁹²	2002	10	395	47%
Abdalla 2004 ¹⁰	2002	10	348	58%
Fernandez 2004 ⁹³	2002	7	100	59%
Pawlik 2005 ^{*9}	2004	14	557	58%
Figueras 2007 ⁵²	2004	14	501	42%

*Pacientes incluidos de múltiples centros (vs series de un único centro)

Tabla 8. Resección de MH de CCR: Tasas de supervivencia a 5 años de series de más de 100 pacientes.

Las comparaciones de series de pacientes más recientes con las antiguas también muestran mejoras en la supervivencia a 5 años a lo largo del tiempo. En la experiencia del grupo del Johns Hopkins⁹⁰, la supervivencia a 5 años mejoró del 31% en pacientes tratados de 1984-1992 a 58% en los tratados de 1993-1999. En otras series de Alemania⁹⁴ la tasa de supervivencia a 5 años mejoró de 24% en 1988-1992 a 50% en 1999-2004.

Muchos de estos trabajos son medias de series que comprenden de 10 a más de 30 años, por lo que no reflejan las mejoras producidas a lo largo del tiempo (indicaciones expandidas y el tratamiento con cirugía más compleja) y serían por tanto menor que las series más recientes. Por ejemplo, Figueras y colaboradores⁵² publicaron 501 pacientes tratados con resección hepática de MH de CCR en dos grupos en función de si la cirugía fue

realizada con indicación "clásica" (n=242) o "expandida" (n=259). El grupo de indicación expandida incluyó pacientes con enfermedad bilobar (n=194), ≥ 4 MH (n=259), metástasis mayor ≥ 10 cm (n=14), y presencia de enfermedad extrahepática (n=73). Mientras que las tasas de supervivencia global a 1, 3, 5 y 10 años fueron 86%, 60%, 42% y 30%, respectivamente, fueron 88%, 67%, 45% y 36% en las indicaciones clásicas y 84%, 53%, 34% y 24% para los pacientes con indicaciones expandidas ($P < 0,001$).

Aunque algo más bajas que las del grupo de indicaciones clásicas, las tasas de supervivencia del grupo de indicaciones expandidas son comparables a las publicadas en series anteriores en las que tales pacientes fueron excluidos, señalando el progreso significativo que se ha hecho en el manejo de estos pacientes. Globalmente, la evidencia sugiere que: (1) una población expandida de pacientes con CCR puede beneficiarse y deberían ser candidatos a resección hepática, y (2) más de la mitad de los pacientes que se someten en el momento actual a resección hepática con intención curativa, sobrevivirán 5 años o más.

2. ENFERMEDAD HEPÁTICA GRASA NO ALCOHÓLICA

2.1. DEFINICIÓN

La enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA) es un proceso caracterizado por la acumulación de sustancia lipídica en el hígado. Este concepto incluye la esteatosis hepática simple, la esteatohepatitis no alcohólica y finalmente la cirrosis hepática. Se relaciona con múltiples etiologías, entre las que se encuentran la obesidad, la diabetes, el abuso de alcohol, las drogas o algunos fármacos. Dado que la EHGNA se asocia fundamentalmente con la resistencia a la insulina y las entidades relacionadas con ésta, se ha sugerido que esta entidad es la manifestación hepática del síndrome metabólico, que en su expresión completa, estaría caracterizado por la presencia de resistencia a la insulina, obesidad, diabetes mellitus tipo II, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia e hipertensión arterial⁹⁵ (Fig. 4). La esteatosis tiene una prevalencia global del 10 al 20% en la población no obesa, llegando hasta valores del 70 al 90 % en los pacientes obesos mórbidos. Por su parte, la esteatohepatitis afecta aproximadamente al 3% de las personas no obesas, llegando casi al 50% en el caso de los obesos mórbidos^{96, 97}. El aumento de la prevalencia del EHGNA en países desarrollados, unido a su difícil diagnóstico por pruebas no invasivas y su posibilidad de progresión a un estado avanzado de fibrosis e incluso cirrosis, ha ocasionado que esta enfermedad cobre, hoy día, una mayor importancia.

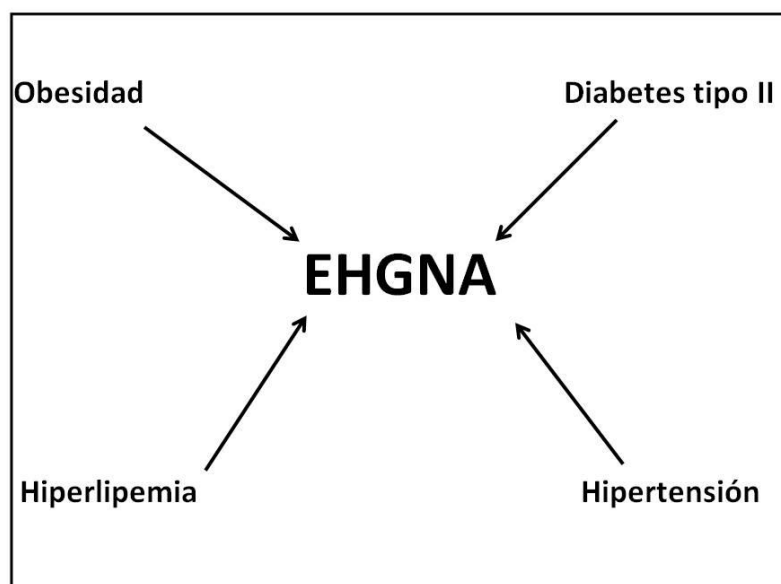


Fig. 4. Caracterización de la EHGNA.

2.2. PATOGÉNESIS DE LA EHGNA

Aunque el mecanismo de la EHGNA no ha sido por aclarado por completo, existen evidencias que apoyan la resistencia a la insulina como el principal mecanismo implicado en la esteatosis hepática no alcohólica o incluso en la esteatohepatitis. La teoría más aceptada en la actualidad, afirma que la patogenia de la EHGNA comprende dos etapas. En la primera, se produce un acúmulo de grasa en el hígado, especialmente de ácidos grasos y triglicéridos, donde la resistencia a la insulina juega un papel fundamental. En la segunda etapa, una fuente adicional de estrés oxidativo, es capaz de superar los mecanismos de defensa celulares, dando como consecuencia un proceso inflamatorio, degeneración y fibrosis⁹⁸.

2.2.1. Resistencia a la insulina

La resistencia a la insulina, con la obesidad o la diabetes tipo II asociadas, se observa frecuentemente en pacientes con esteatosis hepática, incluso en pacientes no obesos y con niveles de glucemia en rangos normales⁹⁹.

Esto se puede explicar dado que la resistencia a la acción de la insulina resulta en importantes cambios en el metabolismo lipídico. Estos cambios incluyen un aumento de la lipólisis periférica, de la síntesis de triglicéridos y de la captación hepática de los ácidos grasos, lo cual resulta en un cambio del metabolismo carbohidrato y una beta oxidación de los ácidos grasos libres. Como consecuencia de este acúmulo de ácidos grasos libres en músculo e hígado, se produce una alteración del metabolismo de la glucosa, contribuyendo a ello igualmente la resistencia a la insulina. Además, el hiperinsulinismo asociado a la resistencia a la insulina provoca un descenso de la síntesis de apolipoproteína B-100, un componente crítico de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), lo cual disminuye el transporte de triglicéridos fuera de la célula¹⁰⁰.

2.2.2. Factores genéticos

Los polimorfismos genéticos para la Apolipoproteína E (APO E) y la proteína de transferencia de los triglicéridos microsomales (MTTP), que dan como resultado el descenso de la liberación de lípidos, han sido asociados con el desarrollo de esteatosis hepática¹⁰¹. Además, existen componentes genéticos que determinan la sensibilidad a la insulina, la obesidad y su distribución, la regulación de la síntesis de citoquinas, etc, que influyen de manera decisiva en la enfermedad hepática grasa y su progresión.

2.2.3. Leptina

La leptina es un péptido producido en el tejido adiposo. Su ausencia está relacionada con la obesidad, y puede contribuir a la fibrosis en la esteatohepatitis. La leptina induce la defosforilación del receptor de insulina subtipo I, haciendo los hepatocitos más resistentes a la acción de la insulina¹⁰². Por otra parte, no parece existir relación entre los niveles de leptina y el grado de fibrosis.

2.2.4. Adiponectina

La adiponectina es una hormona secretada exclusivamente por el tejido adiposo, que produce un aumento del aclaramiento plasmático de lípidos y un aumento de la beta oxidación de ácidos grasos en el músculo, además de tener un efecto antiinflamatorio al ser supresora del TNF- ∞ hepático. Parece que la expresión del ARNm de la adiponectina está disminuida en pacientes con EHGNA. Se ha demostrado, que en pacientes no alcohólicos, obesos, con esteatosis hepática, se obtiene mejoría tras la administración de adiponectina¹⁰³.

2.2.5. Fármacos

Existen numerosos fármacos y drogas que se consideran como posibles causas de enfermedad hepática grasa, entre otros se encuentran: glucocorticoides, estrógenos, aspirinas, bloqueantes de calcio, amiodarona, tamoxifeno, metrotexate, ácido valproico, cocaína, antirretrovirales, tetraciclinas, etc.

2.2.6. Factores nutricionales

Cirugía bariátrica, desnutrición, pérdida rápida de peso o la nutrición parenteral total son factores de riesgo de aumento de depósito graso hepático.

2.3. FACTORES DE PROGESIÓ A ESTEATOHEPATITIS NO ALCOHÓLICA

2.3.1. Estrés oxidativo

El incremento hepático de ácidos grasos libres puede aumentar la β oxidación peroxisomal y, preferentemente la intramitocondrial, mediada por el receptor activado por peroxisoma en proliferación (PPAR- α), incrementando así la producción de radicales libres

de oxígeno y la peroxidación lipídica, procesos que inducen un daño en las membranas plasmáticas, organelas intracelulares, ADN mitocondrial y cadena respiratoria mitocondrial¹⁰⁴.

El incremento de la síntesis de TNF- α por los hepatocitos y las células de Kupfer también contribuye a esta segunda fase patogénica. Esta síntesis puede estar causada, por el estrés oxidativo mediado por la oxidación de ácidos grasos libres, o por una endotoxemia resultado de un sobrecrecimiento bacteriano¹⁰⁵.

2.3.2. Depósitos de hierro

El mecanismo específico por el cual, estos depósitos contribuyen a la necrosis inflamatoria hepática es desconocido, pero parece estar en consonancia con la generación de radicales libres de oxígeno en el proceso de reducción de la forma Fe³⁺ a Fe²⁺¹⁰⁶.

2.3.3. Colonización intestinal

La presencia de flora intestinal se ha comprobado como causa de daño oxidativo hepatocelular mediante un mecanismo de producción de etanol y acetaldehído, lo cual estimula la producción de citoquinas¹⁰⁷.

2.4. CLASIFICACIÓN DE LA EHGNA¹⁰⁸

La esteatosis macrovesicular, es decir el depósito graso en los hepatocitos, representa la manifestación más leve de la EHGNA, en el otro extremo se encuentra la esteatohepatitis, que es una de las formas más graves de esta enfermedad.

Aunque se acepta que la esteatohepatitis es parte de la EHGNA, en ocasiones es difícil para los patólogos el diferenciar o definir una esteatosis con inflamación del parénquima hepático de una esteatohepatitis. Por ello, se han descrito una serie de características asociadas de forma significativa con el diagnóstico de esteatohepatitis, entre las que se incluyen: la extensión de la esteatosis, la inflamación lobular y el balonamiento hepatocelular. Otras, en cambio, suelen estar presentes en la EHGNA, pero no son diagnósticas de esteatohepatitis, como son la inflamación portal, hialina de Mallory, o las diferentes localizaciones de la esteatosis. Basado en esto, se ha propuesto un sistema de gradación (NAS: Nonalcoholic Fatty Liver Disease Activity Score) para determinar la severidad de la esteatohepatitis en función de estas características¹⁰⁸ (Tabla 9).

ITEM	DEFINICIÓN	SCORE	COMENTARIO
Esteatosis	< 5%	0	Área de superficie comprometida por la esteatosis
	5-33%	1	
	33-66 %	2	
	>66%	3	
Inflamación lobular	No focos	0	
	<2 focos/200x	1	
	2-4 focos/200x	2	
	>4 focos/200x	3	
Balonamiento	No	0	
	Poco	1	
	Abundante	2	

Tabla 9. Sistema de puntuación NAS.

Puntuación NAS de 0-2 se considera no diagnóstico de esteatohepatitis. NAS de 3-4 son variables entre casos no diagnósticos, borderline o positivos. NAS de 5-8 se considera diagnóstico de esteatohepatitis (Fig. 5).

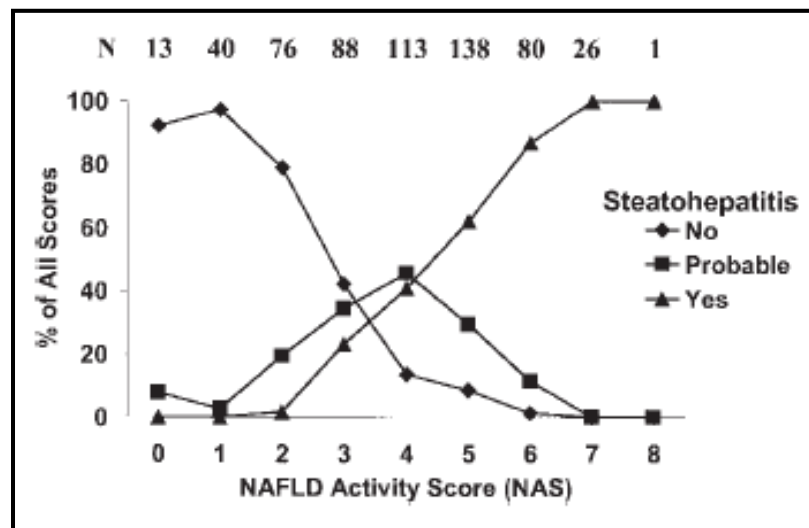


Fig. 5. Puntuación NAS y probabilidad de esteatohepatitis.

El propósito de este sistema de clasificación es el de proporcionar un método válido semicuantitativo para unificar criterios en los diferentes estudios clínicos. Cada una de estas

características de la esteatohepatitis ha mostrado una correlación independiente con el diagnóstico de dicha enfermedad hepática.

Existen otras características histológicas que pueden estar presentes en la EHGNA, pero el ser menos reproducibles y tener una mayor variabilidad interobservador les resta importancia diagnóstica. Este sistema de puntuación, en definitiva ha demostrado su utilidad a la hora de diferenciar entre formas leves de EHGNA y esteatohepatitis avanzada.

La fibrosis, que es un indicador de enfermedad hepática, y no es reversible, no está incluida en este sistema de puntuación, sino que es evaluada de forma separada al sistema NAS:

- 0 : No fibrosis
- 1: Perisinusoidal o periportal:
 - 1A: Leve, perisinusoidal.
 - 1B: Moderada, perisinusoidal.
 - 1C: Portal/periportal sin perisinusoidal.
- 2: Perisinusoidal y periportal/portal.
- 3: Puentes fibrosos.
- 4: Cirrosis.

2.5. DIAGNÓSTICO

Como en muchas otras formas de hepatopatías crónicas, la mayoría de los pacientes con esteatosis hepática se encuentran asintomáticos o con clínica inespecífica como fatiga, malestar general, discreto dolor abdominal, etc. La obesidad es el hallazgo más común en la exploración física. Un signo relativamente frecuente en la enfermedad avanzada es la existencia de hepatomegalia. Las enzimas hepáticas (GOT/AST y GPT/ALT) se encuentran elevadas en un 90 % de los pacientes, mientras que la fosfatasa alcalina y la bilirrubina suelen estar en parámetros normales¹⁰⁹.

Los estudios de imagen disponibles (ecografía, TC o RM) solo detectan cierto grado de esteatosis, y por lo general infravaloran la gravedad o extensión de la enfermedad¹¹⁰. A pesar de que la ecografía, donde la esteatosis se aprecia como áreas difusas hiperecogénicas, es el método diagnóstico más barato y de mayor disponibilidad, la TC nos aporta un cálculo más preciso semicuantitativo de la grasa acumulada¹¹¹. A pesar de esto, ninguna prueba permite distinguir entre esteatosis hepática y esteatohepatitis, ni observar signos indirectos de ésta, como necrosis inflamatoria, balonamiento o fibrosis¹¹², por lo que el diagnóstico definitivo se realizará mediante estudio histológico.

2.6. TRATAMIENTO DE LA EHGNA

No existe un tratamiento eficaz para la EHGNA establecida. Las medidas actuales se centran en la prevención de los factores de riesgo evitables como la obesidad, hiperlipidemia o la diabetes. En cuanto a la pérdida de peso, es importante advertir que debe ser gradual, ya que la rápida disminución de peso se ha asociado a un empeoramiento de la enfermedad hepática. Se han propuesto otros tratamientos que, junto a las medidas anteriores, pueden ser útiles en algunos casos:

- Vitamina E y C: aunque algunos autores lo han propuesto como agentes antioxidantes¹¹³, todavía no está aprobado su uso en pacientes con esteatosis hepática.
- Agentes hipoglucemiantes: dado que la resistencia a la insulina juega un papel clave en la esteatosis hepática, se ha ensayado con diferentes fármacos con capacidad de incrementar la sensibilidad a la insulina. La metformina, la rosiglitazona o la pioglitazona, son algunos antidiabéticos que parecen estar en relación con la normalización de las enzimas hepáticas y discreta mejoría de la inflamación en pacientes con esteatosis no alcohólica¹¹⁴.
- Probucol: agente hipolipomiente que se relaciona con una mejoría de las enzimas hepáticas. No altera la histología¹¹⁵.
- Ácido ursodesoxicólico: Resultados controvertidos. Algunos autores han observado un efecto beneficioso en combinación con la vitamina E¹¹⁶.
- Losartán: la angiotensina II se encuentra involucrada en la patogénesis de la fibrosis hepática y la resistencia a la insulina, por lo que algunos estudios sugieren una mejoría de la fibrosis y una reducción de las enzimas hepáticas¹¹⁷.
- Pentoxifilina: inhibe la producción de TNF-alfa, inductor de la respuesta inflamatoria en la esteatosis hepática¹¹⁸.

3. SÍNDROME DE OBSTRUCCIÓN SINUSOIDAL

Los datos histológicos fundamentales del síndrome de obstrucción sinusoidal (SOS) son la presencia de una fibrosis sinusoidal marcada, necrosis de los hepatocitos pericentrales y estrechamiento con ocasional fibrosis de las venas centrales. Desde que fue descrito en 1920, el SOS era observado en muy pocos casos. Desde hace unos años ha aumentado de forma muy notable su prevalencia, siendo descrito principalmente en pacientes con tratamiento quimioterápico sometidos a trasplantes de médula ósea¹¹⁹.

Rubbia-Brandt y colaboradores¹²⁰ fueron los primeros en comunicar un aumento en la prevalencia del SOS en tejido hepático de pacientes que habían recibido tratamiento con oxaliplatino para las MH de CCR. En su estudio retrospectivo de 153 pacientes encuentran que en hasta el 79% de los pacientes tratados con oxaliplatino tenían alteraciones histológicas, frente a un 23% de incidencia en pacientes tratados con otros regímenes (P<0,001). En los pacientes sometidos a cirugía sin quimioterapia previa no se encontró ninguna alteración en el tejido hepático. El sistema de clasificación semicuantitativa del grado de dilatación sinusoidal que proponen es el mostrado en la tabla 10.

Grado 0	Ausente
Grado 1	Ligera (centrolobulillar, menor de 1/3 de la superficie hepática)
Grado 2	Moderada (centrolobulillar, hasta 2/3 de la superficie hepática)
Grado 3	Severa (toda la superficie hepática afectada)

Tabla 10. Sistema de clasificación del grado de dilatación sinusoidal¹²⁰.

La conclusión de este estudio es que la quimioterapia neoadyuvante basada en el oxaliplatino puede inducir cambios histológicos en el parénquima hepático, principalmente el SOS, que se puede acompañar de fibrosis sinusoidal y otras enfermedades venoclusivas, pudiendo facilitar una hiperplasia regenerativa de todo el tejido hepático.

3.1. PATOGENIA

En la fisiopatología del SOS, se ha implicado la despolimeración de la F-actina de las células endoteliales de los sinusoides, la activación de metaloproteasas y la inducción de estrés oxidativo. Las células de la pared de los sinusoides se desprenden y penetran en la circulación, embolizando y obstruyendo el flujo sanguíneo sinusoidal. Esto se acompaña del paso de eritrocitos al espacio de Disse y de la acumulación de detritus celulares en la vena

hepática terminal. Los cambios obstructivos en la vena hepática terminal son por ello secundarios al daño en la pared sinusoidal, aunque existe un pequeño porcentaje de pacientes en los que se ha observado un cierto grado de dilatación de los sinusoides hepáticos sin una clara obstrucción de la vena centrolobulillar¹²¹.

Por tanto, la lesión inicial en el SOS se produce en la célula endotelial sinusoidal, y posteriormente se producen una serie de procesos biológicos que conducen a un compromiso circulatorio de los hepatocitos centrilobulares con fibrosis y obstrucción del flujo sanguíneo hepático. Estas alteraciones vasculares conducen a una coloración característica del hígado asociada con edema y se denomina “síndrome del hígado azul”¹¹⁹.

3.2. DIAGNÓSTICO

El diagnóstico debe sospecharse en pacientes con factores de riesgo (especialmente aquellos que han recibido tratamiento citotóxico), que desarrollan signos de hepatopatía que no sufrían de forma previa al tratamiento. En estadios avanzados se puede observar hepatomegalia, dolor en hipocondrio derecho, ictericia e incluso ascitis. La ecografía con doppler es el método de imagen de elección y puede mostrar un flujo venoso invertido o atenuado, un edema de la pared de la vesícula biliar o una alteración del flujo arterial. Se han descrito sistemas de puntuación basados en estos hallazgos pero aún no están validados para su uso universal¹²². Otros métodos invasivos, como la biopsia hepática o la medición del gradiente venoso hepático se deben reservar para pacientes graves o diagnóstico incierto.

Existen diferentes estudios que han demostrado una cierta relación del aumento sérico de niveles de moléculas de procolágeno tipo III, antitrombina, proteína C o del inhibidor del activador de plasminógeno tipo I en pacientes con SOS¹²³⁻¹²⁵.

3.3. TRATAMIENTO

En el tratamiento de esta enfermedad juega un papel fundamental la profilaxis y vigilancia estrecha en pacientes con antecedentes de hepatopatía, infección por virus de hepatitis B o C, o antecedentes de radioterapia abdominal¹²⁶. Cuando la enfermedad es severa, el tratamiento debe basarse en medidas de soporte para las alteraciones del metabolismo hepático. Además, diferentes terapias como las heparinas de bajo peso molecular, la aspirina, la prostaglandina E1, el ácido ursodesoxicólico o la pentoxifilina han sido usadas en diversos estudios como tratamiento coadyuvante, con resultados no

concluyentes, por lo que su uso fuera de ensayos clínicos no está validado por el momento¹²⁷⁻¹³².

4. LÍNEAS ACTUALES DE QUIMIOTERAPIA EN EL CCR

4.1. INTRODUCCIÓN

La supervivencia media para los pacientes con MH de CCR que reciben únicamente tratamiento paliativo es de aproximadamente seis meses. La quimioterapia sistémica produce aumento de la supervivencia y del tiempo libre de enfermedad, además de una mejora sustancial en la calidad de vida¹³³.

Durante muchos años, el 5-fluorouracilo (5-FU), ha sido el único agente activo en el tratamiento del CCR. A partir del año 2000, esto ha cambiado con la aparición de nuevos medicamentos que han demostrado utilidad frente a este tipo de tumor, como son el irinotecán, oxaliplatino, bevacizumab, cetuximab y panitumumab, estos tres últimos, anticuerpos monoclonales con acción sobre factores de crecimiento tumorales.

4.2. FLUORPIRIMIDINAS

4.2.1. 5-Fluorouracilo (5-FU)

El 5-FU⁵⁴ es el primer medicamento utilizado para el CCR. El mecanismo de acción se basa en la inhibición de la enzima timidilato sintasa (TS). Esta enzima es necesaria para la síntesis de piridiminas de novo y su inhibición impide la replicación del DNA y por tanto el crecimiento tumoral.

Diferentes niveles de la enzima TS afectan directamente la efectividad de dicho agente y se ha comprobado en diferentes estudios una relación inversa entre los niveles de RNAm¹³⁴ o de la enzima¹³⁵ y la respuesta obtenida al tratamiento. Recientemente además se ha demostrado que la presencia de esta enzima es diferente en distintos puntos de metástasis. Gorlick y colaboradores¹³⁶ han demostrado que los niveles de RNAm de TS es mayor en las metástasis pulmonares que en las MH derivadas de CCR. Este dato coincide con los publicados por Cascinu y colaboradores¹³⁷, según los cuales los niveles de TS también son mayores en las metástasis abdominales que en las hepáticas. Estas variaciones intra-pacientes en los niveles de TS entre los tumores primarios y entre los distintos puntos de metástasis, puede indicarnos la necesidad de cuantificar la expresión de esta enzima con el fin de obtener un mejor indicador de la falta de respuesta a 5-FU. Se ha descrito también un polimorfismo genético en el gen para la enzima TS que actúa como regulador de la expresión de dicha enzima. Este polimorfismo está caracterizado por un

número de repeticiones en tándem (dos o tres repeticiones), en la región promotora del gen de la TS de una secuencia de 28 pares de bases. Un número mayor de repeticiones implica una expresión mayor de la enzima y por tanto, aquellos pacientes homocigotos con tres repeticiones en tándem tienen una mayor actividad de la TS y por tanto una menor probabilidad de responder al tratamiento con 5-FU que aquellos pacientes homocigotos con dos repeticiones^{138, 139}.

Otra enzima importante involucrada en la función del 5-FU es la dihidropirimidina dehidrogenasa (DPD). Más del 80% del 5-FU es inactivado en el hígado por esta enzima y la actividad de la DPD varía entre individuos entre 5-21 veces¹⁴⁰. Un estudio publicado demuestra que en los tumores de pacientes con CCR con expresión baja de esta enzima presentan mejores respuestas. Por otro lado, los pacientes con una baja actividad de la DPD no consiguen inactivar adecuadamente el 5-FU y se forman cantidades excesivas de metabolitos activos provocando grandes toxicidades que pueden llegar a ser mortales¹⁴¹.

En cuanto a la forma de administración del 5-FU, el uso de bolos como único agente ha demostrado una actividad limitada. La terapia con infusión i.v. ha demostrado una respuesta moderadamente más alta, así como una tasa de supervivencia media mayor. La toxicidad gastrointestinal es similar y la hematológica, especialmente neutropenia, fue más común con la administración de bolos. El síndrome “mano-pie” o eritrodisestesia palmo-plantar es una inflamación dolorosa en manos y pies que se ha asociado con la administración de diversas drogas, entre ellas el 5-FU, en especial con su uso en infusión i.v..

Existe un agente modulador del 5-FU, la leucovorina (LV), que aumenta la citotoxicidad por interaccionar con la TS, prolongando la inhibición de la enzima por el 5-FU. En comparación con la administración de bolos de 5-FU, la adición de LV duplica la tasa de respuesta¹⁴².

Regímenes de tratamiento (Bolos de 5-FU/LV):

- “Clínica Mayo”: 5-FU (425 mg/m^2) más dosis bajas de LV (20 mg/m^2), administrados los días 1 a 5, 4 de cada 5 semanas. Existe una modificación que es 5-FU (370 mg/m^2) más dosis altas de LV (200 mg/m^2) durante los mismos días¹⁴³.
- “Roswell Park”: dosis semanales de 5-FU (500 mg/m^2) más LV (500 mg/m^2) durante 6 de cada 8 semanas¹⁴⁴.

Se ha demostrado que el uso de 5-FU/LV administrado mediante infusión i.v. aumenta la tasa de respuesta, el tiempo medio de supervivencia libre de enfermedad y produce

menos toxicidad hematológica y gastrointestinal, por lo que en la actualidad es el método de administración elegido por la mayoría de los centros.

4.2.2. Capecitabina (Xeloda®)

La capecitabina es otra fluorpirimidina que ha demostrado ratios de respuesta similares al 5-FU en enfermedad metastásica con una toxicidad aceptable y la ventaja de ser administrada por vía oral. Fue diseñada con el objetivo de disminuir la toxicidad digestiva e incrementar la actividad. Tras su absorción, es metabolizada a nivel hepático y activada por la Timidina Fosforilasa (TF) presente en mayor concentración en las células tumorales. Esta enzima cataliza el paso final de activación de este fármaco y se ha demostrado que la expresión de esta enzima es mayor en tumores que en tejidos normales, lo que sugiere que este fármaco presenta una mayor especificidad tumoral¹⁴⁵. El mecanismo de acción es similar al 5-FU y al igual que ocurre con este agente, el nivel de expresión de la enzima TF se ha asociado con la respuesta obtenida a la capecitabina. Algunos estudios han demostrado una eficacia similar de la capecitabina respecto al régimen de la Clínica Mayo, con una incidencia menor de efectos gastrointestinales y hematológicos¹⁴⁶. De la misma forma, se ha comprobado la baja tasa de respuesta a la capecitabina en pacientes con mala respuesta a la terapia con 5-FU/LV¹⁴⁷, por lo que de momento solo se aprueba su uso como primera línea cuando la terapia con fluorpirimidinas está indicada. La dosis de administración es de 1250 mg/m² 2 veces al día durante 2 semanas con otra de descanso.

4.2.3. Tegafur con uracilo (UFT®)

Es una combinación 4:1 molar de tegafur con uracilo, que inhibe la degradación del 5-FU, por lo que aumenta la concentración de dicha sustancia. Su administración es vía oral. Su uso junto a LV (Orzel®) parece aumentar la tasa de respuesta¹⁴⁸. Su principal efecto secundario es la diarrea. De la misma forma que la capecitabina, el Orzel®, no se debe utilizar como segunda línea en pacientes que no han obtenido una respuesta adecuada al uso de 5-FU.

4.3. IRINOTECÁN

El irinotecán es un inhibidor de la topoisomerasa I y por tanto del crecimiento celular. La enzima hepática UDP-glucuroniltransferasa 1A1 (UGT1A1) inactiva el producto activo del fármaco, el SN-38, mediante glucuronidación, siendo el producto originado eliminado por la bilis y la orina. Las UGTs constituyen una superfamilia de enzimas metabolizadoras de varios substratos a los cuales añade grupos glucurónido para solubilizarlos. La isoforma que

se encarga del metabolismo del irinotecán es la UGT1A1 la cual tiene a su vez diferentes variantes. Entre ellas, hay una causada por la repetición de siete veces del par de bases TA (Timina, Adenina) lo que resulta en una variante alélica llamada UGT1A1*28 la cual está asociada a la reducción de la capacidad de glucuronidación en humanos. Es esta variante específicamente la encargada de metabolizar el irinotecán, de manera que cuando un paciente presenta esta variación alélica es muy probable que sea un metabolizador lento del irinotecán al cual se le deben disminuir las dosis para que no le provoque efectos adversos dependientes de la dosis o bien efectos tóxicos. Los efectos adversos son mucho más severos en pacientes homocigotos (que tienen dos alelos iguales) para UGT1A1*28. El ajuste de dosis dependerá, además, de las características fisiopatológicas del paciente, así como la edad y el estado avanzado de la enfermedad¹⁴⁹.

El irinotecán es un agente que por su mecanismo de acción provoca diversas reacciones adversas. Las reacciones adversas hematológicas incluyen anemia, leucopenia y neutropenia, siendo esta última la más frecuente y más severa.

Las reacciones adversas del tracto digestivo más frecuentes son náuseas, vómitos y diarrea. La diarrea inducida por el irinotecán es dosis-dependiente, por lo que es importante conocer la capacidad de metabolismo del paciente. Otras reacciones adversas gastrointestinales que ocurren en más del 10% de los pacientes incluyen anorexia, constipación, dispepsia, flatulencia y estomatitis. Las reacciones adversas dermatológicas incluyen alopecia y rash¹⁵⁰.

Es utilizado como tratamiento quimioterápico frente el cáncer de colon, como agente único o en combinación con 5-FU o con anticuerpos monoclonales. En terapia única ha demostrado su utilidad en pacientes tras fallo de la terapia con 5-FU, aumentando la supervivencia y la calidad de vida¹⁵¹. La toxicidad dosis-limitante del irinotecán consiste, entre otros efectos, en diarrea y leucopenia.

Diferentes estudios han demostrado un claro aumento de la tasa de respuesta y de la supervivencia al añadir el irinotecán a la terapia con infusión de 5FU/LV (FOLFIRI)^{152, 153}. En el aspecto negativo, cabe destacar el aumento de efectos secundarios, en especial la diarrea, neutropenia y sepsis. Estos efectos aumentan si la administración de 5-FU/LV se realiza en bolos.

Existen estudios en recientes que comparan la combinación de irinotecán y capecitabina (XELIRI) con el anterior régimen comentado (FOLFIRI). Sus resultados

preliminares parecen mostrar un aumento de los efectos secundarios (diarrea, vómitos, neutropenia, etc.) sin un claro beneficio en la supervivencia¹⁵⁴.

En el momento actual, la mayoría de los oncólogos en Estados Unidos utilizan los regímenes basados en irinotecán en una segunda línea de tratamiento, tras el fallo de una terapia inicial basada en oxaliplatino, aunque esto se puede invertir en el caso de que el paciente presente alguna contraindicación al tratamiento con este fármaco (por ejemplo, antecedentes de neuropatía en un tratamiento previo con oxaliplatino).

4.4. OXALIPLATINO

El oxaliplatino es el único derivado del platino con actividad significativa en el tratamiento del CCR, en especial en combinación con el 5-FU, con el que tiene un marcado efecto de sinergia, ya que se ha comprobado buena respuesta en pacientes con mala respuesta al tratamiento con 5-FU aislado. El oxaliplatino es eficaz sobre ciertas líneas resistentes al cisplatino. Es un agente alquilante constituido por un átomo de platino unido a una molécula de diaminociclohexano y a un radical oxalato (DACH derivado). Por vía i.v., el 95% se une a proteínas desde el día 5 en adelante. Tiene una fase de distribución rápida seguida de una eliminación lenta, con una vida media de 24 horas aunque se pueden detectar niveles residuales hasta 3 semanas después de la infusión. Del 40% al 50% de la dosis administrada se elimina por la orina en 48 horas. La farmacocinética no se altera en pacientes con trastornos de la función renal.

Se ha visto que la terapia FOLFOX (oxaliplatino más 5-FU/LV), aumenta el grado de respuesta, el tiempo libre de enfermedad y la supervivencia global en comparación con la terapia 5-FU/LV en el tratamiento de primera línea. El régimen denominado FOLFOX 4, consiste en una combinación de LV ($200\text{mg}/\text{m}^2$ al día durante dos horas), seguido de un bolo de 5-FU y 22 horas de infusión continua de 5-FU ($600\text{mg}/\text{m}^2$ diario) durante dos días consecutivos de cada 2 semanas, además, dicho régimen se completa con oxaliplatino ($85\text{mg}/\text{m}^2$ en el primer día durante dos horas). Este régimen ha demostrado un aumento en la tasa de respuesta, un aumento del tiempo libre de enfermedad y similar supervivencia global¹⁵⁵.

Existen estudios que comparan, sobre la base de 5-FU/LV, la adición de oxaliplatino (FOLFOX) o la de irinotecán (FOLFIRI). Aunque los estudios americanos y los europeos no son del todo concluyentes, parece que los beneficios y efectos secundarios de una terapia y otra son similares^{156, 157}. De la misma forma, se está probando otra variante más del régimen

FOLFOX, llamada FOLFOX 6, que consiste en oxaliplatino ($100\text{mg}/\text{m}^2$), LV ($200\text{mg}/\text{m}^2$) y 5-FU (bolo de $400\text{mg}/\text{m}^2$), seguido de 5-FU en infusión ($3\text{ g}/\text{m}^2$ durante 46 horas).

El principal efecto secundario del oxaliplatino, y causa de su toxicidad dosis-limitante, es la neuropatía sensorial acumulativa. Este efecto puede mitigarse en parte respetando intervalos de tratamiento sin oxaliplatino. En cuanto a la posibilidad de realizar tratamientos intermitentes con oxaliplatino, los resultados del estudio fase III OPTIMOX¹⁵⁸, que randomizó 623 pacientes con CCR avanzado a recibir en primera línea FOLFOX 4 o la terapia llamada FOLFOX 7 (con oxaliplatino $130\text{mg}/\text{m}^2$) bisemanal de forma intermitente, realizando el denominado “stop and go” que consistía en que a las 12 semanas de tratamiento, en los casos con respuesta o estabilización, se suspendía el oxaliplatino, dejándose sólo el 5-FU/LV; el oxaliplatino se reintroducía tras 24 semanas de parada o antes si durante dicha parada se producía una progresión). La tasa de respuestas y tiempo de control tumoral fue similar en ambas ramas y la neurotoxicidad fue menor en el brazo que administraba oxaliplatino de forma intermitente (FOLFOX 7).

Actualmente, la terapia combinada de oxaliplatino con 5-FU/LV es el tratamiento estándar de primera línea en las MH de CCR (acompañado, como se verá más adelante de la terapia con anticuerpos monoclonales, principalmente el bevacizumab o el cetuximab). Si bien, como se ha comentado anteriormente, esto puede variar en función de la tolerancia de cada enfermo.

4.5. ANTICUERPOS MONOCLONALES

Factores de crecimiento como el factor de crecimiento epidérmico (EGF) o el de endotelio vascular (VEGF) y sus receptores están en relación con la proliferación de células tumorales en el CCR. Existen en la actualidad tres anticuerpos monoclonales que actúan sobre estos receptores, uno sobre el del VEGF (bevacizumab) y otros dos sobre el del EGF (cetuximab y panitumab), que han dado buenos resultados en el tratamiento del CCR.

4.5.1. Bevacizumab (Avastin®)

El bevacizumab se une al VEGF, inhibiendo así la unión de éste a sus receptores VEGFR-1 y VEGFR-2, situados en la superficie de las células endoteliales. Al neutralizar la actividad biológica del VEGF se reduce la vascularización de los tumores y, por tanto, se inhibe el crecimiento del tumor.

La adición de bevacizumab a la terapia con 5-FU/LV, en combinación o no con irinotecán (FOLFIRI) u oxaliplatino ha mejorado el pronóstico, aumentando algunos efectos secundarios como el sangrado, hipertensión, perforación intestinal o episodios tromboembólicos.

Los resultados de un ensayo aleatorio que comparó FOLFIRI-placebo con FOLFIRI-bevacizumab¹⁵⁹, mostraron que el grupo con el anticuerpo monoclonal tuvo una mayor tasa de respuesta, un tiempo mayor libre de enfermedad y una mayor supervivencia. En cuanto a los efectos secundarios, la tasa de perforación gastrointestinal (1,5 %) y la hipertensión severa fue significativamente más frecuente. El riesgo tromboembólico y el sangrado no aumentaron de forma significativa. De la misma forma se ha comprobado el efecto beneficioso de este anticuerpo en comparación con la terapia con 5-FU/LV más oxaliplatino¹⁶⁰, aumentando de forma significativa la tasa de respuesta.

Todo esto, hace que el bevacizumab sea activo y esté aceptado en terapia combinada con 5FU/LV y oxaliplatino o irinotecán. Además si en determinados pacientes es necesario suspender la terapia con algunos de estos fármacos, se puede administrar este anticuerpo monoclonal en combinación únicamente con 5FU/LV.

Los efectos adversos más importantes incluyen proteinuria, hipertensión, perforación gastrointestinal y enfermedad tromboembólica, multiplicando el riesgo hasta por tres en comparación con los otros grupos de tratamiento¹⁶¹. Debido al riesgo de infección de herida, perforación intestinal y aumento de la tasa de dehiscencia de sutura, se debe respetar un intervalo de al menos 28 días entre la última administración de bevacizumab y la intervención quirúrgica, salvo en casos de urgencia¹⁶².

Como objetivo primario, Ince y colaboradores¹⁶³ investigaron de forma retrospectiva si las mutaciones de K-RAS, B-RAF ó TP-53 (que producen una activación constitutiva de la expresión de VEGF y una represión de inhibidores de la angiogénesis), o la sobre-expresión nuclear de p53 pueden identificar a los pacientes que de manera más probable van a obtener un beneficio con bevacizumab en términos de supervivencia global. Sin embargo, no se encontraron diferencias en cuanto al efecto de bevacizumab en los distintos subgrupos definidos por el estatus de K-RAS, B-RAF, TP53 o p53. Dicho de otro modo, el beneficio de la adición de bevacizumab al régimen de quimioterapia FOLFIRI fue independiente de la presencia o no de mutaciones o de sobre-expresión de p53. Puede concluirse por tanto que la adición de bevacizumab a la quimioterapia, mejora los resultados respecto a quimioterapia sola, de manera independiente del estado de los marcadores de activación de la vía Ras/Raf/Mek/Erk y de p53^{163, 164}.

4.5.2. Cetuximab (Erbix[®])

El cetuximab es un anticuerpo monoclonal cuya diana es el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), con una afinidad superior a la de los ligandos endógenos, inhibiendo su función. Además induce la internalización de EGFR con la correspondiente disminución de los receptores disponibles en la superficie celular. El cetuximab también dirige a las células efectoras inmunitarias citotóxicas hacia las células tumorales que expresan EGFR (citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpo).

El cetuximab en combinación con quimioterapia basada en irinotecán mejora la tasa de respuesta y el intervalo de progresión en pacientes insensibles al tratamiento con irinotecán. K-RAS es una proteína de la vía de señalización intracelular anterógrada del EGFR implicada en la diferenciación y proliferación celular, y en la angiogénesis. Las mutaciones del gen K-RAS provocan su activación incluso en ausencia de unión a ligando del EGFR con anulación retrógrada de la efectividad de los anticuerpos dirigidos al EGFR.

Existen estudios que aportan indicios firmes de que los pacientes con tumores K-RAS natural (wild type) obtienen más beneficio de la adición de cetuximab a FOLFIRI que aquellos con tumores K-RAS mutante. Además, dado que los pacientes con tumores con mutaciones K-RAS no obtienen una mejoría de la tasa de respuesta ni de la supervivencia sin progresión al añadir cetuximab a FOLFIRI, está claro que no debe ofrecerse cetuximab a estos pacientes como tratamiento de primera línea del CCR metastásico¹⁶⁵⁻¹⁶⁷.

Aunque los hallazgos iniciales con la terapia con anticuerpo doble (cetuximab/bevacizumab) como último recurso eran interesantes, existen investigaciones recientes que indican que la adición de un anticuerpo antiEGFR a un protocolo de primera línea con bevacizumab no aumenta la eficacia y quizá pueda empeorar el pronóstico. Estos estudios llegaron a la conclusión de que la adición de cetuximab a irinotecán, capecitabina y bevacizumab reduce de forma significativa la supervivencia sin progresión aunque esto no influye en la supervivencia global. La terapia con anticuerpo doble como primera línea está indicada solo en los estudios clínicos¹⁶⁶.

En monoterapia (400 mg/m² dosis de carga, seguido de 250 mg/m² semanalmente), produce un discreto aumento de la tasa de respuesta y supervivencia en pacientes refractarios al tratamiento con 5-FU, irinotecán u oxaliplatino¹⁶⁸. Posteriormente se ha comprobado que en estos pacientes, la administración de una terapia combinada, irinotecán con cetuximab, mejoraba de forma significativa la tasa de respuesta y el tiempo libre de enfermedad¹⁶⁹.

La toxicidad descrita con el uso de este medicamento incluye debilidad, fiebre, cefalea, rash, náuseas y reacciones de hipersensibilidad. Parece que la aparición de rash acneiforme puede estar en relación con una mejor respuesta clínica y un aumento de la supervivencia.

4.5.3.- Panitumumab (Vectibix[®], ABX-EGF)

Anticuerpo monoclonal con afinidad sobre el EGFR. Se ha comprobado un aumento de la supervivencia y de tiempo libre de enfermedad en combinación con 5-FU, irinotecán u oxaliplatino¹⁷⁰. Sus efectos secundarios más frecuentes incluyen rash, diarrea, dolor abdominal, fatiga o náuseas. En Estados Unidos, panitumumab está indicado para el tratamiento de pacientes con metástasis de CCR tras el progreso de la enfermedad después de pautas de quimioterapia que contienen fluoropirimidina, oxaliplatino e irinotecán.

En Europa, se ha aprobado Vectibix[®] como terapia única para el tratamiento de pacientes con EGFR que se expresa en metástasis de CCR con genes de K-RAS no mutados (de tipo natural) después de que las pautas estándar de quimioterapia no hayan dado resultado.

II. HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS

1. HIPÓTESIS DE TRABAJO

La administración de agentes quimioterápicos de forma previa a la cirugía de las MH de CCR, en concreto el irinotecán y el oxaliplatino, puede producir alteraciones histológicas en el hígado, y aumentar la morbilidad y mortalidad de los pacientes.

2. OBJETIVOS

1. Estudiar la relación entre la administración preoperatoria de regímenes de quimioterapia basados en irinotecán u oxaliplatino con el desarrollo de EHGNA y SOS.
2. Analizar la influencia de la administración de estos fármacos sobre la morbimortalidad de los pacientes tras la resección hepática.
3. Determinar la influencia de las alteraciones histológicas (EHGNA y SOS) sobre la evolución de los pacientes tras la intervención quirúrgica.

III. PACIENTES Y MÉTODOS

1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Se trata de un estudio de cohortes prospectivo.

1.1. SELECCIÓN DE LA MUESTRA

Se incluyeron todos los pacientes sometidos a intervención quirúrgica por MH de CCR en la Unidad de Cirugía Hepatobiliopancreática del Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo del Hospital Universitario de La Princesa de Madrid entre Mayo de 2005 y Julio de 2009.

Todos los pacientes fueron valorados de forma preoperatoria mediante analítica con pruebas de función hepática y marcadores tumorales, y prueba de imagen complementaria (TC, RM y/o PET-TC). La decisión de tratamiento quirúrgico y resecabilidad de las MH fue tomada en una reunión multidisciplinar del Comité de Tumores del Hospital Universitario de La Princesa.

1.1.1. Criterios de inclusión

1. Grupo de estudio:

- a) Pacientes mayores de 18 años.
- b) Pacientes con CCR y MH que han recibido quimioterapia preoperatoria según los protocolos del Hospital Universitario de la Princesa (Anexo I) con un intervalo entre el final de la quimioterapia y la cirugía entre 4 y 6 semanas.
- c) Resección hepática anatómica o no anatómica, con o sin oclusión vascular.
- d) Ausencia de enfermedad hepática crónica.
- e) Haber firmado el Consentimiento Informado (Anexo II) aceptando la toma de biopsia hepática para la realización del estudio.

El grupo de estudio se dividió en función del tratamiento quimioterápico administrado:

- Pacientes que han recibido terapia basada en irinotecán (FOLFIRI).
- Pacientes que han recibido terapia basada en oxaliplatino (FOLFOX).

2.- Grupo Control:

- a) Pacientes mayores de 18 años.
- b) Pacientes con MH que no han recibido ningún tipo de quimioterapia en los 6 meses previos a la cirugía.

- c) Resección hepática anatómica o no anatómica, con o sin oclusión vascular.
- d) Ausencia de enfermedad hepática crónica.
- e) Haber firmado un Consentimiento Informado (Anexo II), aceptando la toma de biopsia hepática para la realización del estudio.

1.1.2. Criterios de exclusión

- Pacientes con MH hepáticas irresecables.
- Presencia de enfermedad hepática crónica.
- Pacientes sometidos a embolización venosa portal preoperatoria (la embolización portal produce isquemia intensa con probables cambios en los sinusoides).
- Ausencia de Consentimiento Informado firmado.

2. VARIABLES DE ESTUDIO

Se recogieron las siguientes variables (Anexo III-Hoja de recogida de datos):

2.1. VARIABLES DEMOGRÁFICAS

Sexo, edad, Índice de Masa Corporal (IMC) (kg/m^2) y antecedentes personales (HTA, DM, dislipemia (colesterol total >200 y/o TG >150), cirrosis conocida, VHB, VHC, características del tumor primario).

2.2. VARIABLES PREOPERATORIAS

Metástasis hepáticas: número, localización (unilateral/bilateral), sincrónica/metacrónica, tamaño de la lesión mayor, CEA al diagnóstico, tiempo entre la cirugía del tumor primario y la resección de la metástasis, administración de quimioterapia (neoadyuvante del tumor primario, adyuvante del tumor primario, neoadyuvante de las MH), tipo de quimioterapia, tiempo, número de ciclos y toxicidad.

2.3. VARIABLES DE LA CIRUGÍA

Tiempo operatorio, requerimientos de transfusión intraoperatoria, tipo de hepatectomía, resección anatómica/no anatómica, clampaje vascular y duración, radiofrecuencia, número de metástasis resecadas.

2.4. VARIABLES POSTOPERATORIAS

Todos los pacientes fueron seguidos diariamente hasta el día del alta. Se determinaron los parámetros hepáticos que incluyen tiempo de protrombina, bilirrubina, niveles de transaminasas (GOT/AST, GPT/ALT), fosfatasa alcalina y GGT, en los días 1, 3, 5 y 7. Se recogieron las complicaciones hepáticas (fístula biliar, hemorragia, absceso, colección no infectada e insuficiencia hepática) y las complicaciones médicas (pulmonar, cardíaca, renal e infecciosa), la necesidad de reintervención o de drenaje percutáneo, la duración de la estancia hospitalaria y la mortalidad postoperatoria a 30 días. Se definió fallo

hepático como alteración mental asociada con coagulopatía (INR > 1,5) en pacientes sin cirrosis preexistente.

3. PROCEDIMIENTO QUIRÚRGICO

Todas las resecciones hepáticas se realizaron con intención curativa. La cavidad peritoneal se revisó inicialmente para descartar enfermedad extrahepática. Posteriormente, se llevó a cabo una exploración completa del hígado mediante palpación y ECOI para determinar la localización de las lesiones, su relación con las estructuras vasculares y descartar lesiones ocultas no descubiertas en las pruebas de imagen preoperatorias. La transección hepática se llevó a cabo mediante disector ultrasónico (CUSA®). Para la hemostasia durante la transección se empleó Tissuelink®. Cuando fue necesario se empleó clampaje vascular de la triada portal (maniobra de Pringle). Se consideró resección anatómica cuando se siguieron para llevar a cabo la resección las cisuras que marcan los límites anatómicos y que son las que define la clasificación de Brisbane⁶⁴. Las resecciones no anatómicas o atípicas fueron aquellas que no seguían dicha clasificación.

4. EVALUACIÓN HISTOLÓGICA

4.1. TEJIDOS

De la pieza quirúrgica de resección, se obtuvo una muestra de 1 x 1 cm de tejido hepático distante del tumor que se remitió al laboratorio de Anatomía Patológica inmediatamente después de su extracción en condiciones de esterilización (Fig. 6). Dicha muestra se fijó con formol al 10% para su posterior inclusión en parafina y sección en cortes histológicos de 3 micras de grosor. Las tinciones utilizadas fueron Hematoxilina-Eosina y tricrómico de Masson.

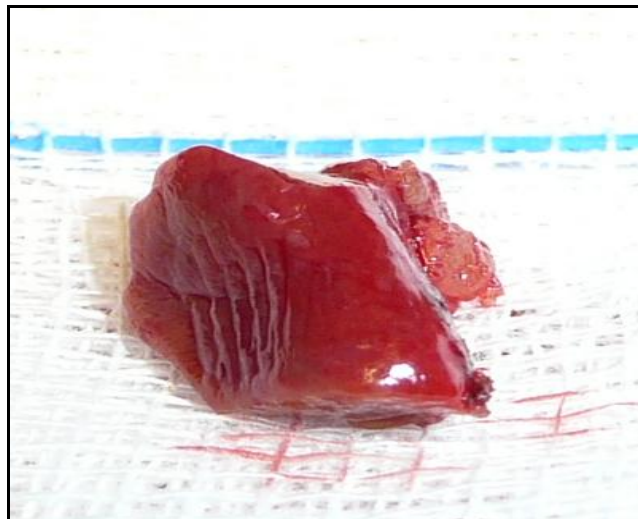


Fig. 6. Biopsia hepática

4.2. ANÁLISIS DE LA PIEZA

Bajo la supervisión de un miembro del servicio de Anatomía Patológica y de forma anónima, se analizó la pieza en base a los parámetros de clasificación de EHGNA¹⁰⁸ (Tabla 11).

ITEM	DEFINICIÓN	SCORE	COMENTARIO
Esteatosis	< 5%	0	Área de superficie comprometida por la esteatosis
	5-33%	1	
	33-66 %	2	
	>66%	3	
Inflamación Lobular	No focos	0	
	<2 focos/200x	1	
	2-4 focos/200x	2	
	>4 focos/200x	3	
Balonamiento hepatocelular	No	0	
	Poco	1	
	Abundante	2	

Tabla 11. Sistema de puntuación NAS.

Todas las preparaciones se clasificaron según el NAFLD Activity Score (NAS)¹⁰⁸. La puntuación NAS total representa la suma de las puntuaciones de esteatosis, inflamación lobular y balonamiento de los hepatocitos, y oscila entre 0 y 8.

Para el diagnóstico de esteatohepatitis, se consideraron las siguientes puntuaciones:

Puntuación NAS

- 0-2 No diagnóstico de esteatohepatitis.
- 3-4 Borderline.
- 5-8 Diagnóstico de esteatohepatitis.

Además, se valoró el grado de dilatación sinusoidal según la clasificación de Rubbia-Brandt et al¹²⁰, el grado de fibrosis, y la existencia de colestasis biliar, proliferación conductos biliares, hiperplasia nodular regenerativa, cambios vasculares o inflamación portal, signos todos ellos de alteración del parénquima hepático, como se muestra a continuación:

Grado de dilatación sinusoidal

- 0: Ausente.
- 1: Ligera (centrolobular, 1/3 superficie lobular).
- 2: Moderada (centrolobular, 2/3 superficie lobular).
- 3: Intensa (toda superficie lobular).

Grado de fibrosis

- 0: No fibrosis.
- 1: Perisinusoidal o periportal:
 - 1A: leve, perisinusoidal.
 - 1B: moderada, perisinusoidal.
 - 1C: portal/periportal sin perisinusoidal.
- 2: Perisinusoidal y periportal/portal
- 3: Puentes fibrosos.
- 4: Cirrosis.

5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos fueron introducidos en una base de datos y el análisis de los mismos se realizó con el programa de datos estadístico SPSS 15ª ed.®, así como otras variables relacionadas con la cirugía y postoperatorio de cada paciente (Anexo III-Hoja de recogida de datos).

5.1. ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA

Las variables cuantitativas que seguían una distribución normal fueron definidas por media, desviación típica e intervalo de valores. En aquellas variables que no seguían una distribución gaussiana se utilizó la mediana en lugar de la media como medida de tendencia central. Las variables cualitativas fueron definidas por el número de casos y el porcentaje.

5.2. ESTADÍSTICA ANALÍTICA

La comparación de variables cuantitativas con cualitativas se realizó mediante el método t de Student para muestras independientes (comparación de 2 medias) y ANOVA (comparación de más de 2 medias) cuando las variables cuantitativas seguían una distribución normal. Cuando las variables cuantitativas no seguían una distribución gaussiana, se empleó el test de Mann-Whitney para comparar 2 medias o el test de Kruskal-Wallis para comparar más de 2 medias.

En el caso de comparar 2 variables discretas, se utilizó el test de χ^2 . Cuando el valor esperado fue menor de 5 en alguna de las casillas de la tabla de contingencia, fue necesario utilizar el test exacto de Fisher. La magnitud de la asociación se estimó mediante la *Odds Ratio*.

El análisis de 2 variables cuantitativas normales, se llevó a cabo mediante el método de comparación de Pearson, mientras que cuando alguna de las 2 variables, o las 2, no seguían una distribución gaussiana, se utilizó el test de Spearman.

Se consideraron como significativos valores de $P < 0,05$.

6. ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES

Este estudio respeta las normas éticas y legales aplicables a este tipo de estudios y sigue las normas de buena práctica clínica en su realización según la Ley 14/2007, de 4 de julio, de Investigación Biomédica. El estudio fue aprobado por el Comité Ético de investigación Clínica (CEIC) del Hospital Universitario de La Princesa (Anexo IV).

6.1. CONSENTIMIENTO INFORMADO

Todos los pacientes fueron informados de la intervención y de la obtención de la muestra para investigación y se obtuvo consentimiento informado por escrito de cada sujeto o de su representante legal. La hoja de consentimiento informado aparece en el anexo II. Al paciente se le entregó una copia de esta hoja de información para que la llevara consigo.

6.2. CONFIDENCIALIDAD

Todos los hallazgos obtenidos en esta investigación se mantendrán confidenciales garantizando el cumplimiento de los principios establecidos en la Ley Orgánica de Protección de Datos de Carácter Personal 15/1999, de 13 de diciembre y facilitando el ejercicio de los derechos de acceso, rectificación, cancelación y oposición. Los sujetos del estudio se identificaron sólo con sus iniciales y el número de sujeto en el estudio. En caso de publicación de los resultados del estudio no se revelará la identidad de los pacientes.

IV.- RESULTADOS

1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LA EPIDEMIOLOGÍA DE LA POBLACIÓN

Entre Mayo de 2005 y Julio de 2009, 45 pacientes han cumplido los criterios de inclusión y han formado parte del estudio. De los 45 pacientes, en 22 casos se ha administrado algún tipo de fármaco de forma neoadyuvante entre las 4 y 6 semanas previas a la resección (grupo de estudio) y 23 pacientes forman parte del grupo control (no quimioterapia administrada previa a la resección).

La distribución de los tumores primarios se observa en las tablas 12 y 13 y en las figuras 7 y 8.

	n	Porcentaje
COLON	14	63,6%
RECTO	8	36,4%
TOTAL	22	100,0%

Tabla 12. Localización del tumor primario, grupo de estudio (n=22).

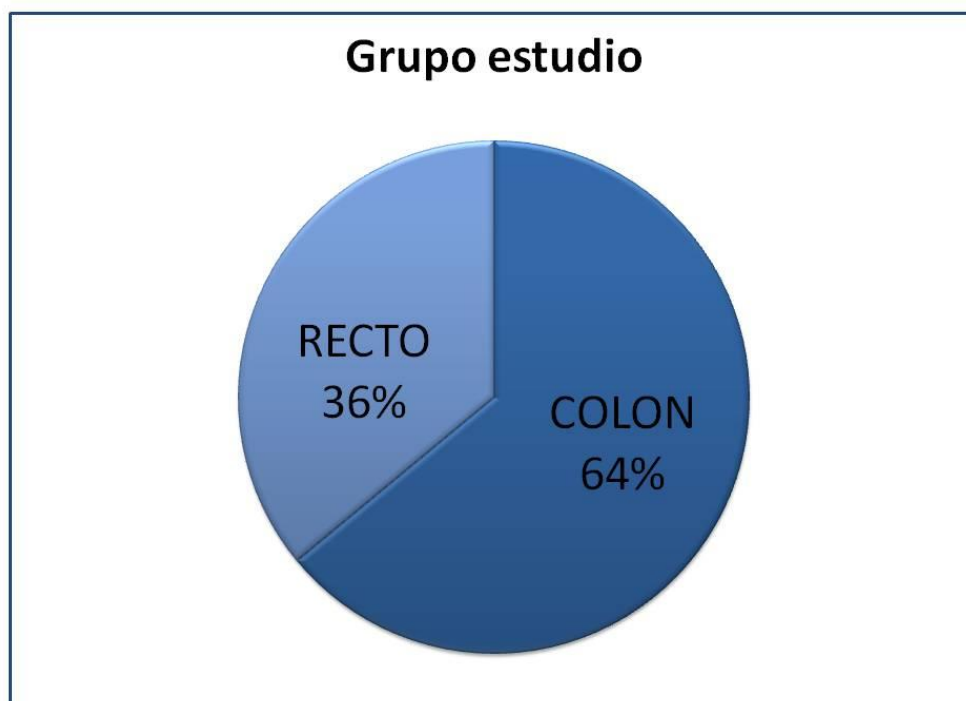


Fig. 7. Localización del tumor primario, grupo de estudio (n=22).

	n	Porcentaje
COLON	9	39,1%
RECTO	4	17,4%
OTRO*	10	43,5%
TOTAL	23	100,0%

*Otros tumores: renal (1), mama (2), gástrico (2), neuroendocrino (3), colangiocarcinoma (1), cavum (1)

Tabla 13. Localización del tumor primario, grupo control (n=23).

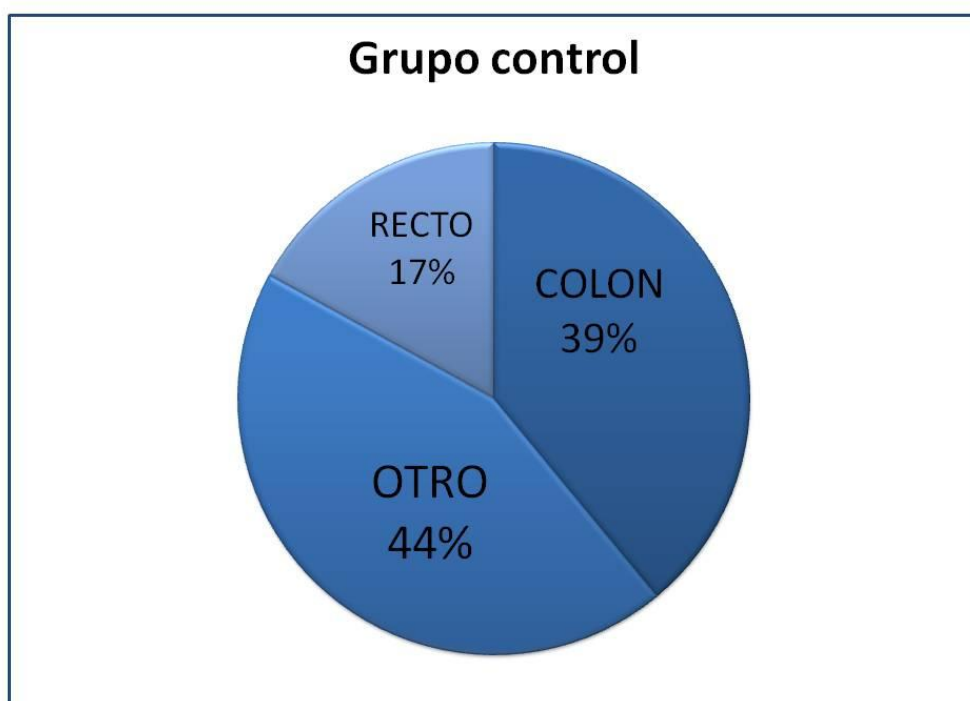


Fig. 8. Localización del tumor primario, grupo control (n=23).

2. ANÁLISIS EN FUNCIÓN DE GRUPO DE TRATAMIENTO

2.1. ANTECEDENTES PERSONALES

En total hubo 24 varones y 21 mujeres con un mayor porcentaje de varones en el grupo control y de tratamiento con irinotecán y una mayor presencia de mujeres en el grupo de tratamiento de oxaliplatino. En el resto de antecedentes, como se muestra en la tabla 14, la distribución fue homogénea en los grupos de tratamiento. La edad media en los tres grupos fue $58,3\pm 11$, $53,9\pm 11$ y $61,7\pm 6$ años respectivamente. El IMC medio fue $26,3\pm 4$ kg/m². 23 pacientes tenían sobrepeso, definiéndose como IMC igual o superior a 25 kg/m². La distribución del IMC por grupos fue homogénea, aunque en el grupo de tratamiento del irinotecán la media es mayor que en el resto de los grupos ($29,3\pm 5$ kg/m²), sin relevancia estadística.

		GRUPOS											
		GRUPO CONTROL (n=23)			GRUPO IRINOTECÁN (n=7)			GRUPO OXALIPLATINO (n=15)			TOTAL (n=45)		
		n	%	Media ± DS	n	%	Media ± DS	n	%	Media ± DS	n	%	Media ± DS
SEXO (P=0,039)	varón	15	65,2%		5	71,4%		4	26,7%		24	53,3%	
	mujer	8	34,8%		2	28,6%		11	73,3%		21	46,7%	
EDAD (años) (P=0,17)				58,3±11			53,9±11			61,7±6			58,8±10
ALTURA (m) (P=0,158)				1,65±0,1			1,66±0,1			1,59±0,1			1,63±0,1
IMC (P=0,062)				26,2±4			29,3±5			25,0±4			26,3±4
HTA (P=0,67)	SI	9	39,1%		3	42,9%		4	26,7%		16	35,6%	
	NO	14	60,9%		4	57,1%		11	73,3%		29	64,4%	
DM (P=0,55)	SI	1	4,3%		1	14,3%		2	13,3%		4	8,9%	
	NO	22	95,7%		6	85,7%		13	86,7%		41	91,1%	
DISLIPEMIA (P=0,15)	SI	2	8,7%		1	16,7%		5	33,3%		8	18,2%	
	NO	21	91,3%		5	83,3%		10	66,7%		36	81,8%	
CIRROSIS	SI	0	-		0	-		0	-		0	-	
	NO	23	100,0%		7	100,0%		15	100,0%		45	100,0%	
VHB (P=0,6)	SI	1	4,3%		0	-		0	-		1	2,2%	
	NO	22	95,7%		7	100,0%		15	100,0%		44	97,8%	
VHC	SI	0	-		0	-		0	-		0	-	
	NO	23	100,0%		7	100,0%		15	100,0%		45	100,0%	

Tabla 14. Distribución de antecedentes personales por grupo de tratamiento.

2.2. VARIABLES PREOPERATORIAS

2.2.1. Características de las metástasis

La media de metástasis diagnosticadas en el estudio preoperatorio fue de 2, y de forma más frecuente su localización fue unilateral, sin diferencias estadísticas en los grupos de tratamiento. Las MH fueron sincrónicas en 22 pacientes (48,9%). En el resto de variables preoperatorias relacionadas con las MH tampoco hubo diferencias entre grupos (Tabla 15).

		GRUPOS							
		GRUPO CONTROL (n=23)		GRUPO IRINOTECÁN (n=7)		GRUPO OXALIPLATINO (n=15)		TOTAL (n=45)	
		Media/ Mediana	n	Media/ Mediana	n	Media/ Mediana	n	Media/ Mediana	n
Nº MH (media ± DS) (P=0,085)		1,4±1		2,5±2		1,5±1		1,6±1	
LOCALIZACIÓN (P=0,22)	UNILATERAL		20 (87%)		4 (57,1%)		12 (80%)		36 (80%)
	BILATERAL		3 (13%)		3 (42,9%)		3 (20%)		9 (20%)
APARICIÓN (P=0,75)	SINCRÓNICA		10 (43,5%)		4 (57,1%)		8 (53,3%)		22 (48,9%)
	METACRÓNICA		13 (56,5%)		3 (42,9%)		7 (46,7%)		23 (51,1%)
TAMAÑO (la mayor, cm) (media± DS) (P=0,31)		2,1±1		2,5±1		3,4±3		2,6±2	
CEA (al diagnóstico) (mediana) (P=0,1)		2 (0,5-27,7)		4 (2,9-479,9)		3,3 (1-31,9)		3,2 (0,5-479,9)	
MESES ENTRE CIRUGÍA TUMOR PRIMARIO E HÍGADO (mediana) (P=0,7)		9 (0-120)		18 (0-60)		10 (0-60)		10 (0-120)	

Tabla 15. Características de las MH según los grupos de tratamiento.

2.2.2. Tratamiento quimioterápico tumor primario/MH

En las tablas 16 a 18 se muestran los regímenes de tratamiento utilizados tanto en el caso del tumor primario como en el de las MH. De la misma forma se muestra el número de ciclos, la duración del tratamiento y las reacciones adversas.

		GRUPOS							
		GRUPO CONTROL (n=23)		GRUPO IRINOTECÁN (n=7)		GRUPO OXALIPLATINO (n=15)		TOTAL (n=45)	
		n	Media \pm DS	n	Media \pm DS	n	Media \pm DS	n	Media \pm DS
TRATAMIENTO	CAPECITABINA	0		1 (14,3%)		1 (6,7%)		2 (4,4%)	
	FOLFOX	1 (4,3%)		1 (14,3%)		0		2 (4,4%)	
	FOLFIRI	0		1 (14,3%)		0		1 (2,2%)	
	OTRO	1 (4,3%)		0		0		1 (2,2%)	
	NINGUNO	21 (91,3%)		4 (57,1%)		14 (93,3%)		39 (86,7%)	
DURACIÓN (MESES) (P=0,08)			4,5 \pm 2		8,5 \pm 2		1		5,4 \pm 4
Nº CICLOS (P=0,1)			9 \pm 4		12 \pm 3		-		10,5 \pm 3,4
TOXICIDAD	GASTROINTESTINAL	0		1 (14,3%)		0		1 (2,2%)	

Tabla 16. Neoadyuvancia tumor primario.

		GRUPOS							
		GRUPO CONTROL (n=23)		GRUPO IRINOTECÁN (n=7)		GRUPO OXALIPLATINO (n=15)		TOTAL (n=45)	
		n	Media \pm DS	n	Media \pm DS	n	Media \pm DS	n	Media \pm DS
TRATAMIENTO	CAPECITABINA	0		0		1 (6,7%)		1 (2,2%)	
	FOLFOX	1 (4,3%)		4 (57,1%)		1 (6,7%)		6 (13,3%)	
	FOLFIRI	2 (8,7%)		0		3 (20%)		5 (11,1%)	
	OTRO	3 (13%)		0		0		3 (6,7%)	
	NINGUNO	17 (73,9%)		3 (42,9%)		10 (66,7%)		30 (66,7%)	
DURACIÓN (MESES) (P=0,1)			5,4 \pm 2		5,5 \pm 1		5,2		5,4 \pm 1
Nº CICLOS (P=0,31)			6,4 \pm 2		10,8 \pm 2		10 \pm 1		8,9 \pm 2
TOXICIDAD	GASTROINTESTINAL	2 (8,7%)		1 (14,3%)		0		3 (6,7%)	
	DERMATOLÓGICA	0		0		1 (6,7%)		1 (2,2%)	
	HEMATOLÓGICA	0		0		1 (6,7%)		1 (2,2%)	
	NEUROPATÍA	0		1 (14,3%)		1 (6,7%)		2 (4,4%)	

Tabla 17. Adyuvancia tumor primario.

En cuanto al tratamiento con quimioterapia preoperatoria de las MH, 7 pacientes recibieron quimioterapia basada en irinotecán y 15 basada en oxaliplatino (Tabla 18). El número medio de ciclos de quimioterapia preoperatoria fue de $8,8 \pm 3$ ciclos y en el 90,9% de los casos, los pacientes recibieron 6 ciclos o más. No hay diferencias significativas en la duración y número de ciclos de tratamiento en el tratamiento neoadyuvante de las MH. En todos los casos, el tiempo máximo entre la administración del último ciclo de quimioterapia y la resección hepática fue inferior a 6 semanas.

		GRUPOS							
		GRUPO CONTROL (n=23)		GRUPO IRINOTECÁN (n=7)		GRUPO OXALIPLATINO (n=15)		TOTAL (n=45)	
		n	Media \pm DS	n	Media \pm DS	n	Media \pm DS	n	Media \pm DS
TRATAMIENTO	FOLFOX	0		0		9 (60%)		9 (20%)	
	FOLFIRI	0		4 (57,1%)		0		4 (8,9%)	
	NINGUNO	23 (100%)		0		0		23 (51,1%)	
	FOLFOX+CETUXIMAB	0		0		4 (26,7%)		4 (8,9%)	
	FOLFOX+BEVACIZUMAB	0		0		2 (13,3%)		2 (4,4%)	
	FOLFIRI+CETUXIMAB	0		2 (28,6%)		0		2 (4,4%)	
	FOLFIRI+BEVACIZUMAB	0		1 (14,3%)		0		1 (2,2%)	
DURACIÓN (MESES) (P= 0,08)					5,3 \pm 1		4,3 \pm 1		4,6 \pm 1
Nº CICLOS (P=0,1)					10,3 \pm 2		8,1 \pm 3		8,8 \pm 3
TOXICIDAD	GASTROINTESTINAL	0		3 (42,9%)		4 (26,7%)		7 (15,5%)	
	DERMATOLÓGICA	0		1 (14,3%)		1 (6,7%)		2 (4,4%)	
	HEMATOLÓGICA	0		0		1 (6,7%)		1 (2,2%)	
	NEUROPATÍA	0		0		2 (13,3%)		2 (4,4%)	

Tabla 18. Neoadyuvancia hígado.

2.3. VARIABLES INTRAOPERATORIAS

No existieron diferencias estadísticas en cuanto al tiempo quirúrgico, unidades transfundidas o necesidad de clampaje vascular entre los diferentes grupos de tratamiento. Hubo un mayor porcentaje de resecciones anatómicas en el grupo de tratamiento de oxaliplatino (P=0,02). No hubo diferencias en cuanto a las metástasis reseçadas y tamaño de las mismas (Tabla 19).

		GRUPOS							
		GRUPO CONTROL (n=23)		GRUPO IRINOTECÁN (n=7)		GRUPO OXALIPLATINO (n=15)		TOTAL (n=45)	
		Media/ Mediana	n	Media/ Mediana	n	Media/ Mediana	n	Media/ Mediana	n
TIEMPO QUIRÚRGICO (minutos) (media ± DS) (P=0,6)		282±71		301±49		297±46		290±60	
UNIDADES TRANSFUNDIDAS (media ± DS) (P=0,3)		1		0		2		1,5±1	
TIPO RESECCIÓN (P=0,02)	ANATÓMICA		9 (39,1%)		3 (42,9%)		12 (80%)		24 (53,3%)
	NO ANATÓMICA		10 (43,5%)		3 (42,9%)		3 (20%)		16 (35,6%)
	ANATÓMICA-NO ANATÓMICA		4 (17,4%)		1 (14,3%)		0		5 (11,1%)
CLAMPAJE (P=0,2)	SI		6 (26,1%)		1 (14,3%)		1 (6,7%)		8 (17,8%)
	NO		17 (73,9%)		6 (85,7%)		14 (93,3%)		37 (82,2%)
DURACIÓN CLAMPAJE (minutos) (media ± DS) (P=0,94)		40±24		30		30		38±21	
RADIOFRECUENCIA (P=0,18)	SI		0		1 (14,3%)		2 (13,3%)		3 (6,7%)
	NO		23 (100%)		6 (85,7%)		13 (86,7%)		42 (93,3%)
Nº MH RESECADAS (según AP) (mediana) (rango) (P=0,3)		1 (1-7)		1,5 (1-16)		1 (1-2)		1 (1-16)	
TAMAÑO MÁXIMO (según AP) (cm) (media ± DS) (P=0,66)		2,5±1,5		2,6±0,5		3,4±2,8		2,8±1,9	

Tabla 19. Variables intraoperatorias según grupo de tratamiento.

2.4. VARIABLES DEL POSTOPERATORIO INMEDIATO

2.4.1. Función hepática

Se analizaron diferentes variables analíticas como indicadores de función hepática en el postoperatorio inmediato. Se midieron los valores de actividad de protrombina (TP), BT, GOT/AST, GPT/ALT, fosfatasa alcalina y G-GT los días 1, 3, 5 y 7 tras la intervención quirúrgica. No se encontraron diferencias estadísticas según los grupos de tratamiento salvo en el caso de los niveles de GOT/AST y GPT/ALT al 5º día postquirúrgico que fueron significativamente más elevados en el grupo de pacientes tratados con irinotecán (Tablas 20 a 25).

	GRUPOS			
	GRUPO CONTROL (n=23)	GRUPO IRINOTECÁN (n=7)	GRUPO OXALIPLATINO (n=15)	TOTAL (n=45)
	Media± DS	Media± DS	Media± DS	Media± DS
TP (1º día) (P=0,91)	78,2±12	76,9±17	74,9±15	76,9±13
TP (3º día) (P=0,24)	84,5±14	70,5±19	85±15	82,4±16
TP (5º día) (P=0,84)	93,5±16	90,7±11	89,4±17	91,7±15
TP (7º día) (P=0,3)	93,3±11	103,5±6	88,6±17	92,7±14

Tabla 20. Evolución de la actividad de protrombina (%) según el grupo de tratamiento.

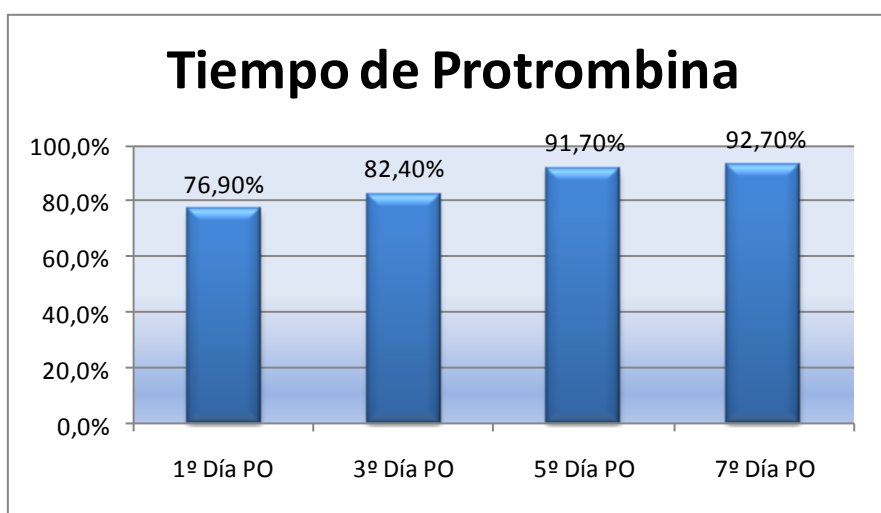


Fig. 9. Evolución de la actividad de protrombina en el postoperatorio inmediato del total de los pacientes.

	GRUPOS			
	GRUPO CONTROL (n=23)	GRUPO IRINOTECÁN (n=7)	GRUPO OXALIPLATINO (n=15)	TOTAL (n=45)
	Media± DS	Media± DS	Media± DS	Media± DS
BT (1º día) (P=0,2)	0,9±0,6	0,8±0,4	0,7±0,5	0,8±0,6
BT (3º día) (P=0,82)	0,7±0,5	0,7±0,3	0,8±0,7	0,7±0,5
BT (5º día) (P=0,47)	0,5±0,3	0,6±0,2	0,7±0,3	0,6±0,3
BT (7º día) (P=0,11)	0,6±0,2	0,4±0,1	0,7±0,3	0,6±0,3

Tabla 21. Evolución de los niveles de bilirrubina total (mg/dl) según el grupo de tratamiento.

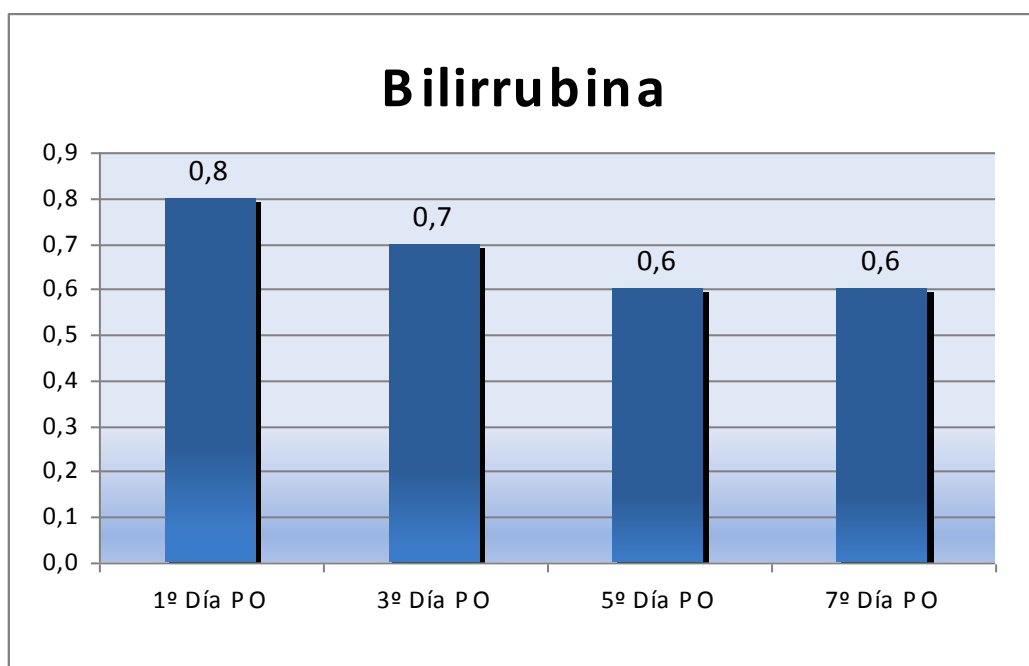


Fig. 10. Evolución de los niveles de bilirrubina total (mg/dl) en el postoperatorio inmediato del total de los pacientes.

	GRUPOS			
	GRUPO CONTROL (n=23)	GRUPO IRINOTECÁN (n=7)	GRUPO OXALIPLATINO (n=15)	TOTAL (n=45)
	Media± DS	Media± DS	Media± DS	Media± DS
GOT/AST (1º día) (P=0,08)	400±362	578±301	417±325	466±409
GOT/AST (3º día) (P=0,17)	194±230	205±173	127±91	190±193
GOT/AST (5º día) (P=0,039)	81±59	125±62	51±25	79±56
GOT/AST (7º día) (P=0,15)	112±115	51±7	32±13	66±77

Tabla 22. Evolución de los niveles de GOT (U/l) según el grupo de tratamiento.

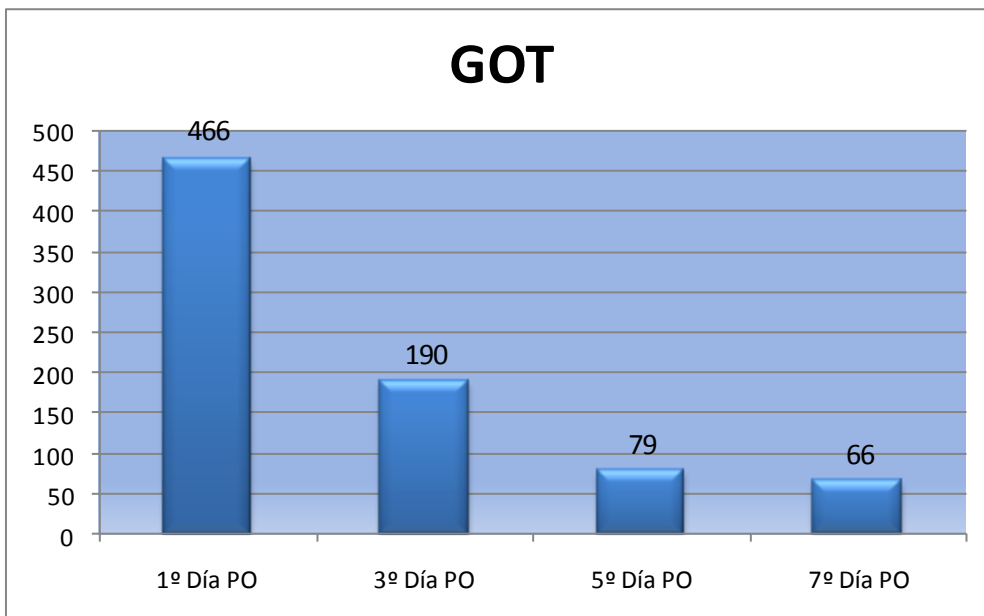


Fig. 11. Evolución de los niveles de GOT/AST (U/l) en el postoperatorio inmediato del total de los pacientes.

	GRUPOS			
	GRUPO CONTROL (n=23)	GRUPO IRINOTECÁN (n=7)	GRUPO OXALIPLATINO (n=15)	TOTAL (n=45)
	Media \pm DS	Media \pm DS	Media \pm DS	Media \pm DS
GPT/ALT (1 ^o día) (P=0,14)	405 \pm 331	634 \pm 346	360 \pm 240	422 \pm 312
GPT/ALT (3 ^o día) (P=0,21)	345 \pm 366	481 \pm 262	217 \pm 158	322 \pm 300
GPT/ALT (5 ^o día) (P=0,033)	208 \pm 195	331 \pm 121	119 \pm 52	201 \pm 164
GPT/ALT (7 ^o día) (P=0,34)	198 \pm 167	109 \pm 3	84 \pm 38	126 \pm 106

Tabla 23. Evolución de los niveles de GPT/ALT (U/l) según el grupo de tratamiento.

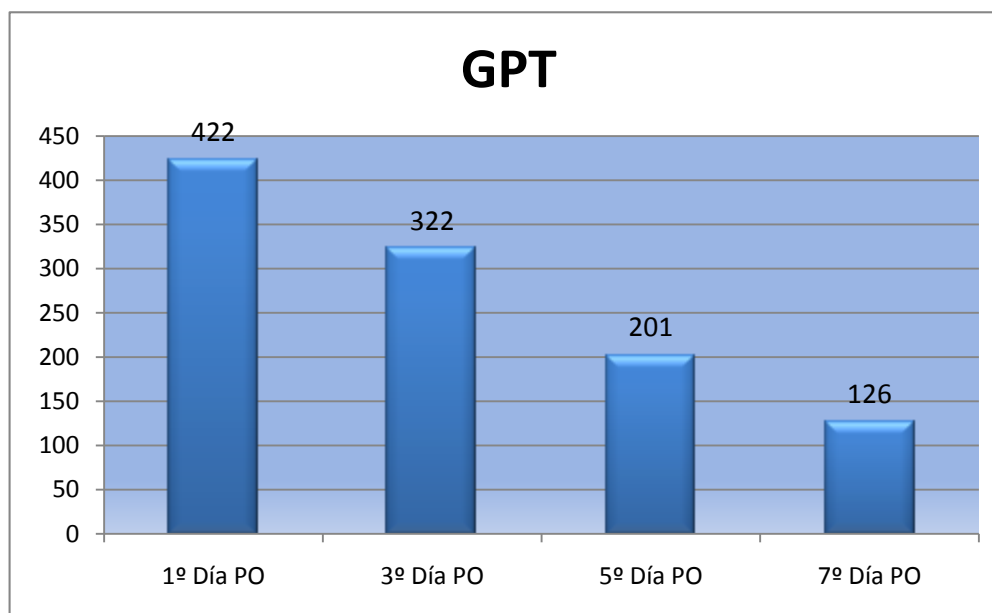


Fig. 12. Evolución de los niveles de GPT/ALT (U/l) en el postoperatorio inmediato del total de los pacientes.

	GRUPOS			
	GRUPO CONTROL (n=23)	GRUPO IRINOTECÁN (n=7)	GRUPO OXALIPLATINO (n=15)	TOTAL (n=45)
	Media \pm DS	Media \pm DS	Media \pm DS	Media \pm DS
FA (1º día) (P=0,51)	74 \pm 24	71 \pm 10	83 \pm 24	77 \pm 23
FA (3º día) (P=0,23)	92 \pm 42	90 \pm 39	128 \pm 70	104 \pm 55
FA (5º día) (P=0,4)	149 \pm 121	122 \pm 82	156 \pm 81	146 \pm 101
FA (7º día) (P=0,89)	183 \pm 115	163 \pm 30	162 \pm 77	169 \pm 81

Tabla 24. Evolución de los niveles de FA (U/l) según el grupo de tratamiento.

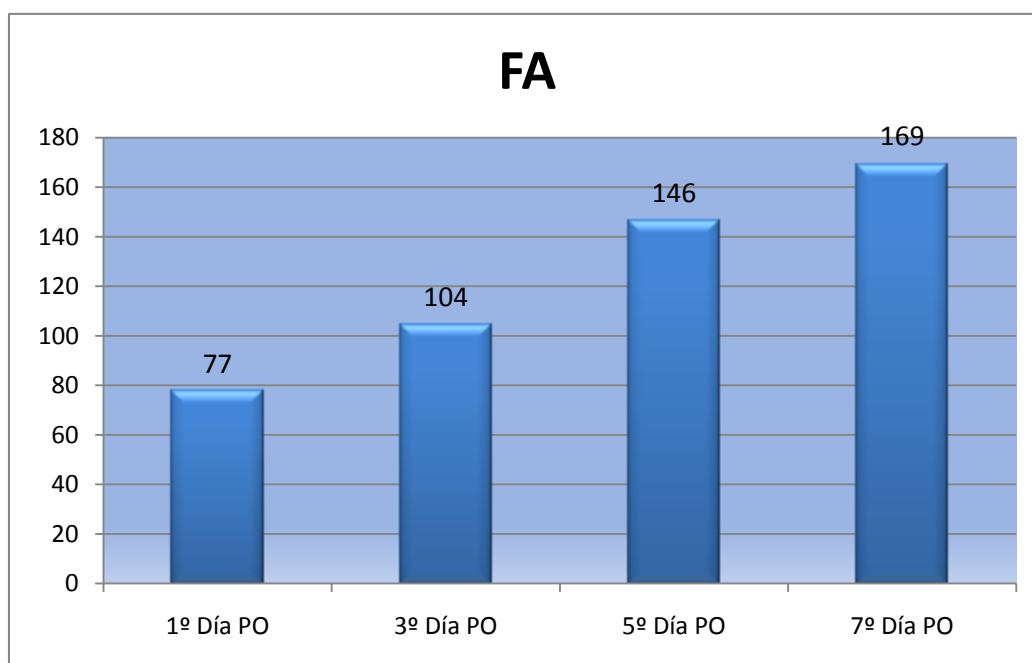


Fig. 13. Evolución de los niveles de FA (U/l) en el postoperatorio inmediato del total de los pacientes.

	GRUPOS			
	GRUPO CONTROL (n=23)	GRUPO IRINOTECÁN (n=7)	GRUPO OXALIPLATINO (n=15)	TOTAL (n=45)
	Media \pm DS	Media \pm DS	Media \pm DS	Media \pm DS
GGT (1º día) (P=0,14)	40 \pm 26	52 \pm 22	58 \pm 42	47 \pm 32
GGT (3º día) (P=0,13)	56 \pm 57	69 \pm 43	98 \pm 102	73 \pm 75
GGT (5º día) (P=0,64)	130 \pm 120	131 \pm 112	130 \pm 111	130 \pm 112
GGT (7º día) (P=0,86)	193 \pm 164	175 \pm 140	124 \pm 52	156 \pm 107

Tabla 25. Evolución de los niveles de GGT (U/l) según el grupo de tratamiento.

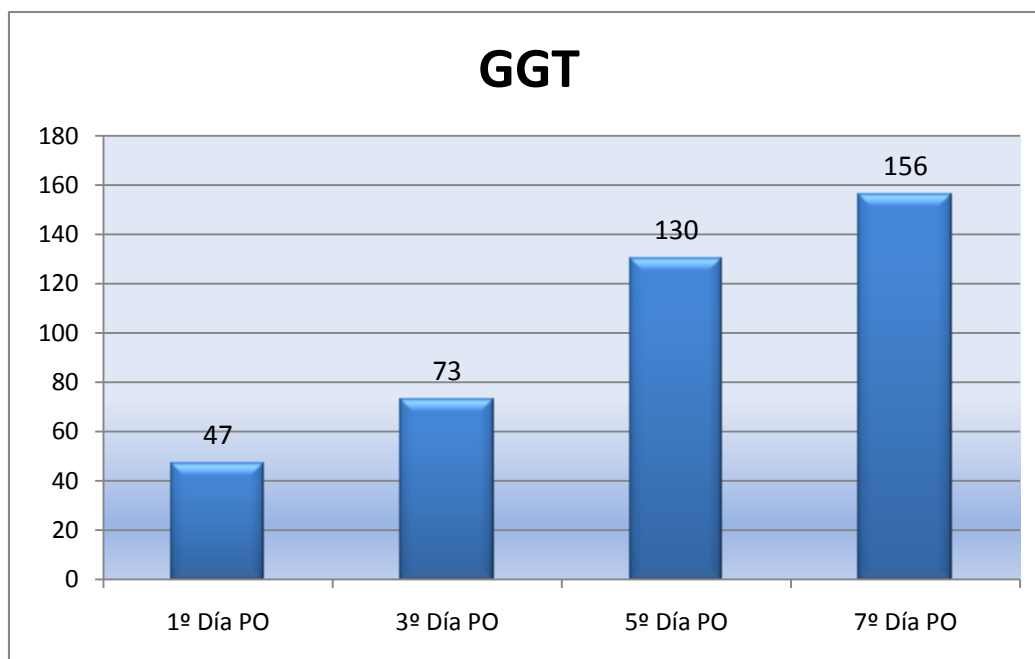


Fig. 14. Evolución de los niveles de GGT (U/l) en el postoperatorio inmediato del total de los pacientes.

2.4.2. Complicaciones hepáticas

Nueve pacientes (20%) presentaron complicaciones hepáticas postoperatorias. Se observó una mayor incidencia de complicaciones hepáticas en el grupo tratado con oxaliplatino (40% de los casos) respecto a aquellos pacientes tratados con irinotecán (28,6%) y al grupo control (4,3%) estadísticamente significativa ($P=0,022$) (Tabla 26). En las figuras 15 a 17 se pueden observar de forma desglosada por grupos de tratamiento.

		GRUPOS			
		GRUPO CONTROL (n=23)	GRUPO IRINOTECÁN (n=7)	GRUPO OXALIPLATINO (n=15)	TOTAL (n=45)
COMPLICACIONES HEPÁTICAS (P=0,022)	NO	22 (95,7%)	5 (71,4%)	9 (60%)	36 (80%)
	SI	1 (4,3%)	2 (28,6%)	6 (40%)	9 (20%)
TOTAL		23	7	15	45

Tabla 26. Complicaciones hepáticas por grupo de tratamiento.

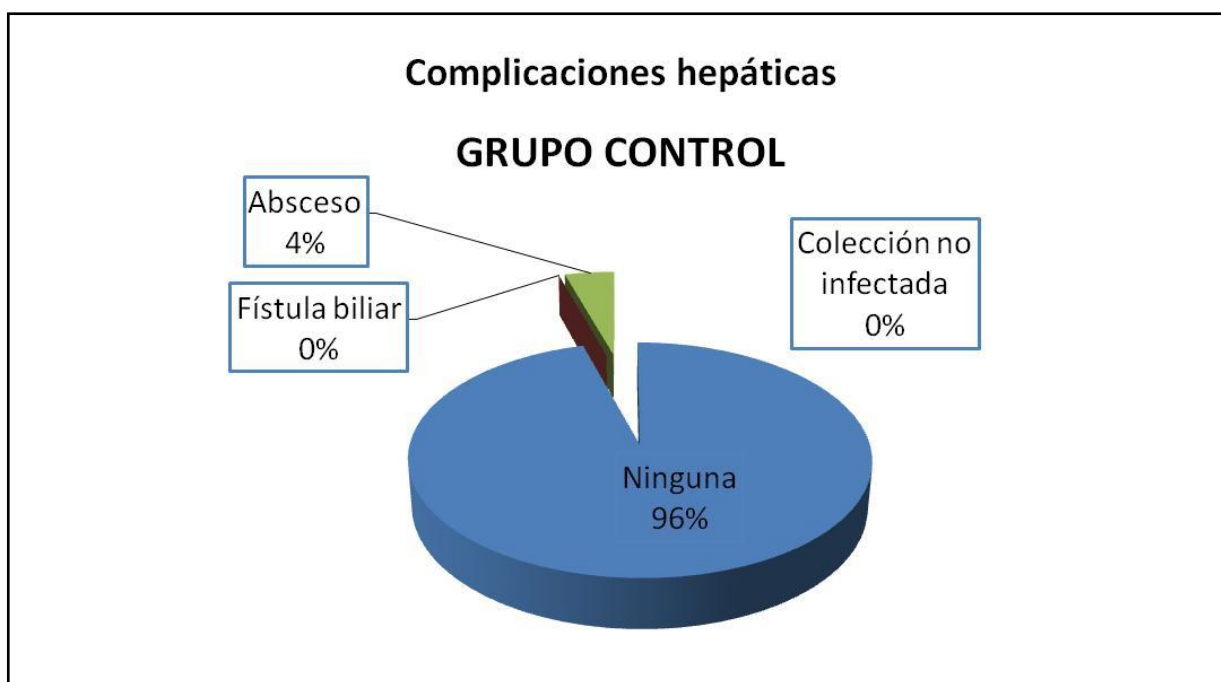


Fig. 15. Complicaciones hepáticas en el grupo control.

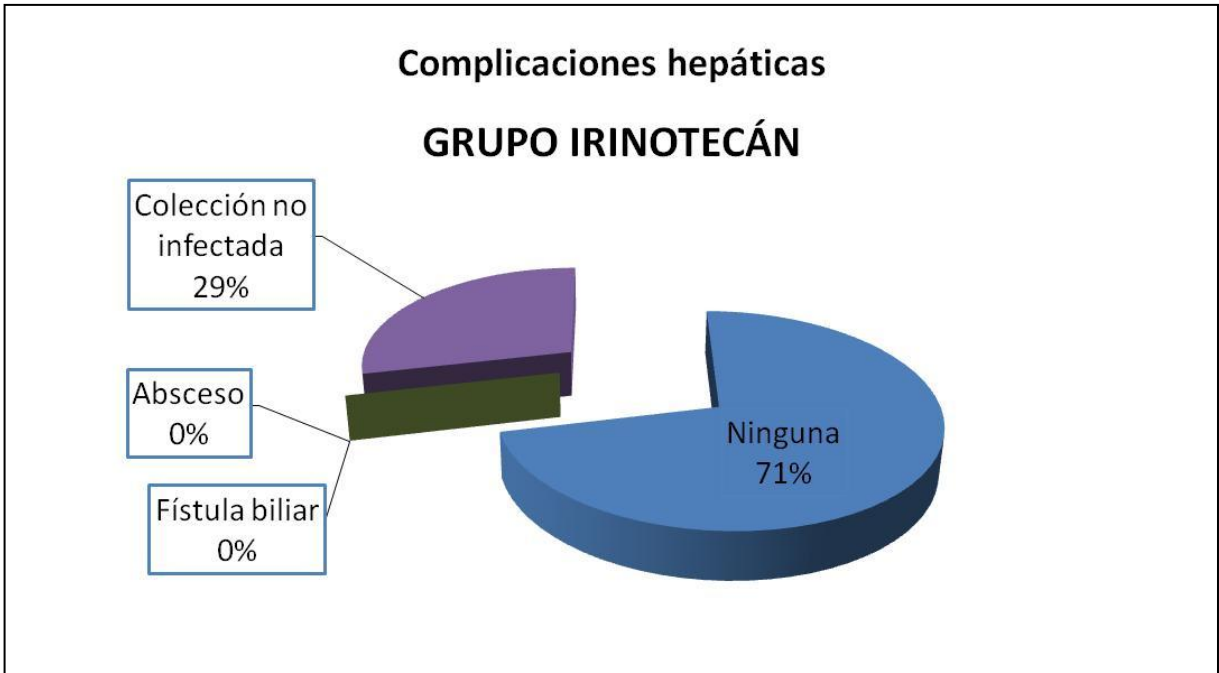


Fig. 16. Complicaciones hepáticas en el grupo tratado con irinotecán.

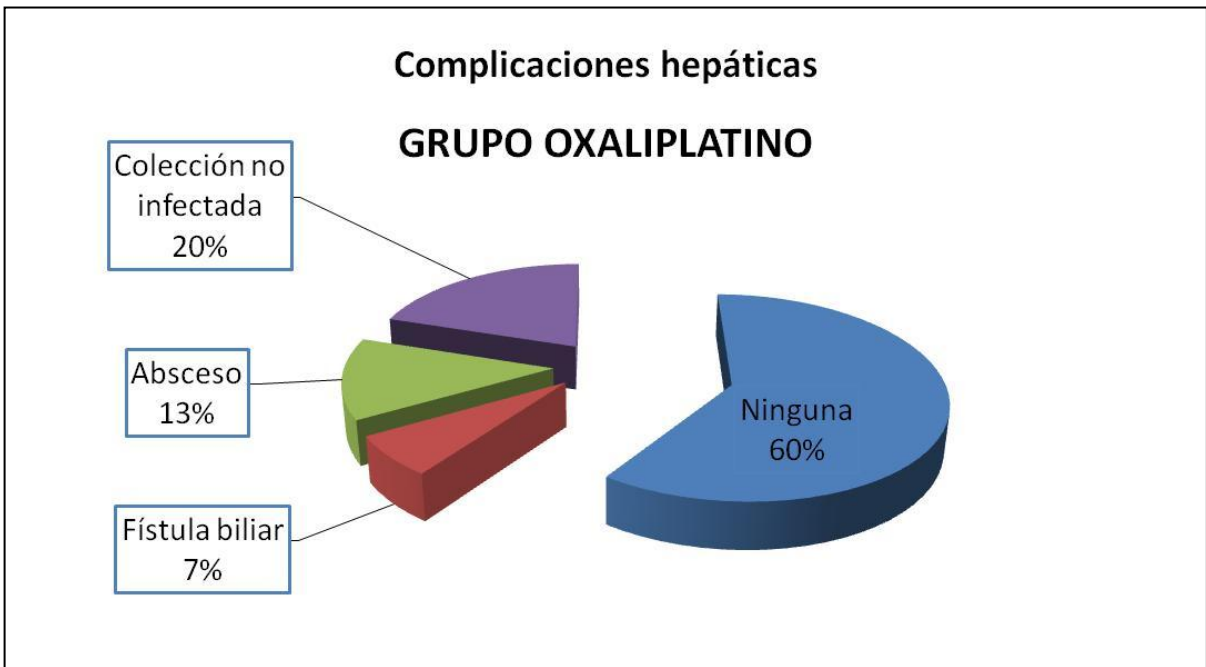


Fig. 17. Complicaciones hepáticas en el grupo tratado con oxaliplatino.

2.4.3. Complicaciones médicas

No hubo diferencias significativas en cuanto a las complicaciones médicas del postoperatorio inmediato según los grupos de tratamiento (Tabla 27).

		GRUPOS							
		GRUPO CONTROL (n=23)		GRUPO IRINOTECÁN (n=7)		GRUPO OXALIPLATINO (n=15)		TOTAL (n=45)	
		n	%	n	%	n	%	n	%
COMPLICACIONES MÉDICAS (P=0,9)	NINGUNA	19	82,6%	6	85,7%	13	86,7%	38	84,4%
	PULMONAR	4	17,4%	1	14,3%	1	6,7%	6	13,3%
	Total	23	100,0%	7	100,0%	15	100,0%	45	100,0%

Tabla 27. Complicaciones médicas según los grupos de tratamiento.

2.4.4. Reintervención/ drenaje percutáneo

De los 3 pacientes que necesitaron reintervención quirúrgica en los primeros días tras la cirugía, 2 pertenecían al grupo control y uno al grupo de tratamiento de oxaliplatino, sin diferencias significativas (P=0,72). Un paciente del grupo control y dos tratados con terapia basada en oxaliplatino requirieron la realización de un drenaje percutáneo (Tabla 28).

		GRUPOS							
		GRUPO CONTROL (n=23)		GRUPO IRINOTECÁN (n=7)		GRUPO OXALIPLATINO (n=15)		TOTAL (n=45)	
		n	%	n	%	n	%	n	%
REINTERVENCIÓN (P=0,72)	SI	2	8,7%	0	-	1	6,7%	3	6,7%
	NO	21	91,3%	7	100,0%	14	93,3%	42	93,3%
	Total	23	100,0%	7	100,0%	15	100,0%	45	100,0%
DRENAJE PERCUTÁNEO (P=0,41)	SI	1	4,3%	0	-	2	13,3%	3	6,7%
	NO	22	95,7%	7	100,0%	13	86,7%	42	93,3%
	Total	23	100,0%	7	100,0%	15	100,0%	45	100,0%

Tabla 28. Reintervención/ drenaje percutáneo según grupo de tratamiento.

2.4.5. Mortalidad

Hubo un único fallecimiento debido a una complicación médica que pertenecía al grupo de tratamiento de oxaliplatino (Tabla 29):

	GRUPOS			
	GRUPO CONTROL (n=23)	GRUPO IRINOTECÁN (n=7)	GRUPO OXALIPLATINO (n=15)	TOTAL (n=45)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
ÉXITUS (P=0,72)	0	0	1 (6,7%)	1 (2,2 %)

Tabla 29. Mortalidad según grupo de tratamiento.

2.4.6. Estancia hospitalaria

No hubo diferencias significativas en la estancia media según los grupos de tratamiento (P=0,68) (Tabla 30).

	GRUPOS			
	GRUPO CONTROL (n=23)	GRUPO IRINOTECÁN (n=7)	GRUPO OXALIPLATINO (n=15)	TOTAL (n=45)
	Media ± DS	Media ± DS	Media ± DS	Media ± DS
ESTANCIA HOSPITALARIA (días) (P=0,68)	9,7±4	9,7±5	11,5±7	10,3±5

Tabla 30. Estancia media según grupo de tratamiento.

2.5. EVALUACIÓN HISTOLÓGICA

2.5.1. EHGNA

Existe relación entre la existencia de esteatosis e inflamación lobular y la administración de irinotecán como agente quimioterápico administrado de forma previa a la cirugía (Tabla 31). El 57,2% de los pacientes tratados con irinotecán presentaron esteatosis hepática moderada o grave (>33%) (P=0,001). Solamente un paciente del grupo control y ninguno del grupo tratado con oxaliplatino desarrolló el mismo grado de esteatosis hepática. Asimismo la presencia de inflamación lobular se relacionó con la administración de irinotecán, existiendo en el 71,4% de estos pacientes (P=0,02), por el 13% del grupo control y 26,7% del grupo tratado con oxaliplatino.

No hay diferencias en cuanto a la existencia de balonamiento o fibrosis (Tablas 31 y 32).

Al calcular el índice NAS, se observa una clara relación entre la existencia de esteatohepatitis borderline o diagnóstica y el régimen quimioterápico administrado, comprobándose que en 4 de los 5 pacientes con esteatohepatitis se había administrado de forma previa a la intervención quirúrgica quimioterapia basada en irinotecán (P=0,001, OR=49,3, 95% IC 4,1 a 393,3) (Tabla 33 y Figs. 18 a 20).

		GRUPOS							
		GRUPO CONTROL (n=23)		GRUPO IRINOTECÁN (n=7)		GRUPO OXALIPLATINO (n=15)		TOTAL (n=45)	
		n	%	n	%	n	%	n	%
ESTEATOSIS (P=0,001)	<5%	18	78,3%	1	14,3%	10	66,7%	29	64,4%
	5-33%	4	17,4%	2	28,6%	5	33,3%	11	24,4%
	33-66%	1	4,3%	2	28,6%	0	-	3	6,7%
	>66%	0	-	2	28,6%	0	-	2	4,4%
INFLAMACIÓN LOBULAR (P=0,02)	No focos	20	87,0%	2	28,6%	11	73,3%	33	73,3%
	<2 focos	3	13,0%	4	57,1%	3	20,0%	10	22,2%
	2-4 focos	0	-	1	14,3%	1	6,7%	2	4,4%
BALONAMIENTO (P=0,19)	No	23	100,0%	6	85,7%	13	86,7%	42	93,3%
	Poco	0	-	1	14,3%	2	13,3%	3	6,7%

Tabla 31. Histología según grupo de tratamiento.

		GRUPOS							
		GRUPO CONTROL (n=23)		GRUPO IRINOTECÁN (n=7)		GRUPO OXALIPLATINO (n=15)		TOTAL (n=45)	
		n	%	n	%	n	%	n	%
FIBROSIS (P=0,27)	No fibrosis	21	91,3%	5	71,4%	14	93,3%	40	88,9%
	Perisinusoidal o periportal	2	8,7%	2	28,6%	1	6,7%	5	11,1%

Tabla 32. Fibrosis hepática según grupo de tratamiento.

		GRUPOS							
		GRUPO CONTROL (n=23)		GRUPO IRINOTECÁN (n=7)		GRUPO OXALIPLATINO (n=15)		TOTAL (n=45)	
		n	%	n	%	n	%	n	%
NAS (P=0,001)	No esteatohepatitis (0-2)	23	100,0%	3	42,9%	14	93,3%	40	88,9%
	Borderline (3-4)	0	-	2	28,6%	1	6,7%	3	6,7%
	Esteatohepatitis (5-8)	0	-	2	28,6%	0	-	2	4,4%

Tabla 33. Índice NAS según grupo de tratamiento.

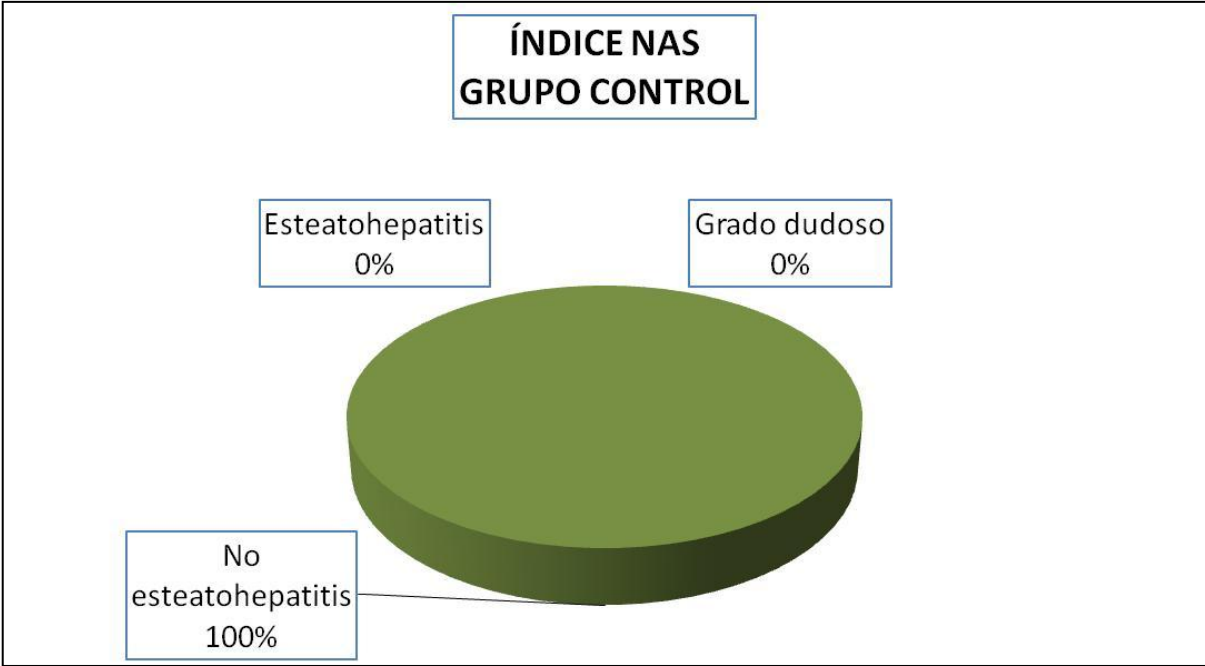


Fig. 18. Índice NAS grupo control.

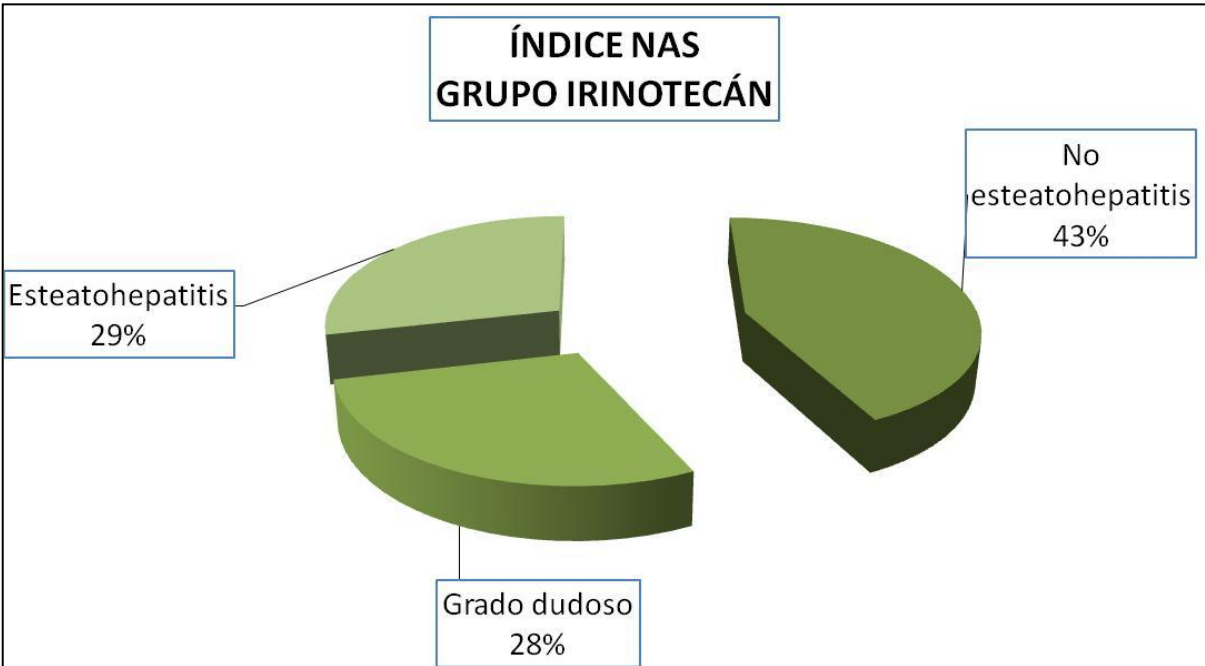


Fig. 19. Índice NAS grupo irinotecán.

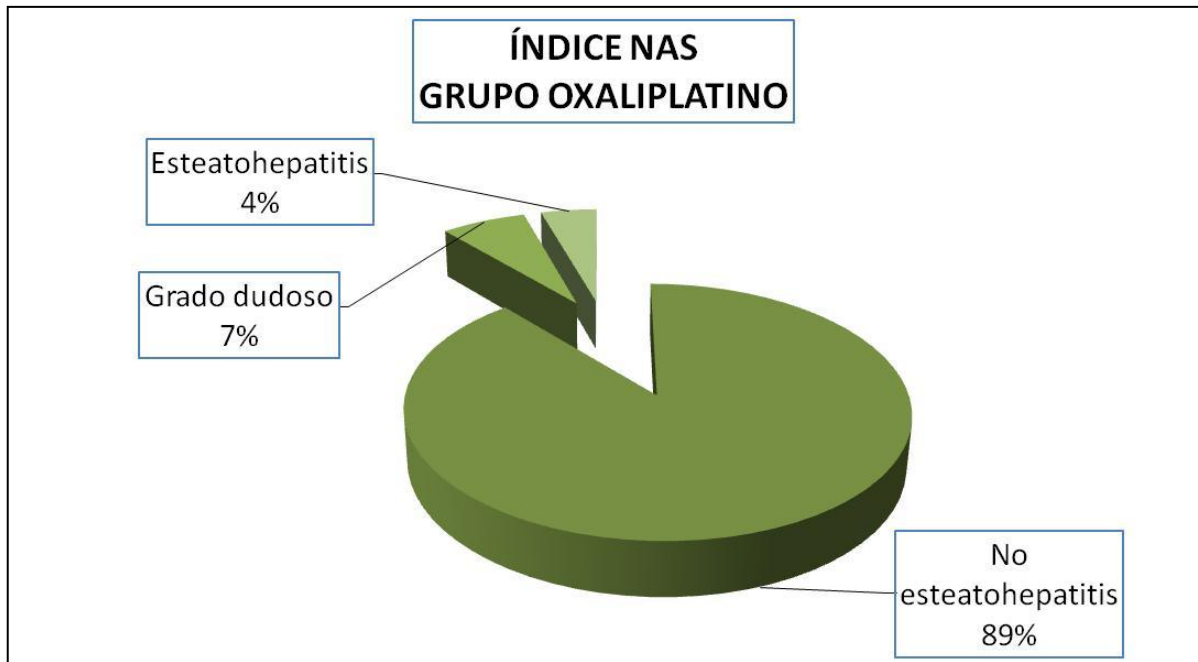


Fig. 20. Índice NAS grupo oxaliplatino.

En las figuras 21 a 23 se muestran preparaciones histológicas de tejido hepático con microscopía óptica. En ellas se observan diferentes zonas del parénquima hepático con esteatosis (flechas negras) y balonamiento hepatocelular (flechas azules):

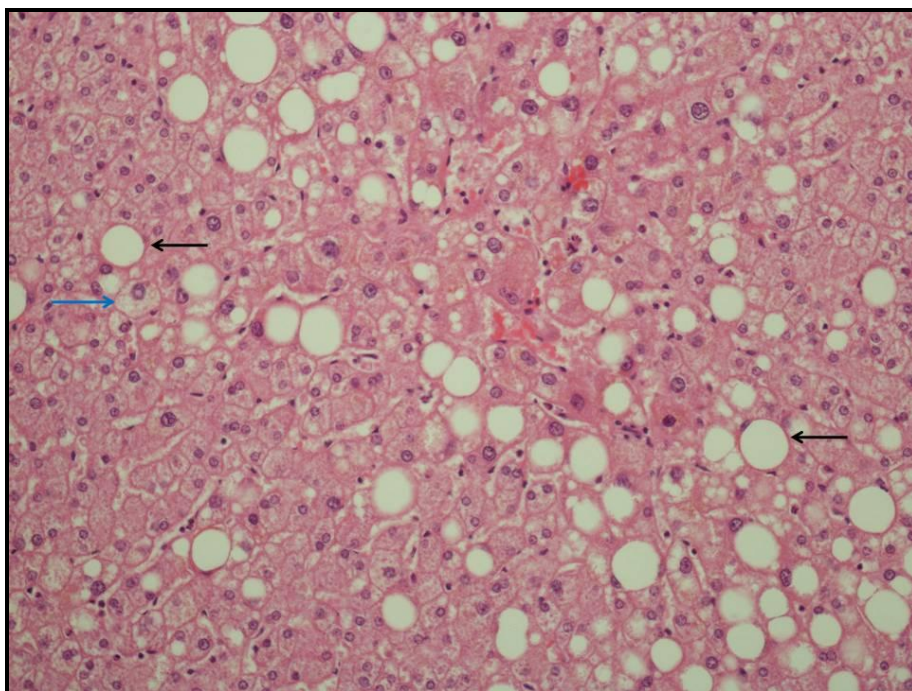


Fig. 21. Hematoxilina-Eosina (20x).

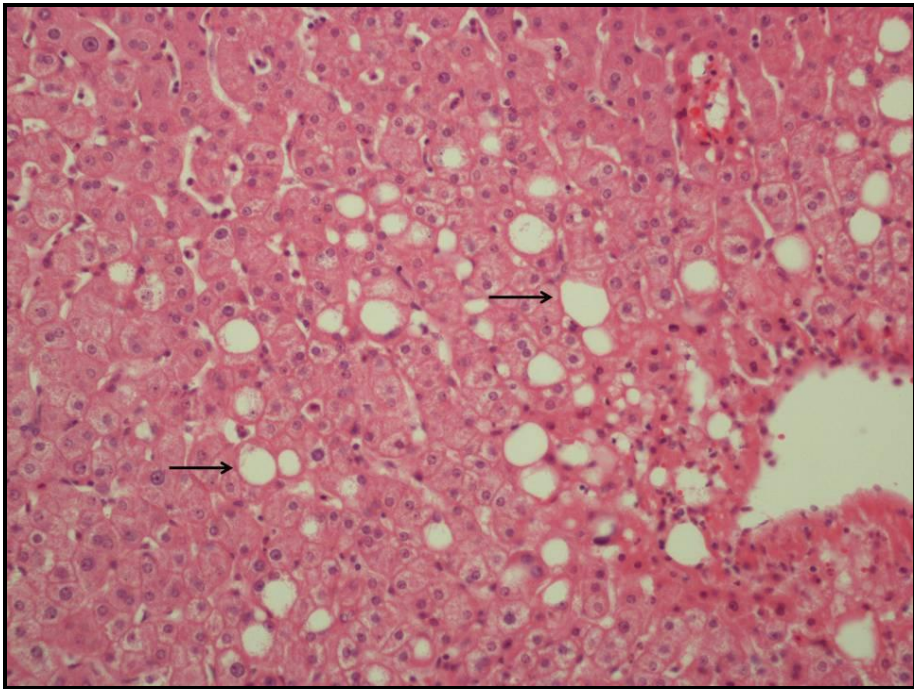


Fig. 22. Hematoxilina-Eosina (20x).

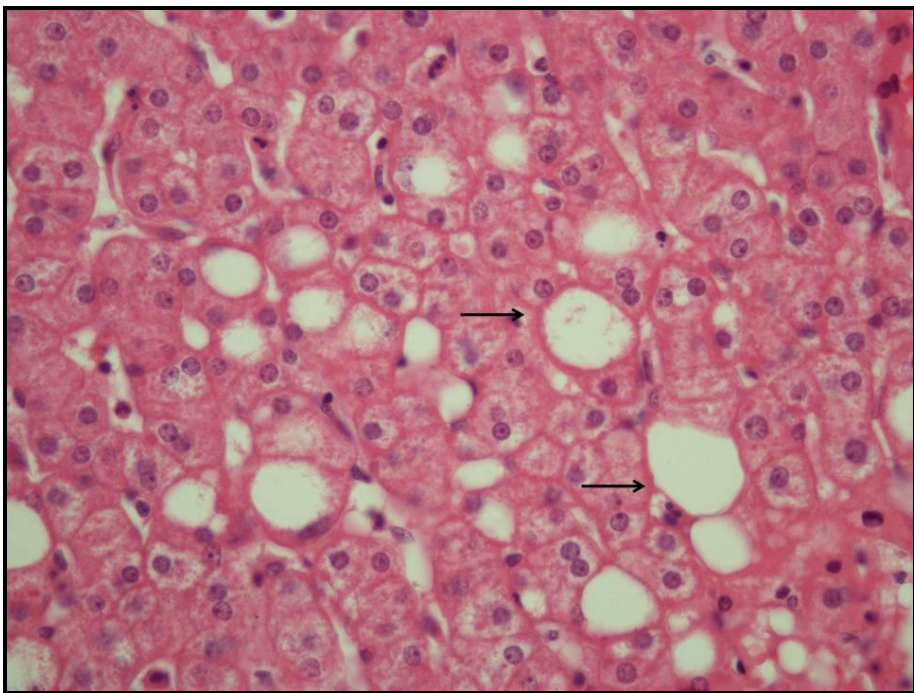


Fig. 23. Hematoxilina-Eosina (40x).

2.5.2. SOS

Existe una clara relación entre la administración de oxaliplatino como régimen quimioterápico neoadyuvante y la existencia de dilatación sinusoidal moderada o intensa en el tejido hepático (46,7% de los pacientes tratados con oxaliplatino, 4,3 % del grupo control y ningún caso en el grupo tratado con irinotecán) ($P=0,002$, $OR=25,3$, 95% IC 2,7 a 237,5) (Tabla 34 y Figs. 24 a 26).

		GRUPOS							
		GRUPO CONTROL (n=23)		GRUPO IRINOTECÁN (n=7)		GRUPO OXALIPLATINO (n=15)		TOTAL (n=45)	
		n	%	n	%	n	%	n	%
DILATACIÓN SINUSOIDAL (P=0,002)	Ausente/Ligera	22	95,7%	7	100,0%	8	53,3%	37	82,2%
	Moderada/Intensa	1	4,3%	0	-	7	46,7%	8	17,8%

Tabla 34. Dilatación sinusoidal por grupo de tratamiento.

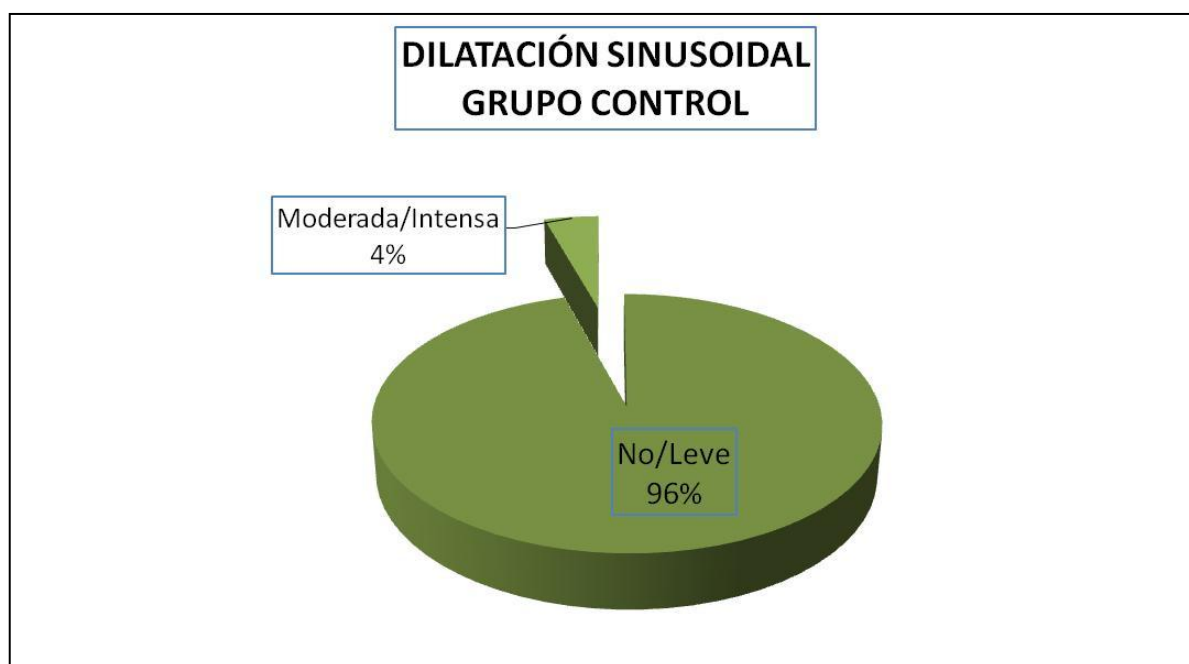


Fig. 24. Dilatación sinusoidal grupo control.

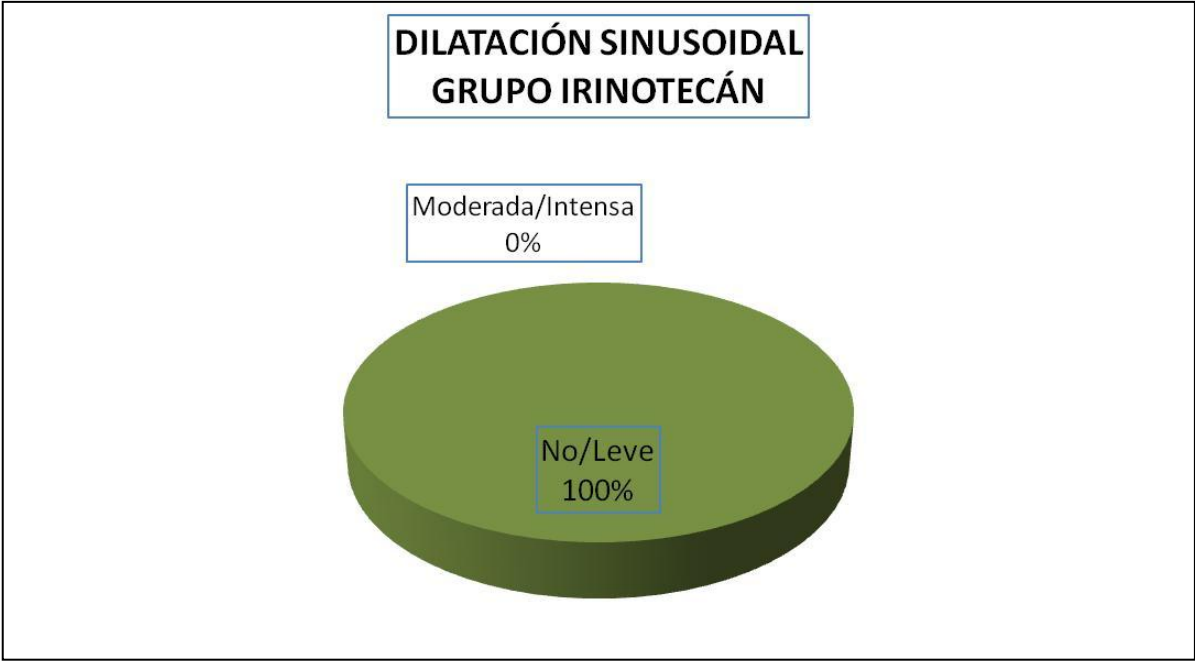


Fig. 25. Dilatación sinusoidal grupo irinotecán.



Fig. 26. Dilatación sinusoidal grupo oxaliplatino.

Las figuras 27 a 29 muestran preparaciones de tejido hepático con microscopía óptica en la que se aprecian áreas de intensa dilatación sinusoidal (flechas):

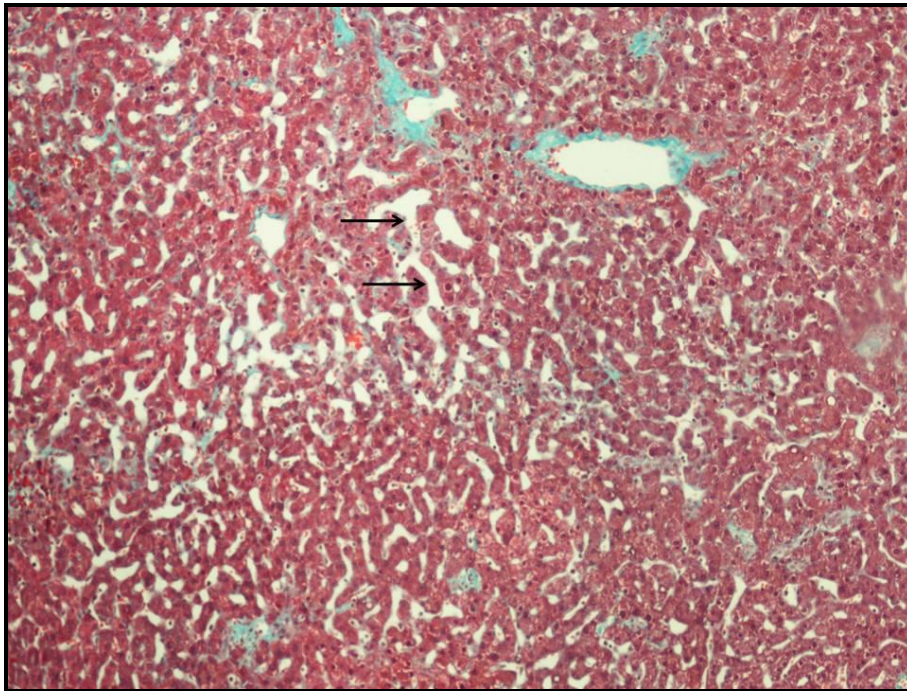


Fig. 27. Tricrómico de Masson (10x).

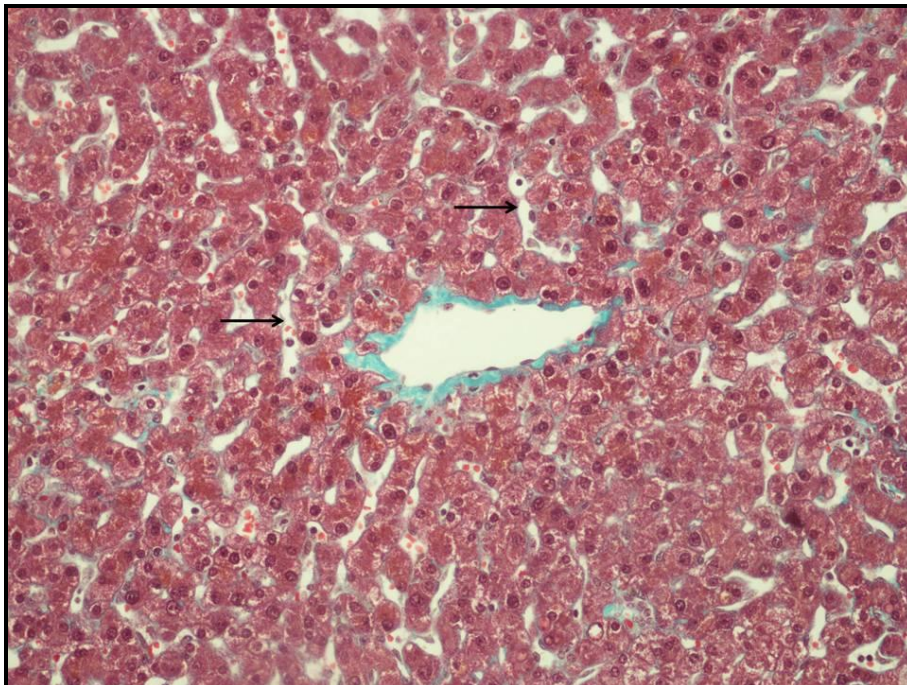


Fig. 28. Tricrómico de Masson (20x).

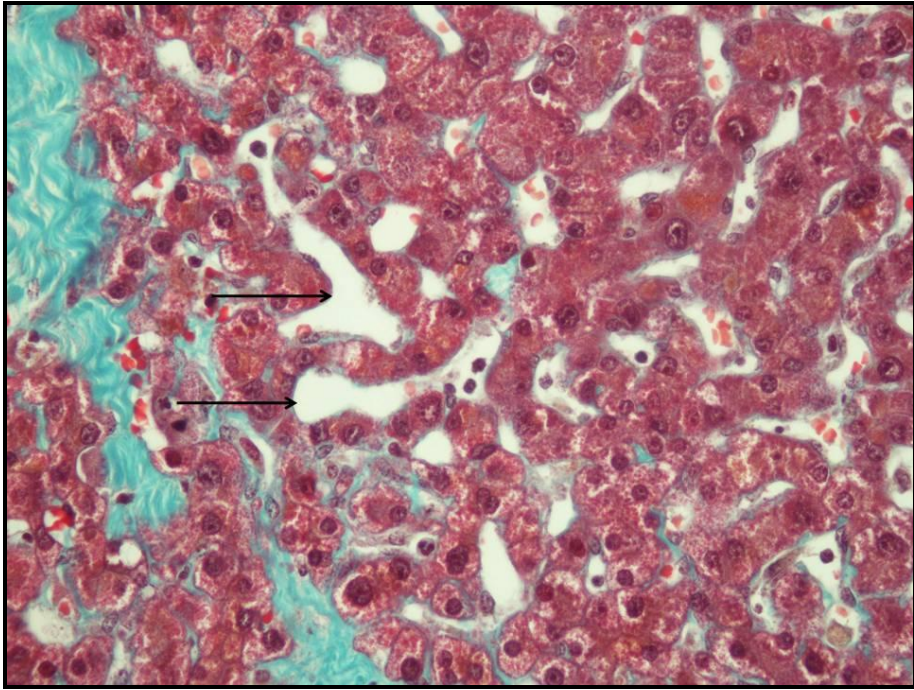


Fig. 29. Tricrómico de Masson (40x).

3. RELACIÓN HALLAZGOS HISTOLÓGICOS CON LA MORBIMORTALIDAD

3.1. EHGNA

3.1.1. Antecedentes personales

La tabla 35 muestra la distribución de los antecedentes personales en función del índice NAS. Se observa un mayor valor del IMC en pacientes en los que se observó una esteatohepatitis borderline o diagnóstica (P=0,015).

		ÍNDICE NAS											
		No esteatohepatitis (n=40)			Borderline (n=3)			Esteatohepatitis (n=2)			Total (n=45)		
		n	%	Media ± DS	n	%	Media ± DS	n	%	Media ± DS	n	%	Media ± DS
SEXO	varón	22	55,0%		1	33,3%		1	50,0%		24	53,3%	
	mujer	18	45,0%		2	66,7%		1	50,0%		21	46,7%	
EDAD (años) (P=0,36)				59,5±10			52±12			54±1			58,8±10
ALTURA (metros) (P=0,88)				1,6±0,1			1,6±1			1,7±0,2			1,6±0,1
IMC (P=0,015)				25,6±4			33,8±4			29,1±2			26,3±4
HTA (P=0,07)	SI	13	32,5%		2	66,7%		1	50,0%		16	35,6%	
	NO	27	67,5%		1	33,3%		1	50,0%		29	64,4%	
DM (P=0,06)	SI	2	5,0%		2	66,7%		0	-		4	8,9%	
	NO	38	95,0%		1	33,3%		2	100,0%		41	91,1%	
DISLIPEMIA (P=0,6)	SI	7	17,5%		1	50,0%		0	-		8	18,2%	
	NO	33	82,5%		1	50,0%		2	100,0%		36	81,8%	
CIRROSIS	SI	0	-		0	-		0	-		0	-	
	NO	40	100,0%		3	100,0%		2	100,0%		45	100,0%	
VHB (P=0,15)	SI	1	2,5%		0	-		0	-		1	2,2%	
	NO	39	97,5%		3	100,0%		2	100,0%		44	97,8%	
VHC	SI	0	-		0	-		0	-		0	-	
	NO	40	100,0%		3	100,0%		2	100,0%		45	100,0%	

Tabla 35. Distribución de antecedentes personales por índice NAS.

3.1.2. Variables preoperatorias

3.1.2.1. Características de las metástasis

No existieron diferencias en cuanto al número de MH diagnosticadas, la localización, su tamaño, el nivel del CEA o el tiempo entre la cirugía del tumor primario y las metástasis al comparar los grupos según el resultado del análisis histológico (Tabla 36).

		ÍNDICE NAS							
		No esteatohepatitis (n=40)		Borderline (n=3)		Esteatohepatitis (n=2)		Total (n=45)	
		Media/ Mediana	n	Media/ Mediana	n	Media/ Mediana	n	Media/ Mediana	n
Nº MH (media ± DS) (P=0,16)		1,5±1		2,7±3		2		1,6±1	
LOCALIZACIÓN (P=0,12)	UNILATERAL		33 (82,5%)		2 (66,7%)		1 (50%)		36 (80%)
	BILATERAL		7 (17,5%)		1 (33,3%)		1 (50%)		9 (20%)
APARICIÓN (P=0,1)	SINCRÓNICA		20 (50%)		1 (33,3%)		1 (50%)		22 (48,9%)
	METACRÓNICA		20 (50%)		2 (66,7%)		1 (50%)		23 (51,1%)
TAMAÑO (la mayor, cm) (media± DS) (P=0,7)		2,6±2		2,7±1		2		2,6±2	
CEA (al diagnóstico) (mediana) (P=0,25)		2,9 (0,5-479,9)		4,1 (2,9-31,9)		34,4 (3,8-65)		3,2 (0,5-479,9)	
MESES ENTRE CIRUGÍA TUMOR PRIMARIO E HÍGADO (mediana) (P=0,8)		10 (0-120)		26 (8-35)		33 (6-60)		10 (0-120)	

Tabla 36. Características de las MH según el índice NAS.

3.1.2.2. Tratamiento quimioterápico tumor primario/MH

En las tablas 37 a 39 se muestran los distintos regímenes de tratamiento utilizados, tanto en el caso del tumor primario como en el de las MH, según el resultado del análisis histológico, sin apreciarse diferencias significativas en la duración ni en el número de ciclos en el tratamiento neoadyuvante utilizado para las MH.

		ÍNDICE NAS							
		No esteatohepatitis (n=40)		Borderline (n=3)		Esteatohepatitis (n=2)		Total (n=45)	
		n	Media ± DS	n	Media ± DS	n	Media ± DS	n	Media ± DS
TRATAMIENTO	CAPECITABINA	1 (2,5%)		0		1 (50%)		2 (4,4%)	
	FOLFOX	1 (2,5%)		1 (33,3%)		0		2 (4,4%)	
	FOLFIRI	1 (2,5%)		0		0		1 (2,2%)	
	OTRO	1 (2,5%)		0		0		1 (2,2%)	
	NINGUNO	36 (90%)		2 (66,7%)		1 (50%)		39 (86,7%)	
DURACIÓN (meses) (P=0,07)			4,3±3		-		10		5,4±4
Nº CICLOS (P=0,3)			10,7±4		-		10		10,5±3
TOXICIDAD	GASTROINTESTINAL	1 (25%)		0		0		1 (16,7%)	
	NINGUNA	3 (75%)		1 (100%)		1 (100%)		5 (83,3%)	

Tabla 37. Relación neoadyuvancia tumor primario e índice NAS.

		ÍNDICE NAS							
		No esteatohepatitis (n=40)		Borderline (n=3)		Esteatohepatitis (n=2)		Total (n=45)	
		n	Media ± DS	n	Media ± DS	n	Media ± DS	n	Media ± DS
TRATAMIENTO	CAPECITABINA	0		1 (33,3%)		0		1 (2,2%)	
	FOLFOX	4 (10%)		1 (33,3%)		1 (50%)		6 (13,3%)	
	FOLFIRI	5 (12,5%)		0		0		5 (11,1%)	
	OTRO	3 (7,5%)		0		0		3 (6,7%)	
	NINGUNO	28 (70%)		1 (33,3%)		1 (50%)		30 (66,7%)	
DURACIÓN (meses) (P=0,82)			5,5+1		4,5+1		6		5,4+1
NºCICLOS (P=0,09)			8,9+3		8		11		8,9+2
TOXICIDAD	GASTROINTESTINAL	2 (18,2%)		1 (50%)		0		3 (21,4%)	
	DERMATOLÓGICA	0		1 (50%)		0		1 (7,1%)	
	HEMATOLÓGICA	1 (9,1%)		0		0		1 (7,1%)	
	NEUROPATÍA	1 (9,1%)		0		1 (100%)		2 (14,3%)	
	NINGUNA	7 (63,6%)		0		0		7 (50%)	

Tabla 38. Relación adyuvancia tumor primario e índice NAS.

		ÍNDICE NAS							
		No esteatohepatitis (n=40)		Borderline (n=3)		Esteatohepatitis (n=2)		Total (n=45)	
		n	Media ± DS	n	Media ± DS	n	Media ± DS	n	Media ± DS
TRATAMIENTO	FOLFOX	8 (20%)		1 (33,3%)		0		9 (20%)	
	FOLFIRI	1 (2,5%)		2 (66,7%)		1 (50%)		4 (8,9%)	
	NINGUNO	23 (57,5%)		0		0		23 (51,1%)	
	FOLFOX+CETUXIMAB	4 (10%)		0		0		4 (8,9%)	
	FOLFOX+BEVACIZUMAB	2 (5%)		0		0		2 (4,4%)	
	FOLFIRI+CETUXIMAB	2 (5%)		0		0		2 (4,4%)	
	FOLFIRI+BEVACIZUMAB	0		0		1 (50%)		1 (2,2%)	
DURACIÓN (meses) (P=0,11)			4,4±1		6		4,5±1		4,6±1
Nº CICLOS (P=0,24)			8,3±3		11,3±1		9±1		8,8±3
TOXICIDAD	GASTROINTESTINAL	3 (17,6%)		2 (66,7%)		2 (100%)		7 (31,8%)	
	DERMATOLÓGICA	2 (11,8%)		0		0		2 (9,1%)	
	HEMATOLÓGICA	1 (5,9%)		0		0		1 (4,5%)	
	NEUROPATÍA	2 (11,8%)		0		0		2 (9,1%)	
	NINGUNA	9 (52,9%)		1 (33,3%)		0		10 (45,5%)	

Tabla 39. Relación neoadyuvancia hígado e índice NAS.

3.1.3. Variables intraoperatorias

No hubo relación estadística entre las variables intraoperatorias y la existencia de esteatohepatitis según el índice NAS (Tabla 40)

		ÍNDICE NAS							
		No esteatohepatitis (n=40)		Borderline (n=3)		Esteatohepatitis (n=2)		Total (n=45)	
		Media/ Mediana	n	Media/ Mediana	n	Media/ Mediana	n	Media/ Mediana	n
TIEMPO QUIRÚRGICO (minutos) (media \pm DS) (P=0,34)		288 \pm 61		270 \pm 30		350 \pm 71		290 \pm 60	
UNIDADES TRANSFUNDIDAS		2		-		-		2	
TIPO RESECCIÓN (P=0,24)	ANATÓMICA		21 (52,5%)		2 (66,7%)		1 (50%)		24 (53,3%)
	NO ANATÓMICA		15 (37,5%)				1 (50%)		16 (35,6%)
	ANATÓMICA-NO ANATÓMICA		4 (10%)		1 (33,3%)		0		5 (11,1%)
CLAMPAJE (P=0,6)	SI		7 (17,5%)		1 (33,3%)		0		8 (17,8%)
	NO		33 (82,5%)		2 (66,7%)		2 (100%)		37 (82,2%)
DURACIÓN CLAMPAJE (minutos) (media \pm DS) (P=0,82)		39 \pm 22		30		30		38 \pm 21	
RADIOFRECUENCIA (P=0,21)	SI		2 (5%)		1 (33,3%)		0		3 (6,7%)
	NO		38 (95%)		2 (66,7%)		2 (100%)		42 (93,3%)
Nº MH RESECADAS (según AP) (mediana) (P=0,28)			1 (1-7)		1 (1-5)		9 (1-16)		1 (1-16)
TAMAÑO MÁXIMO (según AP) (cm) (media \pm DS) (P=0,43)		2,8 \pm 2		3,3 \pm 0,6		2		2,8 \pm 2	

Tabla 40. Variables intraoperatorias según el índice NAS.

3.1.4. Variables postoperatorias

3.1.4.1. Función hepática

En las tablas 41 a 46 se muestra la evolución de las diferentes pruebas analíticas de función hepática según el grado de esteatohepatitis sin encontrar diferencias estadísticas en la evolución de estos valores según el índice NAS.

	ÍNDICE NAS			
	No esteatohepatitis (n=40)	Borderline (n=3)	Esteatohepatitis (n=2)	Total (n=45)
	Media ± DS	Media ± DS	Media ± DS	Media ± DS
TP (1º día) (P=0,43)	77±13	67±9	81±25	76±13
TP (3º día) (P=0,44)	83±15	70±20	76±32	82±16
TP (5º día) (P=0,68)	91±15	90±15	99±6	91±15
TP (7º día) (P=0,66)	92±14	-	99	92±13

Tabla 41 . Evolución de la actividad de protrombina (%) según el índice NAS.

	ÍNDICE NAS			
	No esteatohepatitis (n=40)	Borderline (n=3)	Esteatohepatitis (n=2)	Total (n=45)
	Media ± DS	Media ± DS	Media ± DS	Media ± DS
BT (1º día) (P=0,61)	0,8±0,6	1,0±0,5	0,6±0,1	0,8±0,6
BT (3º día) (P=0,54)	0,7±0,6	0,8±0,4	0,5	0,7±0,5
BT (5º día) (P=0,89)	0,6±0,3	0,7±0,4	0,6±0,1	0,6±0,3
BT (7º día) (P=0,11)	0,7±0,2	-	0,3	0,6±0,3

Tabla 42 . Evolución de los niveles de bilirrubina total (mg/dl) según el índice NAS.

	ÍNDICE NAS			
	No esteatohepatitis (n=40)	Borderline (n=3)	Esteatohepatitis (n=2)	Total (n=45)
	Media ± DS	Media ± DS	Media ± DS	Media ± DS
GOT/AST (1º día) (P=0,12)	415±343	545±289	1328±937	466±409
GOT/AST (3º día) (P=0,18)	180±192	150±106	441±162	190±192
GOT/AST (5º día) (P=0,26)	78±57	59±44	121±19	79±55
GOT/AST (7º día) (P=0,4)	67±80	-	56	66±77

Tabla 43. Evolución de los niveles de GOT/AST (U/l) según el índice NAS.

	ÍNDICE NAS			
	No esteatohepatitis (n=40)	Borderline (n=3)	Esteatohepatitis (n=2)	Total (n=45)
	Media ± DS	Media ± DS	Media ± DS	Media ± DS
GPT/ALT (1º día) (P=0,19)	395±296	619±512	656±259	422±312
GPT/ALT (3º día) (P=0,17)	300±301	385±299	646±113	322±300
GPT/ALT (5º día) (P=0,16)	187±161	203±177	405±39	201±163
GPT/ALT (7º día) (P=0,47)	127±110	-	111	126±105

Tabla 44. Evolución de los niveles de GPT/ALT (U/l) según el índice NAS.

	ÍNDICE NAS			
	No esteatohepatitis (n=40)	Borderline (n=3)	Esteatohepatitis (n=2)	Total (n=45)
	Media ± DS	Media ± DS	Media ± DS	Media ± DS
FA (1º día) (P=0,99)	77±23	78±26	72±12	77±22
FA (3º día) (P=0,87)	104±56	103±48	117±70	104±54
FA (5º día) (P=0,32)	145±104	107±79	216±65	146±101
FA (7º día) (P=0,66)	172±84	-	142	169±80

Tabla 45. Evolución de los niveles de FA (U/l) según el índice NAS.

	ÍNDICE NAS			
	No esteatohepatitis (n=40)	Borderline (n=3)	Esteatohepatitis (n=2)	Total (n=45)
	Media ± DS	Media ± DS	Media ± DS	Media ± DS
GGT (1º día) (P=0,35)	43±24	90±80	60±31	47±31
GGT (3º día) (P=0,58)	70±76	96±69	95±89	73±75
GGT (5º día) (P=0,48)	125±113	151±62	180±205	130±112
GGT (7º día) (P=0,31)	163±109	-	76	156±106

Tabla 46. Evolución de los niveles de GGT (U/l) según el índice NAS.

3.1.4.2. Morbimortalidad.

No hubo mayor incidencia de complicaciones hepáticas o médicas en los pacientes con esteatohepatitis moderada o grave (Tablas 47 y 48). Tampoco hubo más casos de reintervenciones ni drenaje percutáneo en estos pacientes (tabla 49). El único fallecimiento pertenecía al grupo de pacientes que no presentaban criterios de esteatohepatitis (Tabla 50). La estancia hospitalaria media fue similar en los cuatro grupos (Tabla 51).

		ÍNDICE NAS							
		No esteatohepatitis (n=40)		Borderline (n=3)		Esteatohepatitis (n=2)		Total (n=45)	
		n	%	n	%	n	%	n	%
COMPLICACIONES HEPÁTICAS (P=0,26)	NINGUNA	33	82,5%	2	66,7%	1	50,0%	36	80,0%
	FÍSTULA BILIAR	0	-	1	33,3%	0	-	1	2,2%
	ABSCESO	3	7,5%	0	-	0	-	3	6,7%
	COLECCIÓN NO INFECTADA	4	10,0%	0	-	1	50,0%	5	11,1%

Tabla 47. Complicaciones hepáticas según el índice NAS.

		ÍNDICE NAS							
		No esteatohepatitis (n=40)		Borderline (n=3)		Esteatohepatitis (n=2)		Total (n=45)	
		n	%	n	%	n	%	n	%
COMPLICACIONES MÉDICAS (P=0,9)	NINGUNA	34	85,0%	3	100,0%	1	50,0%	38	84,4%
	PULMONAR	5	12,5%	0	-	1	50,0%	6	13,3%
	ÉXITUS	1	2,5%	0	-	0	-	1	2,2%

Tabla 48. Complicaciones médicas según el índice NAS.

		ÍNDICE NAS							
		No esteatohepatitis (n=40)		Borderline (n=3)		Esteatohepatitis (n=2)		Total (n=45)	
		n	%	n	%	n	%	n	%
REINTERVENCIÓN (P=0,65)	SI	3	7,5%	0	-	0	-	3	6,7%
	NO	37	92,5%	3	100,0%	2	100,0%	42	93,3%
DRENAJE PERCUTÁNEO (P=0,7)	SI	3	7,5%	0	-	0	-	3	6,7%
	NO	37	92,5%	3	100,0%	2	100,0%	42	93,3%

Tabla 49. Incidencia de reintervención/drenaje percutáneo según el índice NAS.

	GRUPOS			
	No esteatohepatitis (n=40)	Borderline (n=3)	Esteatohepatitis (n=2)	Total (n=45)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
ÉXITUS (P=0,6)	1 (2,5%)	0	0	1 (2,2 %)

Tabla 50. Mortalidad según índice NAS.

	ÍNDICE NAS			
	No esteatohepatitis (n=40)	Borderline (n=3)	Esteatohepatitis (n=2)	Total (n=45)
	Media ± DS	Media ± DS	Media ± DS	Media ± DS
ESTANCIA HOSPITALARIA (P=0,89)	10,4±6	9,7±4	10	10,3±5

Tabla 51. Estancia hospitalaria según el índice NAS.

3.2. DILATACIÓN SINUSOIDAL

3.2.1. Antecedentes personales

La tabla 52 muestra la distribución de antecedentes personales en función del grado de dilatación sinusoidal, sin diferencias estadísticas entre grupos.

		DILATACIÓN SINUSOIDAL								
		Ausente/Ligera (n=37)			Moderada/Intensa (n=8)			Total (n=45)		
		n	%	Media ± DS	n	%	Media ± DS	n	%	Media ± DS
SEXO (P=0,07)	varón	21	56,8%		3	37,5%		24	53,3%	
	mujer	16	43,2%		5	62,5%		21	46,7%	
EDAD (años) (P=0,17)				57,4±10			65±7			58,8±10
Altura (m) (P=0,87)				1,6±0,1			1,6			1,6±0,1
IMC (P=0,1)				26,8±4			23,8±3			26,3±4
HTA (P=0,1)	SI	14	37,8%		2	25,0%		16	35,6%	
	NO	23	62,2%		6	75,0%		29	64,4%	
DM (P=0,1)	SI	3	8,1%		1	12,5%		4	8,9%	
	NO	34	91,9%		7	87,5%		41	91,1%	
DISLIPEMIA (P=0,2)	SI	5	13,9%		3	37,5%		8	18,2%	
	NO	31	86,1%		5	62,5%		36	81,8%	
CIRROSIS	SI	0	-		0	-		0	-	
	NO	37	100,0%		8	100,0%		45	100,0%	
VHB (P=0,4)	SI	1	2,7%		0	-		1	2,2%	
	NO	36	97,3%		8	100,0%		44	97,8%	
VHC	SI	0	-		0	-		0	-	
	NO	37	100,0%		8	100,0%		45	100,0%	

Tabla 52. Distribución de antecedentes personales según grado de dilatación sinusoidal.

3.2.2. Variables preoperatorias

3.2.2.1. Características de las metástasis

No existieron diferencias en cuanto al número de MH diagnosticadas, su localización, el tamaño, el nivel del CEA o el tiempo entre la cirugía del tumor primario y las MH al comparar los grupos según el grado de dilatación sinusoidal (Tabla 53).

		DILATACIÓN SINUSOIDAL					
		Ausente/Ligera (n=37)		Moderada/Intensa (n=8)		Total (n=45)	
		Media/ Mediana	n	Media/ Mediana	n	Media/ Mediana	n
Nº MH (media ± DS) (P=0,22)		1,6±1		1,8±1		1,6±1	
LOCALIZACIÓN (P=0,3)	UNILATERAL		29 (78,4%)		7 (87,5%)		36 (80%)
	BILATERAL		8 (21,6%)		1 (12,5%)		9 (20%)
APARICIÓN (P=0,41)	SINCRÓNICA		18 (48,6%)		4 (50%)		22 (48,9%)
	METACRÓNICA		19 (51,4%)		4 (50%)		23 (51,1%)
TAMAÑO (la mayor, cm) (media ± DS) (P=0,1)		2,2±1		4,5±3		2,6±2	
CEA (al diagnóstico) (mediana) (P=0,09)		2,9 (0,5-479,9)		5,3 (1-21,9)		3,2 (0,5-479,9)	
MESES ENTRE CIRUGÍA TUMOR PRIMARIO E HÍGADO (mediana) (P=0,4)		10 (0-120)		10 (4-48)		10 (0-120)	

Tabla 53. Características de las MH según el grado de dilatación sinusoidal.

3.2.2.2. Tratamiento quimioterápico tumor primario/MH

En las tablas 54 a 56 se muestran los distintos regímenes de tratamiento utilizados tanto en el caso del tumor primario como en el de las MH según el grado de dilatación sinusoidal, sin diferencias significativas en la duración ni en el número de ciclos en el tratamiento neoadyuvante utilizado para las MH.

		DILATACIÓN SINUSOIDAL					
		Ausente/Ligera (n=37)		Moderada/Intensa (n=8)		Total (n=45)	
		n	Media ± DS	n	Media ± DS	n	Media ± DS
TRATAMIENTO	CAPECITABINA	2 (5,4%)		0		2 (4,4%)	
	FOLFOX	2 (5,4%)		0		2 (4,4%)	
	FOLFIRI	1 (2,7%)		0		1 (2,2%)	
	OTRO	1 (2,7%)		0		1 (2,2%)	
	NINGUNO	31 (83,8%)		8 (100%)		39 (86,7%)	
DURACIÓN (meses) (P=0,2)			5,4±4		-		5,4±4
Nº CICLOS (P=0,35)			10,5±3		-		10,5±3
TOXICIDAD	GASTROINTESTINAL	1 (16,7%)		0		1 (16,7%)	
	NINGUNA	5 (83,3%)		0		5 (83,3%)	

Tabla 54. Relación entre neoadyuvancia del tumor primario y grado de dilatación sinusoidal.

		DILATACIÓN SINUSOIDAL					
		Ausente/Ligera (n=37)		Moderada/Intensa (n=8)		Total (n=45)	
		n	Media ± DS	n	Media ± DS	n	Media ± DS
TRATAMIENTO	CAPECITABINA	1 (2,7%)		0		1 (2,2%)	
	FOLFOX	5 (13,5%)		1 (12,5%)		6 (13,3%)	
	FOLFIRI	3 (8,1%)		2 (25%)		5 (11,1%)	
	OTRO	3 (8,1%)		0		3 (6,7%)	
	NINGUNO	25 (67,6%)		5 (62,5%)		30 (66,7%)	
DURACIÓN (meses) (P=0,21)			5,3±1		5,7±1		5,4±1
Nº CICLOS (P=0,45)			8,8±2		9,3±3		8,9±2
TOXICIDAD	GASTROINTESTINAL	2 (18,2%)		1 (33,3%)		3 (21,4%)	
	DERMATOLÓGICA	1 (9,1%)		0		1 (7,1%)	
	HEMATOLÓGICA	0		1 (33,3%)		1 (7,1%)	
	NEUROPATÍA	1 (9,1%)		1 (33,3%)		2 (14,3%)	
	NINGUNA	7 (63,6%)		0		7 (50%)	

Tabla 55. Relación entre adyuvancia del tumor primario y grado de dilatación sinusoidal.

		DILATACIÓN SINUSOIDAL					
		Ausente/Ligera (n=37)		Moderada/Intensa (n=8)		Total (n=45)	
		n	Media ± DS	n	Media ± DS	n	Media ± DS
TRATAMIENTO	FOLFOX	4 (10,8%)		5 (62,5%)		9 (20%)	
	FOLFIRI	4 (10,8%)		0		4 (8,9%)	
	NINGUNO	22 (59,5%)		1 (12,5%)		23 (51,1%)	
	FOLFOX+CETUXIMAB	3 (8,1%)		1 (12,5%)		4 (8,9%)	
	FOLFOX+BEVACIZUMAB	1 (2,7%)		1 (12,5%)		2 (4%)	
	FOLFIRI+CETUXIMAB	2 (5,4%)		0		2 (4%)	
	FOLFIRI+BEVACIZUMAB	1 (2,7%)		0		1 (2,2%)	
DURACIÓN (meses) (P=0,14)			4.8±1		4.1±1		4.6±1
Nº CICLOS (P=0,19)			9.1±3		8.1±3		8.8±3
TOXICIDAD	GASTROINTESTINAL	6 (40%)		1 (14,3%)		7 (31,8%)	
	DERMATOLÓGICA	1 (6,7%)		1 (14,3%)		2 (9,1%)	
	HEMATOLÓGICA	0		1 (14,3%)		1 (4,5%)	
	NEUROPATÍA	1 (6,7%)		1 (14,3%)		2 (9,1%)	
	NINGUNA	7 (46,7%)		3 (42,9%)		10 (45,5%)	

Tabla 56. Relación entre neoadyuvancia hígado y grado de dilatación sinusoidal.

3.2.3. Variables intraoperatorias

No se observó relación entre las variables recogidas en el tiempo quirúrgico y el grado de dilatación sinusoidal (Tabla 57).

		DILATACIÓN SINUSOIDAL					
		Ausente/Ligera (n=37)		Moderada/Intensa (n=8)		Total (n=45)	
		Media/ Mediana	n	Media/ Mediana	n	Media/ Mediana	n
TIEMPO QUIRÚGICO (media ± DS) (P=0,7)		284,9±63		312,5±45		289,8±60	
UNIDADES TRANSFUNDIDAS (media ± DS) (P=0,19)		1		2		1,5±1	
TIPO RESECCIÓN (P=0,062)	ANATÓMICA		17 (45,9%)		7 (87,5%)		24 (53,3%)
	NO ANATÓMICA		15 (40,5%)		1 (12,5%)		16 (35,6%)
	ANATÓMICA-NO ANATÓMICA		5 (13,5%)		0		5 (11,1%)
CLAMPAJE (P=0,07)	SI		8 (21,6%)		0		8 (17,8%)
	NO		29 (78,4%)		8 (100%)		37 (82,2%)
DURACIÓN CLAMPAJE (minutos) (media ± DS) (P=0,7)		37,5±21				37,5±21	
RADIOFRECUENCIA (P=0,12)	SI		1 (2,7%)		2 (25%)		3 (6,7%)
	NO		36 (97,3%)		6 (75%)		42 (93,3%)
Nº MH RESECADAS (según AP) (mediana) (P=0,29)		2,2 (1-16)		1,3 (1-2)		2 (1-16)	
TAMAÑO MÁXIMO (según AP) (media ± DS) (P=0,47)		2,5±1		4,2±3		2,8±2	

Tabla 57. Variables intraoperatorias según el grado de dilatación sinusoidal.

3.2.4. Variables postoperatorias

3.2.4.1. Función hepática

En las tablas 58 a 63 se muestra la evolución de los parámetros analíticos de función hepática sin que existan diferencias estadísticas al analizarlos según los grados de dilatación sinusoidal.

	DILATACIÓN SINUSOIDAL		
	Ausente/Ligera (n=37)	Moderada/Intensa (n=8)	Total (n=45)
	Media ± DS	Media ± DS	Media ± DS
TP (1º día) (P=0,09)	78,6±13	69,2±14	76,9±13
TP (3º día) (P=0,7)	82,9±16	80,2±16	82,4±16
TP (5º día) (P=0,36)	93,2±14	86,0±21	91,7±15
TP (7º día) (P=0,64)	95,0±10	89,3±18	92,7±14

Tabla 58. Evolución de la actividad de protrombina (%) según el grado de dilatación sinusoidal.

	DILATACIÓN SINUSOIDAL		
	Ausente/Ligera (n=37)	Moderada/Intensa (n=8)	Total (n=45)
	Media ± DS	Media ± DS	Media ± DS
BT (1º día) (P=0,91)	0,8±0,6	0,8±0,6	0,8±0,6
BT (3º día) (P=0,17)	0,7±0,4	1,0±0,9	0,7±0,5
BT (5º día) (P=0,18)	0,6±0,3	0,8±0,3	0,6±0,3
BT (7º día) (P=0,34)	0,6±0,2	0,7±0,3	0,6±0,3

Tabla 59. Evolución de los niveles bilirrubina total (mg/dl) según el grado de dilatación sinusoidal.

	DILATACIÓN SINUSOIDAL		
	Ausente/Ligera (n=37)	Moderada/Intensa (n=8)	Total (n=45)
	Media ± DS	Media ± DS	Media ± DS
GOT/AST (1º día) (P=0,43)	459±424	497±356	466±409
GOT/AST (3º día) (P=0,57)	194±208	173±101	190±192
GOT/AST (5º día) (P=0,08)	87±58	47±24	79±55
GOT/AST (7º día) (P=0,28)	85±95	35±13	66±77

Tabla 60. Evolución de los niveles de GOT/AST (U/l) según el grado de dilatación sinusoidal.

	DILATACIÓN SINUSOIDAL		
	Ausente/Ligera (n=37)	Moderada/Intensa (n=8)	Total (n=45)
	Media ± DS	Media ± DS	Media ± DS
GPT/ALT (1º día) (P=0,57)	415±325	456±260	422±312
GPT/ALT (3º día) (P=0,55)	329±324	292±173	322±300
GPT/ALT (5º día) (P=0,45)	219±178,2	131±54	201±163
GPT/ALT (7º día) (P=0,64)	148±136	95±29	126±105

Tabla 61. Evolución de los niveles de GPT/ALT (U/l) según el grado de dilatación sinusoidal.

	DILATACIÓN SINUSOIDAL		
	Ausente/Ligera (n=37)	Moderada/Intensa (n=8)	Total (n=45)
	Media ± DS	Media ± DS	Media ± DS
FA (1º día) (P=0,47)	75±21	83±26	77±22
FA (3º día) (P=0,67)	105±58	103±37	104±54
FA (5º día) (P=0,22)	147±111	143±47	146±101
FA (7º día) (P=0,88)	165±88	175±78	169±80

Tabla 62. Evolución de los niveles de FA (U/l) según el grado de dilatación sinusoidal.

	DILATACIÓN SINUSOIDAL		
	Ausente/Ligera (n=37)	Moderada/Intensa (n=8)	Total (n=45)
	Media ± DS	Media ± DS	Media ± DS
GGT (1º día) (P=0,19)	45±32	57±28	47±31
GGT (3º día) (P=0,68)	74±80	66±48	73±75
GGT (5º día) (P=0,97)	139±123	95±32	130±11
GGT (7º día) (P=0,9)	171±135	134±51	156±106

Tabla 63. Evolución de los niveles de GGT (U/l) según el grado de dilatación sinusoidal.

3.2.4.2. Morbimortalidad

Al estudiar las complicaciones hepáticas según el grado de dilatación sinusoidal, observamos que existe una mayor incidencia en el grupo de pacientes con dilatación sinusoidal moderada/intensa ($P=0,004$) (Tabla 64 y Fig. 30). En este grupo 3 pacientes (37,5%) tuvieron una colección no infectada, y en 2 de ellos (25%) se objetivó un absceso en el lecho quirúrgico.

		DILATACIÓN SINUSOIDAL					
		Ausente/Ligera (n=37)		Moderada/Intensa (n=8)		Total (n=45)	
		n	%	n	%	n	%
COMPLICACIONES HEPÁTICAS (P=0,004)	NINGUNA	33	89,2%	3	37,5%	36	80,0%
	FÍSTULA BILIAR	1	2,7%	0		1	2,2%
	ABSCESO	1	2,7%	2	25,0%	3	6,7%
	COLECCIÓN NO INFECTADA	2	5,4%	3	37,5%	5	11,1%

Tabla 64. Complicaciones hepáticas según el grado de dilatación sinusoidal.

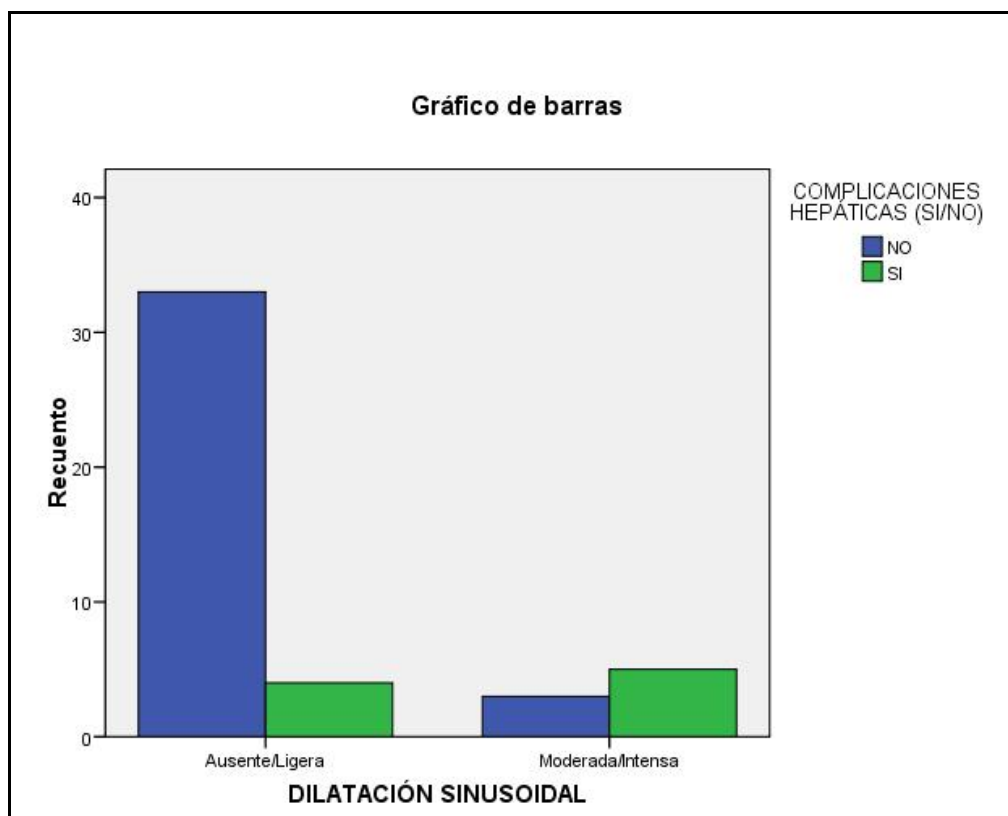


Fig. 30. Complicaciones hepáticas según grado de dilatación sinusoidal.

No hubo diferencias estadísticas a la hora de desarrollar complicaciones médicas ni en la necesidad de reintervención o drenaje percutáneo (Tablas 65 y 66). El único paciente fallecido tenía un grado de dilatación sinusoidal moderado/intenso (Tabla 67).

		DILATACIÓN SINUSOIDAL					
		Ausente/Ligera (n=37)		Moderada/Intensa (n=8)		Total (n=45)	
		n	%	n	%	n	%
COMPLICACIONES MÉDICAS (P=0,59)	NINGUNA	32	86,5%	6	75,0%	38	84,4%
	PULMONAR	5	13,5%	1	12,5%	6	13,3%
	ÉXITUS	0	-	1	12,5%	1	2,2%

Tabla 65. Complicaciones médicas según el grado de dilatación sinusoidal.

		DILATACIÓN SINUSOIDAL					
		Ausente/Ligera (n=37)		Moderada/Intensa (n=8)		Total (n=45)	
		n	%	n	%	n	%
REINTERVENCIÓN (P=0,45)	SI	2	5,4%	1	12,5%	3	6,7%
	NO	35	94,6%	7	87,5%	42	93,3%
DRENAJE PERCUTÁNEO (P=0,77)	SI	1	2,7%	2	25,0%	3	6,7%
	NO	36	97,3%	6	75,0%	42	93,3%

Tabla 66 . Necesidad de reintervención/drenaje según el grado de dilatación sinusoidal.

	DILATACIÓN SINUSOIDAL		
	Ausente/Ligera (n=37)	Moderada/Intensa (n=8)	Total (n=45)
	n (%)	n (%)	n (%)
EXITUS (P=0,54)	0	1 (12,5%)	1 (2,2%)

Tabla 67. Mortalidad según el grado de dilatación sinusoidal.

Se observó un claro aumento de la estancia media hospitalaria en pacientes con dilatación sinusoidal moderada/intensa respecto a aquellos con una histología sin alteraciones (9 vs. 14 días, P=0,021, Tabla 68, Fig. 31).

	DILATACIÓN SINUSOIDAL		
	Ausente/Ligera (n=37)	Moderada/Intensa (n=8)	Total (n=45)
	Media ± DS	Media ± DS	Media ± DS
ESTANCIA HOSPITALARIA (P=0,021)	9,4±4	14,4±8	10,3±5

Tabla 68 . Estancia media según el grado de dilatación sinusoidal.

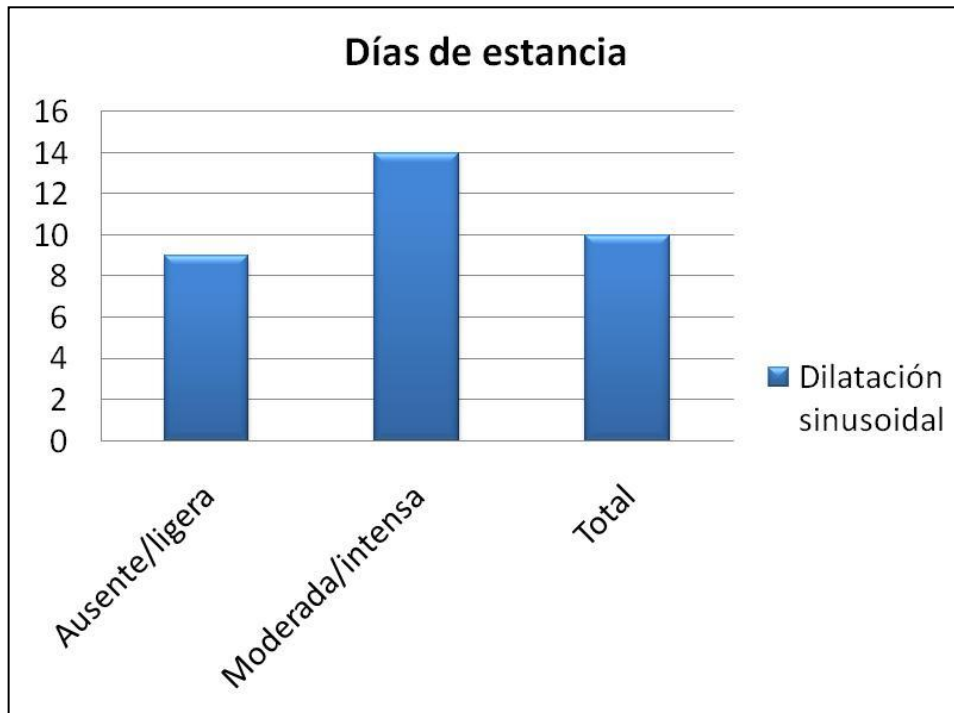


Fig. 31. Días de estancia según grado de dilatación sinusoidal.

V. DISCUSIÓN

La resección hepática es el único tratamiento que actualmente ofrece una posibilidad de supervivencia a largo plazo en pacientes con MH de CCR. No obstante, aunque aproximadamente el 30% de los pacientes con MH tiene enfermedad limitada al hígado, la resección hepática ha sido históricamente una opción terapéutica en sólo del 10 al 25% de estos pacientes^{5, 6}.

Sin embargo, en los pasados 5 años sin embargo, se ha demostrado que la combinación de quimioterapia y cirugía es la estrategia óptima para mejorar la supervivencia en pacientes con MH de CCR inicialmente irresecables. Los esquemas de quimioterapia estándar con 5-FU más leucovorina en combinación con irinotecán (FOLFIRI) u oxaliplatino (FOLFOX) han demostrado la posibilidad de una cirugía de rescate con intención curativa en el 9-40% de metástasis inicialmente irresecables¹⁷¹. Datos de nuevos estudios están demostrando que la adición de nuevos agentes como terapia dirigida o un tercer citotóxico pueden mejorar de forma sustancial la esperanza de vida de los pacientes con CCR metastásico^{159, 160}.

La quimioterapia preoperatoria puede aumentar la tasa de resección completa, facilitar la realización de hepatectomías limitadas, mejorar la recuperación postoperatoria, tratar micrometástasis, proporcionar un test de quimiosensibilidad, identificar enfermedad agresiva, evitar terapias inefectivas y prolongar la supervivencia libre de recurrencia. El estudio EORTC 40983¹⁷² mostró un aumento de la tasa de supervivencia libre de progresión a los 3 años en pacientes sometidos a quimioterapia perioperatoria comparado con pacientes sometidos solamente a cirugía. Además, estudios no randomizados con XELOX/FOLFOX¹⁷³ y XELOX más bevacizumab¹⁷⁴ apoyan el empleo de quimioterapia neoadyuvante en metástasis resecables. Algunos expertos han recomendado que la mayoría de pacientes con MH de CCR debieran ser tratados con quimioterapia preoperatoria independientemente de la resecabilidad inicial de sus metástasis.

El objetivo de mejorar los índices de supervivencia ha de basarse en un tratamiento multidisciplinar, cirugía oncológica del tumor primario, seguimiento sistemático, estudio de extensión preoperatorio e intraoperatorio sensible y específico, procedimientos para el rescate quirúrgico, segundas resecciones y quimioterapia adyuvante. Esto sólo es posible si los pacientes con esta patología son referidos a centros con volumen, experiencia e infraestructura necesaria. Precisamente, en estos centros es donde los pacientes reciben de forma controlada y sistematizada un mayor número de tratamientos quimioterápicos en busca de un mejor resultado en cuanto a calidad de vida, tiempo libre de enfermedad y supervivencia. Estos tratamientos, frecuentemente prolongados en el tiempo, no están libres de efectos adversos. Las reacciones adversas hepáticas a las drogas son responsables de

alrededor del 40-50% de los casos de enfermedad hepática atendidos por los hepatólogos y aproximadamente del 5% a 10% de los casos de hepatitis severa o ictericia que necesitan ser hospitalizados, además del 40% de los casos de hepatitis severa en mayores de 50 años¹⁷⁵.

En los últimos tiempos, un gran número de estudios sugieren el efecto negativo sobre el hígado, de algunos fármacos usados en quimioterapia en el cáncer de colon metastásico^{120, 172, 176-192}. En nuestro estudio 11 de los pacientes que recibieron quimioterapia preoperatoria (50%) mostraron lesiones asociadas con la quimioterapia. Esta incidencia se encuentra en el rango de los estudios publicados, que oscila entre el 10% y el 58%^{120, 132, 182, 184, 185, 189, 190, 192}.

Por tanto, el empleo cada vez mayor de quimioterapia en el contexto de MH de CCR considerado estándar como hemos comentado, hace que sea necesario valorar el impacto de los agentes quimioterápicos en la histología del hígado no tumoral así como el impacto que puede producir en la evolución de los pacientes sometidos a cirugía. La definición de reseccabilidad de las MH hepáticas ha cambiado sustancialmente en la era actual. Mientras que históricamente la resección de las MH de CCR estaba contraindicada en pacientes con 4 ó más MH, situadas en los dos lóbulos, de gran tamaño o con evidencia de enfermedad extrahepática, en los últimos años los criterios de reseccabilidad se han modificado de forma radical. Por ejemplo, en 2007, Figueras y colaboradores⁵² realizaron un estudio en el que no se incluyeron criterios definidos de reseccabilidad en cuanto a número o tamaño de tumores, invasión locorregional o enfermedad extrahepática. El único requisito fue que la resección tuviera el potencial de ser completa y macroscópicamente curativa.

Actualmente se acepta que los cirujanos experimentados pueden llevar a cabo toda clase de operaciones, incluyendo resecciones múltiples, siempre que se deje un remanente hepático suficiente (>30%) y que la cirugía no sea de alto riesgo debido a la localización (proximidad a los vasos del remanente hepático).

Nos enfrentamos a un nuevo escenario clínico donde el cirujano hepático es capaz de realizar mayor número de resecciones hepáticas para las MH, que son a su vez más complejas pero dentro del marco de un mayor empleo de quimioterapia antes de la cirugía que puede producir un potencial daño al remanente hepático y, evidentemente al paciente en términos de tolerancia a la intervención y a su evolución.

Uno de los problemas al revisar la información sobre la correlación entre la quimioterapia, la potencial lesión hepática producida por la misma y su impacto en la evolución de los pacientes es que existen diferencias en las definiciones de las patologías

específicas y los resultados postoperatorios. En ocasiones los patólogos están en desacuerdo sobre la distinción entre esteatosis y esteatohepatitis. Otras veces, algunos trabajos muestran todos los casos de dilatación sinusoidal, mientras que otros publican sólo casos graves. Además, la definición de mortalidad postoperatoria también es diferente, ya que algunos autores dan sólo las cifras de mortalidad a 30 días mientras que otros dan mortalidades en intervalos largos de tiempo desde la cirugía. Estas diferencias probablemente hacen que los resultados sean heterogéneos y las conclusiones diferentes.

1. LESIÓN HEPÁTICA ASOCIADA A QUIMIOTERAPIA. HALLAZGOS HISTOLÓGICOS

1.1. QUIMIOTERAPIA Y ESTEATOSIS

Diversos autores han demostrado que la quimioterapia es un factor de riesgo en el desarrollo de esteatosis. Antes del año 2000, el tratamiento estándar del CCR metastásico era 5-FU combinado con leucovorina y en el momento actual es usado como primera línea en la quimioterapia preoperatoria combinado con irinotecán (FOLFIRI) u oxaliplatino (FOLFOX). La asociación entre esteatosis y quimioterapia se describió en diversos estudios patológicos y radiológicos en pacientes sometidos a tratamiento con 5-FU en los que se evidenció una alta incidencia de esteatosis. Zeiss y colaboradores¹⁷⁸ fueron de los primeros autores en describir alteraciones histológicas en el parénquima hepático en un paciente tratado por MH de CCR con flouxoridina vía arterial (infusión a través de la arteria hepática) consistentes en acúmulos grasos. En este estudio, la esteatosis ocurría únicamente en la parte del parénquima hepático perfundido.

En 1998, Peppercorn y colaboradores¹⁷⁹ estudiaron la frecuencia y gravedad de los cambios grasos producidos en el hígado tras tratamiento con 5-FU y ácido folínico (esquema de De Gramont) mediante TC antes y después de la quimioterapia para intentar valorar su relación con las dosis de quimioterapia y con la función hepática. Estos autores observaron que el 48% de los pacientes tratados con seis a doce ciclos de 5-FU desarrollaron esteatosis.

Previamente Sorensen y colaboradores¹⁹³, mediante TC y biopsia hepática habían observado esteatosis hepática en el 30% de pacientes tratados con Interferón-alfa y 5-FU pero no en los que recibieron 5-FU solo o en combinación con ácido folínico. Los cambios fueron completamente reversibles tras la suspensión del tratamiento.

Más recientemente, se ha visto que todos los agentes quimioterápicos empleados en el CCR parecen ser capaces de producir esteatosis. Parikh y colaboradores¹⁸⁰, fueron pioneros en relacionar el uso de irinotecán con el desarrollo de esteatosis hepática. En su estudio retrospectivo de 108 pacientes, hasta un 65% de los casos tratados con irinotecán presentaban esteatosis hepática en el momento de la cirugía frente a 36% de los pacientes sin quimioterapia preoperatoria y 43% en aquellos que recibieron 5-FU/LV (P=0,03). No obstante, la mayoría de los pacientes presentaron esteatosis leve (<25%) y sólo fue grave en 3 pacientes (9%) tratados con irinotecán.

Vauthey y colaboradores¹⁸² realizaron un estudio retrospectivo de 406 pacientes sometidos a hepatectomía por MH de CCR de los que 248 recibieron quimioterapia preoperatoria. La quimioterapia consistió en 5-FU sólo en el 15,5% de los pacientes, irinotecán más 5-FU en el 23,1%, oxaliplatino más 5-FU en el 19,5% y otro tratamiento en el 3% de los casos. El grado de esteatosis se valoró como ninguna, leve (<30%), moderada ($\geq 30\%$ al 50%) o grave ($\geq 50\%$). En el análisis histológico, se identificó esteatosis mayor del 30% en 36 pacientes (8,9%). 5-FU se asoció con esteatosis moderada o grave en el 16,6% de los pacientes, irinotecán en el 10,6% y oxaliplatino en el 3,8%, no observando diferencias significativas en las tasas de esteatosis entre diferentes regímenes quimioterápicos.

Pawlik y colaboradores¹⁹⁰ del Hospital Johns Hopkins, en un estudio sobre 212 pacientes sometidos a resección hepática, observaron esteatosis >30% en dos pacientes (3,4%) que no recibieron quimioterapia comparado con 28 pacientes (18,3%) que fueron tratados con quimioterapia preoperatoria (P=0,004). Además, el tipo de quimioterapia influyó en la aparición de esteatosis. Los pacientes que recibieron irinotecán preoperatoriamente presentaron un riesgo significativamente mayor (n=15; 27,3%) de esteatosis >30% comparado con no quimioterapia (n=2, 3,4%; OR=10,7, P<0,001), monoterapia con 5-FU (n=10, 1,9%; OR=5, P=0,03) y oxaliplatino (n=3, 9,6%; OR=3,1, P=0,04). La relación entre esteatosis e irinotecán fue independiente de la duración del tratamiento y del tiempo hasta la intervención quirúrgica. En este estudio la diabetes y el IMC>30 también se asociaron de forma significativa a la presencia de esteatosis moderada o grave.

Sahajpal y colaboradores¹⁹², en un estudio retrospectivo sobre 96 pacientes, encuentran una incidencia de esteatosis en el grupo tratado con quimioterapia de forma previa a la cirugía del 57% versus 28% en pacientes no tratados (P=0,005), si bien la tasa de esteatosis moderada o severa fue del 10% y del 7% respectivamente.

Brouquet y colaboradores¹³² observaron, en su estudio de 146 pacientes, que 32 pacientes (22%) tuvieron esteatosis mayor del 30%, no existiendo diferencias según el régimen quimioterápico empleado. Al estudiar los factores de riesgo de lesión hepática asociada a quimioterapia, el sobrepeso (IMC > 27) fue el único factor de riesgo asociado con esteatosis y esteatohepatitis en pacientes tratados con quimioterapia. Sin embargo, es difícil afirmar si la esteatosis grave o la esteatohepatitis existían previamente o son inducidas por la quimioterapia en pacientes obesos, ya que estas lesiones, especialmente la esteatosis hepática, se observan en pacientes que no reciben quimioterapia¹⁹⁴. En el estudio de Brouquet y colaboradores¹³² ningún paciente tenía esteatosis grave en la TC antes del tratamiento, por lo que los autores apoyan la idea de que el tratamiento con quimioterapia participa de alguna forma en el desarrollo de esteatosis.

En la serie de Hubert y colaboradores¹⁹⁵ la esteatosis hepática fue la alteración hepática más común, afectando al 87% de los 114 pacientes (moderada a grave en el 26%). La esteatosis hepática se correlacionó con la presencia de obesidad (IMC ≥ 30 ; P=0,01) pero no con la quimioterapia. Esto se ha visto en otros trabajos^{120, 185}.

En nuestro trabajo, hemos encontrado una relación significativa entre la administración de irinotecán como agente quimioterápico previo a la cirugía y la existencia de esteatosis moderada o grave (>33% de la superficie, P=0,001, Tabla 31). De los 5 pacientes en los que se objetivó un grado leve o moderado de esteatosis, en 4 de ellos (80%) se había administrado de forma previa a la cirugía quimioterapia basada en irinotecán.

Rubbia-Brandt y colaboradores¹²⁰, Karoui y colaboradores¹⁸³, Nakano y colaboradores¹⁸⁴ y Brouquet y colaboradores¹³², en diferentes estudios que se comentarán a propósito del SOS, en una línea diferente a los estudios comentados y a nuestros propios resultados, no encontraron un aumento de la incidencia de esteatosis en el pacientes tratados con irinotecán de forma previa a la cirugía.

En la tabla 69 se muestra una revisión de los estudios que relacionan el uso de quimioterapia con la aparición de esteatosis sobre el parénquima hepático.

Autor	Año	Tipo de estudio	Número de pacientes	Número pacientes con QT	Tipo QT	% esteatosis	Relación irinotecán con esteatosis †	Relación IMC esteatosis	Relación duración QT con esteatosis
Sorensen y cols ¹⁹⁶	1995	P	30	30	5FU/IF- α (15) 5-FU/LV (11) 5-FU solo (4)	30% en 5FU/IF- α	-	-	NS
Peppercorn y cols ¹⁷⁹	1998	R	21	21	5FU (21)	47,6%	-	-	NS
Parikh y cols ¹⁸⁰	2003	R	108	61	5FU (27) IRI (34)	No QT 36% 5FU 43% IRI 65%*	SI (P=0,03)	-	-
Rubbia-Brandt y cols ¹²⁰	2004	R	153	87	5FU (27) IRI (17) OX (43)	No QT: 50% QT: 48%	NS	-	NS
Vauthey y cols ¹⁸²	2006	R	406	248	5FU (63) IRI (94) OX (79)	No QT 8,9% 5FU 16,6% IRI 10,6% OX 3,8%	NS	-	NS
Aloia y cols ¹⁸⁵	2006	R	92	75	5FU (23) OX (52)	No QT: 12% QT: 13%	NS	-	-
Karoui y cols ¹⁸³	2006	R	67	45	5FU (8) IRI (37) OX (37)	No QT: 36% QT: 42%	NS	-	SI
Pawlik y cols ¹⁹⁰	2007	R	212	153	5FU (67) IRI (55) OX (31)	No QT 3,4% 5FU 14,9% IRI 27,3% OX 9,6%	SI (P< 0,05)	SI	NS
Sahajpal y cols ¹⁹²	2007	R	96	53	5FU (35) IRI (9) ND (9)	No QT 28% QT 57% Marcada 7% y 10%	SI (P=0,004)	-	-
Brouquet y cols ¹³²	2009	R	146	146	5FU (26) IRI (48) OX (96)	21,9%	NS	SI	NS
Hubert y cols ¹⁹⁵	2010	R	114	96	5FU (29) IRI (24) OX (33) IRI+OX (7) Otros (3)	Global, 87% Moderada grave, 26% §	NS	SI	NS
Nuestro estudio	2010	P	45	22	IRI (7) OX (15)	No QT 4,3% IRI 57,2% OX 0%	SI (P=0,001)	SI	-

P: prospectivo; R: retrospectivo; NS: no significativo; 5FU: terapia basada en 5FU; IRI: terapia basada en irinotecán; OX: terapia basada en oxaliplatino; QT: quimioterapia.

†: Significación estadística al comparar irinotecán/quimioterapia con otros tratamientos/no quimioterapia en el desarrollo de esteatosis.

Tabla 69. Estudios que relacionan el uso de quimioterapia con esteatosis

1.2. QUIMIOTERAPIA Y ESTEATOHEPATITIS

La esteatohepatitis como complicación del tratamiento con quimioterapia fue descrita por primera vez en una pequeña serie quirúrgica por Fernandez y colaboradores¹⁸¹. En su trabajo los autores describieron un aumento significativo de esteatohepatitis en 12 pacientes sometidos a cirugía tras tratamiento con irinotecán, en comparación con aquellos tratados con 5-FU o con los que no recibieron quimioterapia adyuvante. La duración del tratamiento y la dosis total no se correlacionó con el grado de esteatohepatitis, pero sí el IMC presentándose el primer caso de insuficiencia hepática relacionado con esteatohepatitis asociado a quimioterapia en un paciente con un IMC de 35 kg/m². Estos autores llaman la atención sobre el hecho de que es más probable que un enfermo obeso que se va a tratar con quimioterapia desarrolle una esteatohepatitis que aquellos pacientes con un IMC normal. Además, sugieren que el uso o no de tratamiento quimioterápico de forma preoperatoria puede afectar al correcto funcionamiento del futuro remanente hepático por lo que debería considerarse antes de la cirugía con vistas a determinar el porcentaje de volumen hepático que puede researse con seguridad.

La asociación entre irinotecán y esteatohepatitis fue demostrada claramente por Vauthey y colaboradores¹⁸² en un estudio multicéntrico retrospectivo de 406 pacientes sometidos a hepatectomía por metástasis. De los 248 pacientes que recibieron quimioterapia preoperatoria, 94 fueron tratados con FOLFIRI presentado el 20,2% de ellos esteatohepatitis (definida por el sistema de puntuación NAS). Aunque el irinotecán se asoció con un riesgo aumentado de esteatohepatitis independiente del IMC, el riesgo fue mayor en pacientes con IMC superior a 25 kg/m². Por ello, los autores recomiendan precaución cuando se considera tratamiento con irinotecán en pacientes con IMC mayor de 25 kg/m², especialmente en individuos que son candidatos potenciales a resección hepática mayor.

En el estudio comentado previamente de Pawlik y colaboradores¹⁹⁰ el desarrollo de esteatohepatitis también pareció estar relacionado con irinotecán, pero el bajo número de casos no permitió el análisis estadístico, ya que sólo 2 de 55 pacientes (4%) que habían recibido tratamiento con irinotecán presentaron esteatohepatitis.

Brouquet y colaboradores¹³² observaron que 15 pacientes (10,3%) presentaron esteatohepatitis con una puntuación de Kleiner \geq de 4. Como ya se ha comentado el sobrepeso (IMC > 27) fue el único factor de riesgo asociado con esteatohepatitis en pacientes tratados con quimioterapia.

Hubert y colaboradores¹⁹⁵ encontraron esteatohepatitis en solo 3 pacientes (2.6%), y se relacionó con diabetes y abuso de alcohol en 1 y 2 pacientes, respectivamente. El IMC mediano en estos pacientes fue 31. El pequeño número de pacientes con esteatohepatitis y la presencia de abuso de alcohol no permiten sacar conclusiones sobre la relación entre esteatohepatitis y quimioterapia.

En nuestro estudio, al calcular el índice NAS teniendo en cuenta además del grado de esteatosis, la inflamación lobular o el balonamiento de los hepatocitos, comprobamos que el desarrollo de esteatohepatitis borderline (Kleiner 3-4) o esteatohepatitis (Kleiner 5-8) se asoció de forma significativa con la administración previa de irinotecán (P=0,001, OR= 49,3, Tabla 33). De los 7 pacientes tratados con este fármaco de forma previa a la intervención, 4 de ellos (57,2%) desarrollaron un grado de esteatohepatitis con puntuación de Kleiner mayor de 3. La duración del tratamiento previo a la cirugía fue similar entre todos los grupos. Además, en nuestro trabajo, los pacientes con esteatohepatitis grave tenían un IMC significativamente mayor que aquellos sin alteraciones del parénquima hepático (P=0,015, Tabla 35).

En la tabla 70 se observa la comparación de nuestros resultados con los estudios comentados anteriormente que relacionan el uso de irinotecán con la aparición de esteatohepatitis.

El mecanismo por el que se desarrolla esteatosis o esteatohepatitis asociado a quimioterapia es desconocido por lo que es difícil saber con exactitud si la quimioterapia induce esteatohepatitis o, con mayor probabilidad, agrava la EGHNA preexistente¹⁸². En el estudio de Brouquet y colaboradores¹³² ningún paciente presentaba esteatosis grave en la TC antes del tratamiento, lo que apoya la idea de que el tratamiento con quimioterapia juega un papel en el desarrollo de la esteatohepatitis. No obstante, la TC sólo tiene una sensibilidad del 50% y una especificidad del 83% para detectar la presencia de EHGNA marcada por lo que una TC normal no puede excluir esteatosis, especialmente en pacientes obesos. Por el contrario, la sensibilidad y especificidad de la RM son 88 y 66% respectivamente por lo que si bien una RM normal puede ayudar a excluir esteatosis hepática, cuando ésta muestra alteraciones no puede considerarse que sea un indicador fiable de esteatosis¹⁹⁷. En un estudio reciente¹⁹⁸ en 37 pacientes con MH de CCR ha demostrado que las técnicas de RM específicas para el hígado pueden predecir con seguridad la gravedad de la lesión hepática preexistente, sirviendo además, para la planificación del momento y extensión de la quimioterapia y de la resección en las MH de

CCR. Realizadas de forma previa a la cirugía, la RM con desplazamiento químico presentó un valor predictivo positivo (VPP) del 100% para esteatosis grave, 80% para esteatohepatitis y 0 para dilatación sinusoidal, mientras que la RM con medio de contraste superparamagnético (Ferucarbotran) tuvo un VPP del 100% para la detección de dilatación sinusoidal intensa.

Autor	Año	Tipo de estudio	Número de pacientes	Número pacientes con irinotecán	Tipo QT	% esteatohepatitis	Relación irinotecán con esteatohepatitis †	Relación IMC con esteatohepatitis
Fernandez y cols ¹⁸¹	2005	R	37	12	IRI (10) IRI + OX (2) OX (2)	4 de 12 (33%)	SI (P=0,003)	SI
Vauthey y cols ¹⁸²	2006	R	406	94	5FU (63) IRI (94) OX (79)	19 de 94 (20%)	SI (P<0,001)	SI
Pawlik y cols ¹⁹⁰	2007	R	212	55	5FU (67) IRI (55) OX (31)	2 de 55 (4%)	SI	-
Brouquet y cols ¹³²	2009	R	146	48	5FU (26) IRI (48) OX (96)	15 de 146 (10,3%) (Kleiner ≥ 4)	NS	SI
Hubert y cols ¹⁹⁵	2010	R	114	31	5FU (29) IRI (24) OX (33) IRI+OX (7) Otros (3)	3 de 114 (2,6%)	-	-
Nuestro estudio	2010	P	45	7	IRI (7) OX (15)	Borderline: 2 de 7 (28,6%) Esteatohepatitis: 2 de 7 (28,6%)	SI (P=0,001)	SI

P: prospectivo; R: retrospectivo; NS: no significativo; 5FU: terapia basada en 5FU; IRI: terapia basada en irinotecán; OX: terapia basada en oxaliplatino; QT: quimioterapia.
†: Significación estadística al comparar irinotecán con otros tratamientos/no quimioterapia en el desarrollo de esteatohepatitis.

Tabla 70. Estudios que relacionan el uso de quimioterapia con esteatohepatitis

1.3. QUIMIOTERAPIA Y SOS

La lesión hepática sinusoidal comprende una serie de alteraciones en las células endoteliales de los sinusoides que varían desde una leve dilatación sinusoidal al SOS hepático, también llamado enfermedad veno-oclusiva, y puede progresar a hiperplasia nodular regenerativa¹¹⁹. En los seres humanos, el SOS se asocia con mayor frecuencia a altas dosis de quimioterapia y al trasplante de células madre y se manifiesta como hepatomegalia, ascitis e ictericia.

A diferencia del irinotecán, la principal alteración hepática producida por oxaliplatino es el SOS. Como se ha comentado, fueron los estudios de Rubbia-Brandt y colaboradores¹²⁰ los primeros que relacionaron la administración de oxaliplatino como agente citotóxico para las MH del CCR y el desarrollo del síndrome de dilatación y obstrucción sinusoidal en el tejido hepático. En su estudio retrospectivo encontraron que 34 de 43 pacientes (79%) tratados con oxaliplatino desarrollaron lesiones perisinusoidales que incluyeron dilatación y congestión con fibrosis y oclusión venosa. Esta relación fue independiente de la dosis administrada y persistió al menos 4 meses tras el último ciclo. No obstante, no queda claro si el oxaliplatino es el único responsable de las lesiones sinusoidales o si las mismas se deben a la combinación de oxaliplatino con otros quimioterapéuticos como 5-FU.

Otros trabajos también han demostrado esta asociación. Karoui y colaboradores¹⁸³ dos años después, en un estudio retrospectivo sobre 67 pacientes, describen una relación entre el uso de quimioterapia sistémica y cambios microvasculares tales como dilatación sinusoidal o necrosis hepatocelular, pero no con la degeneración grasa. El 49% de los pacientes sometidos a quimioterapia presentaron algún grado de dilatación sinusoidal, aunque no diferencia por tipo de tratamiento.

Estudios ya comentados de Vauthey y colaboradores¹⁸², confirman que la lesión sinusoidal es casi cinco veces más frecuente con el empleo de oxaliplatino que con otros regímenes (18,9% frente a 4%). El riesgo de SOS no parece relacionarse con la duración del tratamiento, aunque la mayoría de los pacientes de su estudio recibieron ciclos cortos de quimioterapia preoperatoria de 3-4 meses. En esta misma línea, Aloia y colaboradores¹⁸⁵ comprueban la relación entre el daño sinusoidal y la administración de oxaliplatino (19% vs 12% en el grupo control), pero sin llegar a la significación estadística. Este efecto fue independiente de la duración y del número de ciclos administrados.

Pawlik y colaboradores¹⁹⁰, además de relacionar la administración de irinotecán con la EHGNA, también describieron la relación entre la administración de oxaliplatino y la dilatación sinusoidal, aunque en menor grado que en otros estudios (10%, $P=0,01$ al compararlo con el grupo control).

En otro reciente estudio en esta misma línea, Mehta y colaboradores¹⁸⁷ analizan de forma retrospectiva el tejido hepático de 173 pacientes sometidos a cirugía y describen una relación clara entre el uso de oxaliplatino y la existencia de SOS en el 61,4% de 70 pacientes (aunque de una forma severa en un porcentaje mucho menor del 8,5%).

Nakano y colaboradores¹⁸⁴, encontraron un 52% de pacientes con daño sinusoidal entre los que habían recibido algún tipo de terapia basada en oxaliplatino. Kandutsch y colaboradores¹⁸⁶ describen un 23% de pacientes tratados con oxaliplatino con dilatación sinusoidal severa, y solamente encuentran un caso de paciente no tratado con unos hallazgos histológicos similares.

Brouquet y colaboradores¹³², en un reciente estudio, encuentran que el 34% de los pacientes tratados con quimioterapia de forma previa desarrollaron un SOS moderado o severo, aunque no aclara qué porcentaje de esos tratamientos se basaron en oxaliplatino. Además, en este estudio se sugiere el posible efecto protector de la aspirina en estos pacientes.

Finalmente, Hubert y colaboradores¹⁹⁵, en 114 hepatectomías en 100 pacientes sometidos a cirugía tras quimioterapia con diferentes regímenes de tratamiento, observaron que la congestión sinusoidal fue la única lesión hepática asociada de forma significativa con la quimioterapia ($P=0,002$). La prevalencia de congestión sinusoidal grado 2 y 3 fue sólo del 11% en el grupo control frente al 25% en pacientes tratados con quimioterapia con un intervalo mayor a 6 meses antes de la resección hepática y 49% en aquellos con quimioterapia dentro de los 6 meses previos a la cirugía, con diferencias estadísticamente significativas ($P=0,005$). Es de destacar que estos autores no encontraron una asociación clara entre el tipo de agente quimioterápico y la aparición de una lesión hepática definida ya que todos los fármacos se asociaron con lesiones hepatotóxicas.

Como se puede observar en todos estos estudios existe en los últimos años una clara tendencia a relacionar el uso de oxaliplatino con el daño sinusoidal (Tabla 71). Ningún trabajo analizado lo pone en duda, y posteriormente se analizará su efecto sobre la morbimortalidad. Nuestros resultados van en consonancia con todos estos trabajos. De los 15 pacientes tratados con terapia basada en oxaliplatino de forma previa a la cirugía, en 7

casos (47%) se encontró un grado de dilatación sinusoidal moderado o intenso, siguiendo los criterios propuestos por Rubbia-Brandt y colaboradores¹²⁰ (Tabla 34, P=0,002, OR=25,3). Solamente un paciente del grupo control y ninguno del grupo de tratamiento de irinotecán, desarrolló unas alteraciones histológicas similares.

Autor	Año	Tipo de estudio	Número de pacientes	Número pacientes con oxaliplatino	Tipo QT	% SOS	Relación Oxaliplatino con SOS †
Rubbia-Brandt y cols ¹²⁰	2004	R	153	43	5FU (27) IRI (17) OX (43)	34 de 43 (79%)	SI (P<0,001)
Karoui y cols ¹⁸³	2006	R	67	38	5FU (14) IRI (12) OX (38)	49% de pacientes con QT	-
Vauthey y cols ¹⁸²	2006	R	406	79	5FU (63) IRI (94) OX (79)	15 de 79 (19%)	SI (P<0,001)
Aloia y cols ¹⁸⁵	2006	R	92	52	5FU (23) OX (52)	10 de 52 (19%)	NS
Pawlik y cols ¹⁹⁰	2007	R	212	31	5FU (67) IRI (55) OX (31)	3 de 31 (10%)	SI (P=0,017)
Mehta y cols ¹⁸⁷	2008	R	173	70	Otra QT (60) OX (70)	43 de 70 (61%)	SI (P<0,01)
Nakano y cols ¹⁸⁴	2008	R	90	62	Otra QT (28) OX (62)	32 de 62 (52%)	SI (P=0,01)
Kandutsch y cols ¹⁸⁶	2008	P	60	47	OX (47)	11 de 47 (23%)	SI (P=0,004)
Brouquet y cols ¹³²	2009	R	146	96	5FU (26) IRI (48) OX (96)	34% de pacientes con QT	SI (P=0,01)
Hubert y cols ¹⁹⁵	2010	R	114	40	5FU (29) IRI (24) OX (33) IRI+OX (7) Otros (3)	49% de pacientes con QT	-
Nuestro estudio	2010	P	45	15	IRI (7) OX (15)	7 de 15 (47%)	SI (P=0,002)

P: prospectivo; R: retrospectivo; 5FU: terapia basada en 5FU; IRI: terapia basada en irinotecán; OX: terapia basada en oxaliplatino; QT: quimioterapia; NS: no significativo.

†: Significación estadística al comparar oxaliplatino con otros tratamientos/no quimioterapia en el desarrollo de SOS.

Tabla 71. Estudios que relacionan el uso de quimioterapia con SOS.

1.4. BEVACIZUMAB Y EFECTOS EN TEJIDO HEPÁTICO

El bevacizumab es un anticuerpo monoclonal que se une al VEGF y actúa como inhibidor de la angiogénesis. Fue aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) para el tratamiento del CCR metastásico en 2004¹⁹⁹. En múltiples estudios clínicos randomizados ha producido tasas de respuesta y supervivencia aumentadas en los pacientes con CCR metastásico²⁰⁰⁻²⁰². Empleado de forma preoperatoria, Ribero y colaboradores¹⁸⁸, del M.D. Anderson Cancer Center, demostraron que los pacientes tratados con FOLFOX más bevacizumab tuvieron menos células tumorales viables dentro de las metástasis que los pacientes tratados solamente con FOLFOX.

En la literatura están apareciendo datos sobre la seguridad de la hepatectomía en pacientes tratados con quimioterapia preoperatoria en lo que se refiere fundamentalmente al mayor riesgo de sangrado, alteración de la cicatrización y capacidad de regeneración hepática en pacientes sometidos a cirugía tras tratamiento con bevacizumab^{203, 204}.

Como hallazgo interesante, en varios estudios recientes^{188, 205}, se ha puesto de manifiesto un potencial efecto de protección de la lesión sinusoidal de la terapia con bevacizumab al añadirse al oxaliplatino como tratamiento neoadyuvante. Este efecto protector del bevacizumab se observó por primera vez por Ribero y colaboradores¹⁸⁸ cuando compararon 62 pacientes tratados con FOLFOX más bevacizumab con 43 pacientes tratados con FOLFOX. Además de un aumento de la tasa de respuesta, estos autores observaron una disminución de la incidencia de daño sinusoidal en aquellos pacientes a los que se añadió este anticuerpo monoclonal (27,4%) comparado con los que sólo recibieron FOLFOX (53%), con una incidencia de lesión sinusoidal grave en el 8,1% y 27,9% respectivamente ($P=0,006$)¹⁸⁸.

Por su parte, Klinger y colaboradores²⁰⁵ describen una disminución estadísticamente significativa del daño sinusoidal de cualquier grado del 52% al 43% en pacientes tratados con bevacizumab y del 24% al 2% en los casos de SOS de alto grado (grado 3). Sin embargo, hasta la fecha no se sabe si las lesiones parenquimatosas graves asociadas con oxaliplatino, como la hiperplasia regenerativa nodular y el SOS, son reversibles con bevacizumab y estos resultados deben ser confirmados por otros estudios, ya que en otros trabajos publicados no han encontrado este efecto protector del bevacizumab¹⁸².

En nuestro trabajo, únicamente dos pacientes han sido tratados con terapia basada en oxaliplatino y bevacizumab (uno de ellos presentaba una dilatación sinusoidal leve y el otro moderada/intensa) por lo que no hemos podido evaluar esta relación.

2. IRINOTECÁN, EHGNA Y RELEVANCIA CLÍNICA

2.1. RELACIÓN IRINOTECÁN CON MORBIMORTALIDAD

Diferentes estudios ya comentados^{180, 182, 190, 192}, en los que se relaciona la administración de irinotecán con el desarrollo de una EHGNA en sus diferentes estadios, no parecen encontrar una relación entre el uso de éste fármaco de forma preoperatorio y un aumento de la morbimortalidad tras la intervención. Estos estudios analizan la tasa de complicaciones hepáticas, la estancia media y la mortalidad, no encontrando diferencias estadísticas en comparación con el grupo de pacientes no tratados.

En nuestra serie, en consonancia con estos resultados, no hubo diferencias con el grupo de pacientes control en las pruebas de función hepática tras la cirugía (Tablas 20 a 25), salvo un discreto aumento de los niveles de GOT/AST y GPT/ALT al 5º día tras la cirugía, que se normalizó al 7º, en nuestra opinión sin relevancia clínica. La tasa de complicaciones hepáticas o médicas, mortalidad y la estancia media también fueron similares entre ambos grupos (Tablas 26 a 30).

2.2. RELACIÓN ESTEATOSIS CON MORBIMORTALIDAD

La esteatosis hepática es un factor de riesgo potencial en la resección hepática mayor. El parénquima del hígado esteatósico es más friable que el hígado sano haciendo que la transección y el control de las estructuras biliares y vasculares sea más difícil. Además, la resección hepática con oclusión vascular se asocia con pérdida tisular y lesión isquémica, potenciales factores de riesgo de insuficiencia hepática postoperatoria en pacientes con esteatosis hepática. Por otro lado, se ha visto que la regeneración hepática se altera de forma marcada en el remanente hepático graso tras hepatectomía.

Algunos estudios han examinado la asociación entre quimioterapia y esteatosis y han tratado de evaluar el impacto de ésta última sobre la evolución del paciente tras la resección hepática (Tabla 72). Desafortunadamente, la mayoría de estos estudios no han estratificado los resultados según el esquema de quimioterapia empleado por lo que no se ha podido evaluar si las alteraciones histopatológicas observados en el hígado fueron específicas de la quimioterapia. A pesar de estas limitaciones, podemos sacar algunas conclusiones tras el análisis de estos resultados.

En 1998 Berhns y colaboradores²⁰⁶, de la Clínica Mayo, fueron los primeros en evaluar la evolución de los pacientes sometidos a hepatectomía mayor en el seno de esteatosis

hepática. De los 135 pacientes intervenidos entre 1990 y 1993 por MH de CCR, 56 presentaron esteatosis leve (< 30%) y 7 esteatosis marcada (moderada a grave). Los pacientes con esteatosis moderada a grave tenían un mayor IMC, un mayor tiempo quirúrgico y una probabilidad mayor de necesidad transfusional. En este estudio, los pacientes con esteatosis presentaron mayor morbilidad con mayores tasas de fallo hepático postoperatorio y fístula biliar e incluso una tasa mayor de mortalidad postoperatoria. Sin embargo, el pequeño número de pacientes del estudio con esteatosis marcada limita la interpretación de estos hallazgos.

Igualmente, McCormack y colaboradores²⁰⁷ valoraron el impacto de la microesteatosis (MiS) y macroesteatosis (MaS) en 58 pacientes con esteatosis sometidos a hepatectomía mayor. De ellos, 44 pacientes presentaron esteatosis leve (10%-30%) y 14 moderada/grave (>30%). La pérdida sanguínea (P=0,04), necesidad de transfusiones (P=0,03) y estancia en UCI (P=0,001) estuvieron significativamente aumentadas en pacientes con esteatosis. Por el contrario, no se observó relación entre el IMC y el grado o tipo de la esteatosis. Las complicaciones fueron mayores en pacientes esteatóticos (50% vs. 25%, P=0,007). Los pacientes con MaS tuvieron mayor mortalidad que aquellos con MiS (MaS: 20% vs. MiS: 6.6% vs. mixta: 0%; P=0,36) y complicaciones mayores (MaS:66% vs. MiS:50% vs. mixta: 24%; P=0,59), pero no de forma significativa. Destacan que la colestasis preoperatoria fue un factor de riesgo significativo de mortalidad en pacientes con esteatosis hepática.

Otras series quirúrgicas no han observado ninguna diferencia en la mortalidad pero si una mayor morbilidad. Belghiti y colaboradores²⁰⁸ por su parte, en un estudio retrospectivo sobre 747 pacientes, encontraron esteatosis marcada (>30%) en 37 pacientes sometidos a resección hepática. Aunque la presencia de esteatosis hepática se relacionó con un aumento de las complicaciones tras la intervención quirúrgica (22% frente a 8% en el grupo control), no existió diferencia en las tasas de mortalidad postoperatoria basada en la presencia o ausencia de esteatosis. El aumento de la morbilidad se debió fundamentalmente a un aumento en las complicaciones infecciosas.

Jarnagin y colaboradores⁵⁹ en un estudio similar con un mayor número de pacientes, no encontró que la existencia de esteatosis hepática tuviera relación con un aumento de la morbimortalidad postquirúrgica. Igualmente, Parikh y colaboradores¹⁸⁰ confirmaron la ausencia de relación entre la presencia de esteatosis, aun siendo grave y el aumento de mortalidad perioperatoria.

En una de las mayores series de pacientes con esteatosis hepática, Kooby y colaboradores¹⁸⁹, del Memorial Sloan-Kettering, examinaron 325 pacientes con esteatosis, 102 de los cuales tenían esteatosis marcada (\geq 30%). En este estudio, los factores que se

encontraron relacionados con la presencia de depósitos grasos hepáticos fueron el ser varón, el IMC aumentado y el haber recibido quimioterapia de forma previa a la intervención quirúrgica (sin especificar el tipo). Estos autores encontraron un aumento significativo de la morbilidad quirúrgica, debido principalmente a las complicaciones infecciosas que se correlacionaron con el grado de esteatosis. La tasa de complicaciones fue significativamente mayor en el grupo con marcada esteatosis que en grupo control (tasa de complicación global del 62% en los pacientes con esteatosis marcada frente a 35% en el grupo control; tasa de complicaciones infecciosas 43% frente a 14%, respectivamente; $P < 0,01$). De nuevo, la esteatosis marcada no se asoció de forma significativa con un aumento de la mortalidad a los 60 días. Concluyen que, aunque la presencia de esteatosis no impide la resección hepática mayor, los pacientes con enfermedad grave deben ser manejados de forma más cuidadosa que aquellos sin alteraciones en el parénquima hepático.

Además, las series quirúrgicas de Gomez y colaboradores²⁰⁹ observaron esteatosis en 194 pacientes de 386 sometidos a cirugía por MH de CCR. La esteatosis se clasificó como leve en 122, moderada en 60 y grave en 12. La tasa de morbilidad global fue del 36% y la tasa de mortalidad del 1,8%. El ingreso en UCI, morbilidad, complicaciones infecciosas y cambios en el perfil hepático se asociaron con un mayor grado de gravedad de la esteatosis. Los factores predictores independientes de morbilidad fueron la presencia de esteatosis, la extensión de la resección hepática y la necesidad de transfusión.

Vauthey y colaboradores¹⁸² en su estudio de 406 piezas resecadas de pacientes con MH de CCR, diferenciaron esteatohepatitis de esteatosis como una entidad patológica separada con propósito de analizar la evolución de los pacientes. No existió aumento de la morbilidad ni de la mortalidad tras resección hepática en pacientes con esteatosis.

Autor	Año	Tipo de estudio	Número de pacientes	Número de pacientes con esteatosis moderada-grave	Relación esteatosis con morbilidad	Relación esteatosis con mortalidad
Berhns y cols ²⁰⁶	1998	R	135	7 (5,2%)	SI	SI
Belghiti y cols ²⁰⁸	2000	R	747	37 (4,9%)	SI	NS
Jarnagin y cols ⁵⁹	2002	R	1803	325* (18%)	NS	NS
Kooby y cols ¹⁸⁹	2003	R	325	102 (31,4%)	SI	NS
Parikh y cols ¹⁸⁰	2003	R	108	12 (11,1%)	NS	NS
Vauthey y cols ¹⁸²	2006	R	406	36 (8,9%)	NS	NS
Gomez y cols ²⁰⁹	2007	R	386	72 (18,6%)	SI	NS
McCormack y cols ²⁰⁷	2007	R	58	14 (24,1%)	SI	NS

P: prospectivo; R: retrospectivo; NS: no significativo

* No diferenciación entre leve, moderada y grave

Tabla 72. Evolución tras cirugía de MH de CCR en pacientes con esteatosis

2.3. RELACIÓN ESTEATOHEPATITIS CON MORBIMORTALIDAD

Hasta la fecha, existen pocos estudios que relacionen el impacto de la esteatohepatitis sobre la morbimortalidad tras la resección hepática. En alguno de ellos se ha sugerido que puede tener relevancia clínica.

Fernandez y colaboradores¹⁸¹ observaron cuatro pacientes con esteatohepatitis grave tras haber recibido quimioterapia. Uno de ellos sufrió un fallo hepático tras la cirugía y murió 88 días después. Estos autores desarrollaron un protocolo de biopsia hepática preoperatoria para evaluar la existencia de alteraciones histológicas y modificar la actitud terapéutica en determinados casos.

Vauthey y colaboradores¹⁸² han sido los únicos que han observado que los pacientes con esteatohepatitis presentaron una mayor tasa de mortalidad a 90 días tras cirugía que los pacientes sin esteatohepatitis (14,7% vs. 1,6%, $P < 0,001$). Además, la presencia de esteatohepatitis se asoció con un riesgo significativamente mayor de mortalidad por fallo hepático comparado con los otros pacientes (6% vs. 1%, $P < 0,01$). Estos hallazgos sugieren que la esteatohepatitis puede producir una deficiente regeneración del remanente hepático tras hepatectomía mayor que puede producir fallo hepático progresivo. Según estos datos se aconseja precaución cuando se emplean terapias basadas en irinotecán en pacientes

con esteatosis o esteatohepatitis conocida y en pacientes con riesgo de esteatosis (elevado IMC, diabetes mellitus, síndrome metabólico, etc).

Por el contrario, otros estudios de pequeñas series quirúrgicas no mostraron diferencias en la morbilidad y mortalidad en pacientes tratados preoperatoriamente con esquemas de quimioterapia conteniendo irinotecán. Así, Pawlik y colaboradores¹⁹⁰ en un estudio retrospectivo sobre 212 pacientes no encontraron un mayor número de complicaciones tras la cirugía al analizar los diferentes grupos en función de fármaco administrado. La presencia de daño hepático en forma de EHGNA tampoco influyó en el postoperatorio de los pacientes, aunque no pudieron evaluarlo de forma significativa debido al escaso número de pacientes con esteatohepatitis (n=3).

Nuestros resultados coinciden con los estudios comentados (Tabla 73) que apoyan el hecho de que la EHGNA, incluso en estadios avanzados, no influye en la morbilidad perioperatoria de los pacientes o en la mortalidad, si bien en nuestro estudio solamente tenemos dos casos de esteatohepatitis y tres de enfermedad borderline, por lo que el análisis de estos datos no es del todo concluyente. Los parámetros medidos durante la intervención quirúrgica (duración, transfusión de hemoderivados, necesidad o no de clampaje, etc, (Tabla 40)) fueron similares entre ambos grupos. También lo fueron las pruebas de función hepática en el postoperatorio inmediato (Tablas 41 a 46), y la tasa de complicaciones médicas, hepáticas o la necesidad de reintervención o drenaje percutáneo (Tablas 47 a 49). No hubo ningún caso de mortalidad en estos pacientes, y la estancia media fue similar a la del grupo control (10 días en ambos grupos, Tabla 51).

Autor	Año	Tipo de estudio	Número de pacientes	Número de pacientes con esteatohepatitis	Relación esteatohepatitis con morbilidad	Relación esteatohepatitis con mortalidad
Fernandez y cols ¹⁸¹	2005	R	37	4	-	-
Vauthey y cols ¹⁸²	2006	R	406	34	NS	SI
Pawlik y cols ¹⁹⁰	2007	R	212	3	NS	NS
Nuestro estudio	2010	P	45	3 (borderline) 2 (esteatohepatitis)	NS	NS

P: prospectivo; R: retrospectivo; NS: no significativa.

Tabla 73. Evolución tras cirugía de MH de CCR en pacientes con esteatohepatitis.

3. OXALIPLATINO, SOS Y RELEVANCIA CLÍNICA

3.1. RELACIÓN OXALIPLATINO CON MORBIMORTALIDAD

Como ya se ha comentado anteriormente, existen numerosos estudios en la literatura que prueban la relación entre la administración de quimioterapia basada en oxaliplatino y el desarrollo del SOS^{120, 182-187, 190}. Un área de controversia es si el oxaliplatino aumenta la morbilidad perioperatoria tras hepatectomía (Tabla 74).

Karoui y colaboradores¹⁸³ encuentran en su estudio que el haber recibido quimioterapia de forma previa a la cirugía, es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de complicaciones en el postoperatorio inmediato. Así, Los pacientes tratados con quimioterapia presentaron una tasa de complicaciones postoperatorias del 38% comparado con el 14% en el grupo control. El aumento de morbilidad fue debido fundamentalmente a una mayor incidencia de insuficiencia hepática en el grupo de quimioterapia (11% frente a 0%). Si bien, en este estudio, los pacientes tratados lo han sido con diferentes regímenes de quimioterapia, la mayoría estaban basados en oxaliplatino. Sin embargo, estos autores no encuentran relación entre la administración de agentes quimioterápicos de forma previa a la cirugía y un aumento del tiempo quirúrgico, la necesidad de clampaje o de transfusiones sanguíneas.

Aloia y colaboradores¹⁸⁵ compararon pacientes tratados con quimioterapia preoperatoria con los que no recibieron quimioterapia. En su serie hubo más pacientes en el brazo de pacientes a los que se administró oxaliplatino (23 pacientes recibieron 5-FU más leucovorina y 52 FOLFOX). Observaron que los pacientes tratados con quimioterapia preoperatoria tendían a tener mayor tasa de morbilidad que los pacientes que no recibieron quimioterapia, aunque sin diferencias estadísticamente significativas e incluso precisaron un mayor número de unidades sanguíneas transfundidas, aunque sin impacto en la estancia media ni en la mortalidad.

Probablemente el estudio más importante en este sentido es el reciente estudio multicéntrico randomizado EORTC¹⁷², que compara quimioterapia perioperatoria (antes y después de la cirugía) basada en oxaliplatino (FOLFOX4) frente a cirugía sin tratamiento previo. En este estudio, el 25% de 182 pacientes que recibieron FOLFOX4 presentaron complicaciones reversibles, comparado con sólo el 16% de los pacientes en el grupo de sólo cirugía con diferencias estadísticamente significativas (P=0,04). Las complicaciones más importantes incluyeron insuficiencia hepática, fístula biliar e infección intraabdominal. Un

paciente no fue sometido a resección debido a la lesión hepática macroscópica considerada secundaria a la quimioterapia. No obstante, aunque la morbilidad fue mayor, es importante destacar que no existieron diferencias en la tasa de mortalidad entre los dos grupos. Este estudio concluye que los beneficios de la terapia con oxaliplatino superan claramente el discreto aumento del riesgo tras la intervención, y que no debe hacer dudar de la eficacia de este fármaco.

Por el contrario, existen otros trabajos que no han demostrado un aumento en las complicaciones perioperatorias en pacientes tratados con oxaliplatino de forma previa a la intervención quirúrgica^{182, 184, 186, 187, 190, 195} (Tabla 74). Mehta y colaboradores¹⁸⁷ observaron una tendencia no estadísticamente significativa hacia más complicaciones biliares en pacientes que recibieron oxaliplatino. Vauthey y colaboradores¹⁸² afirmaron que cursos cortos de quimioterapia con oxaliplatino no se asociaban con un aumento de morbilidad ni mortalidad.

Finalmente, algunos autores han sugerido que los esquemas que contienen 5-FU, irinotecán y oxaliplatino (FOLFOXIRI) podrían tener mayor eficacia en el tratamiento de pacientes con MH irresecables. La preocupación en el empleo de este tratamiento es que podría producir mayor toxicidad. Masi y colaboradores²¹⁰ realizaron un análisis de tres estudios fase II/III en pacientes tratados con FOLFOXIRI con una tasa de respuesta del 70%. Encontraron que 25 de 73 pacientes (34%) con MH inicialmente irresecables pudieron ser sometidos a hepatectomía con intención curativa. No existió mortalidad postoperatoria en los 25 pacientes sometidos a cirugía. Aunque el 27% presentaron complicaciones postoperatorias, estas complicaciones se resolvieron sin secuelas. Respecto a los cambios patológicos, un paciente presentó esteatohepatitis mientras que el 100% de los casos presentaron dilatación sinusoidal, aunque ésta fue relativamente leve y ninguno de los pacientes tenía dilatación sinusoidal grado III/IV.

Nosotros coincidimos con lo publicado en estos estudios, encontrando una tasa de complicaciones hepáticas aumentada en los pacientes tratados con oxaliplatino ($P=0,022$, Tabla 26). Tres pacientes tuvieron una colección no infectada, otros dos desarrollaron un absceso intraabdominal y otro padeció una fístula biliar que se manejó de forma conservadora. El tiempo quirúrgico, la necesidad de clampaje o transfusiones no se relacionaron con la administración de oxaliplatino. Las pruebas de función hepática y la tasa de complicaciones médicas fueron similares a la de los otros grupos de tratamiento, así como la necesidad de reintervención o drenaje percutáneo. El único paciente fallecido a causa de una complicación médica sí pertenecía al grupo de tratamiento con oxaliplatino. La

estancia media de estos pacientes (11,5 días), aunque discretamente superior a la de los otros grupos, no llegaba al nivel de significación estadística (Tabla 30).

- **Requerimientos transfusionales intraoperatorios**

Como ya se ha comentado, Aloia y colaboradores¹⁸⁵ observaron un aumento de la necesidad de transfusiones intraoperatorias en pacientes con lesión vascular grave inducida por la quimioterapia. Igualmente, la relación entre el requerimiento de grandes cantidades de transfusión y la lesión vascular del hígado, fue demostrado por Welsh y colaboradores²¹¹ ya que los pacientes tratados con quimioterapia preoperatoria basada en oxaliplatino tenían mayores tasas de sangrado intraoperatorio.

También Mehta y colaboradores¹⁸⁷ demostraron una mayor necesidad de requerimientos transfusionales en el grupo de pacientes tratados con oxaliplatino en 34% de 70 pacientes comparado con 13% de 60 y 19% de 43 pacientes que recibieron otras agentes quimioterápicos y los que no recibieron quimioterapia preoperatoria, respectivamente, a pesar de realizarse los mismos procedimientos quirúrgicos. Además encontraron un incremento en la estancia media de forma significativa en estos pacientes.

En nuestro trabajo, no se encontró relación entre la administración de oxaliplatino y la necesidad de un mayor número de unidades transfundidas.

Autor	Año	Tipo de estudio	Número de pacientes	Número de pacientes con oxaliplatino	Relación oxaliplatino con aumento de morbilidad	Relación oxaliplatino con aumento de mortalidad
Rubbia-Brandt y cols ¹²⁰	2004	R	153	43	-	-
Karoui y cols ¹⁸³	2006	R	67	38	SI	NS
Vauthey y cols ¹⁸²	2006	R	406	79	NS	NS
Aloia y cols ¹⁸⁵	2006	R	92	52	NS*	NS
Pawlik y cols ¹⁹⁰	2007	R	212	31	NS	NS
Nordlinger y cols ¹⁷²	2008	P	364	171	Aumentada	NS
Mehta y cols ¹⁸⁷	2008	R	173	70	Sí (Transfusiones y estancia media) NS †	NS
Nakano y cols ¹⁸⁴	2008	R	90	62	NS	-
Kandutsch y cols ¹⁸⁶	2008	P	60	47	NS	NS
Hubert y cols ¹⁹⁵	2010	R	114	40	NS	NS
Nuestro estudio	2010	P	45	15	SI ‡	NS

P: prospectivo; R: retrospectivo; NS: no significativo.

* Pacientes tratados con quimioterapia preoperatoria tendían a tener mayor tasa de morbilidad que los pacientes que no recibieron quimioterapia aunque sin diferencias estadísticamente significativas.

† Resto de complicaciones fueron similares entre grupos de tratamiento.

‡ Mayor tasa de complicaciones hepáticas. Resto de complicaciones y estancia media, no diferencias.

Tabla 74. Evolución tras cirugía de MH de CCR en pacientes con oxaliplatino

3.2. RELACIÓN SOS CON MORBIMORTALIDAD

La mayoría de los trabajos publicados en la literatura relacionan el uso de quimioterapia basada en oxaliplatino con el desarrollo del SOS o con un aumento en la morbimortalidad, pero son pocos los trabajos que relacionan entre sí estas dos variables (Tabla 75).

En nuestro estudio, el tiempo quirúrgico, la necesidad de clampaje vascular o las unidades transfundidas no se vieron afectados por la existencia de una dilatación sinusoidal moderada o intensa, de la misma forma que no lo hicieron las pruebas de función hepática. Sí hubo una mayor tasa de complicaciones hepáticas en los pacientes con daño sinusoidal moderado/intenso ($P=0,004$, Tabla 64). En este grupo, 3 pacientes tuvieron una colección no infectada y en 2 de ellos se objetivó un absceso en el lecho quirúrgico. Aunque no hubo diferencias en la tasa de complicaciones médicas, necesidad de reintervención o drenaje

percutáneo, la estancia media de estos pacientes fue significativamente mayor (14,4±8 días en el grupo con daño sinusoidal intenso versus 9,4±4 días en el grupo sin alteraciones histológicas, P=0,021, tabla 68).

En el estudio ya comentado de Nakano y colaboradores¹⁸⁴, de la misma forma que en los resultados descritos en nuestro trabajo, encuentran una estancia media aumentada en pacientes con daño sinusoidal (14,7 días vs. 11,7, P=0,02) en su serie de 90 pacientes tratados con quimioterapia preoperatoria. Aunque la morbilidad en este grupo también es mayor (29% vs. 17%), estas cifras no son estadísticamente significativas. Al analizar el subgrupo de 36 pacientes sometidos a una hepatectomía mayor, sí encuentran una mayor tasa de complicaciones (fallo hepático y la formación de fístula biliar) en el grupo con daño sinusoidal (40% vs 6.3%; P=0,026). En este estudio, los autores sugieren la utilidad de la biopsia hepática preoperatoria en pacientes de riesgo sometidos a quimioterapia previa.

Brouquet y colaboradores¹³² también describen un aumento en la morbilidad tras la cirugía en pacientes con daño hepático tras quimioterapia, aunque no específica qué porcentaje es debido al daño sinusoidal que encuentran tras la administración de oxaliplatino.

Por el contrario, diversos estudios no han observado un aumento de complicaciones en pacientes con SOS. Vauthey y colaboradores¹⁸² observaron que la lesión sinusoidal no se asociaba con mayores tasas de morbilidad ni mortalidad tras hepatectomía. De hecho, no existió mortalidad entre los 22 pacientes con SOS moderado a grave. Igualmente, un análisis patológico de 57 pacientes del estudio EORTC 40983²¹² comparó el parénquima hepático de pacientes asignados de forma randomizada a recibir quimioterapia preoperatoria o cirugía sólo. Aunque los pacientes que recibieron quimioterapia presentaron una mayor incidencia de lesiones sinusoidales (48% (14/29) vs. 11% (3/28), P=0,003), las tasas de morbilidad no estuvieron aumentadas.

Del mismo modo, Kandutsch y colaboradores¹⁸⁶ al relacionar la existencia de SOS con la evolución de estos pacientes tras la cirugía, no encuentran que el daño sinusoidal sea factor de riesgo en la recuperación de estos pacientes. Tampoco en el estudio de Hubert y colaboradores¹⁹⁵ la presencia de lesiones hepáticas graves no tuvo impacto clínico en la evolución clínica peri y postoperatoria, sin diferencias significativas en cuanto a mortalidad, complicaciones, reoperación y tasas de transfusión y estancia hospitalaria.

Al comparar nuestros resultados con la literatura revisada (Tabla 75), vemos que existe concordancia con algunos estudios ya comentados como el de Nakano y colaboradores¹⁸⁴ o el de Brouquet y colaboradores¹³², que afirman que el desarrollo de la

toxicidad hepática en forma de SOS puede afectar a la evolución tras la cirugía de estos pacientes.

Tal y como afirman Chun y colaboradores en una reciente revisión publicada¹⁹¹, creemos que los tratamientos citotóxicos deben ser evaluados e individualizados para cada paciente por un comité multidisciplinar, ya que se ha comprobado como determinados agentes, en particular el oxaliplatino, pueden influir en la recuperación de los pacientes tras la intervención quirúrgica, si bien, como queda demostrado en el estudio multicéntrico EORTC 40983¹⁷², los beneficios de esta terapia (en los pacientes adecuados y con las precauciones debidas) superan de forma amplia a los posibles inconvenientes o complicaciones.

Por el momento, y de forma similar a lo comentado en el capítulo de la EHGNA, parece que los nuevos tratamientos basados en anticuerpos monoclonales pueden tener una toxicidad hepática mucho menor. Existen estudios que apuntan que el bevacizumab puede minimizar el efecto del oxaliplatino en el hígado^{188, 205}, aunque serán necesarios nuevos estudios bien diseñados para ratificar estos hallazgos.

Autor	Año	Tipo de estudio	Número de pacientes	Número de pacientes con SOS	Relación SOS con morbilidad	Relación SOS con mortalidad
Vauthey y cols ¹⁸²	2006	R	406	22	NS	NS
Julie y cols ²¹²	2007	P	57 QT: 29 Cirugía solo: 28	48% (14/29)	NS	NS
Nakano y cols ¹⁸⁴	2008	R	90	36†	SI*	-
Kandutsch y cols ¹⁸⁶	2008	P	60	11	NS	-
Brouquet y cols ¹³²	2009	R	146	50	SI	-
Hubert y cols ¹⁹⁵	2010	R	114	43	NS	NS
Nuestro estudio	2010	P	45	8	SI ‡	NS

P: prospectivo; R: retrospectivo; NS: no significativo; SOS: Síndrome de obstrucción sinusoidal.

* En pacientes sometidos a hepatectomía mayor.

† Subgrupo de 36 pacientes con SOS sometidos a hepatectomía mayor.

‡ Mayor tasa de complicaciones hepáticas y mayor estancia media. Resto de complicaciones, no diferencias.

Tabla 75. Evolución tras cirugía de MH de CCR en pacientes con SOS.

4. DURACIÓN DE LA QUIMIOTERAPIA Y MORBILIDAD

Con el fin de prevenir los efectos adversos de la lesión hepática asociada con la quimioterapia, debe evitarse una larga duración preoperatoria^{171, 191}. En el estudio de Aloia y colaboradores¹⁸⁵ la administración de más de 12 ciclos de quimioterapia con 5-FU (asociado o no a oxaliplatino) se relacionó con mayor frecuencia de reintervención (11% vs. 0% en aquellos con 12 ciclos o menos, $P=0,04$) y a mayor estancia hospitalaria (15 vs 11 días, $P=0,02$). Otros autores también han correlacionado la tasa de morbilidad postoperatoria con el número de ciclos de quimioterapia administrados antes de la cirugía^{183, 184}. Nakano y colaboradores¹⁸⁴ estudiaron las tasas de morbilidad postoperatoria en 36 pacientes sometidos a hepatectomía mayor tras quimioterapia preoperatoria. Observaron un riesgo aumentado de dilatación sinusoidal con 6 o más ciclos de oxaliplatino. El 40% de los pacientes con SOS presentaron morbilidad postoperatoria en las hepatectomías mayores frente a sólo el 6,3% de los que no presentaban daño sinusoidal, con diferencias estadísticamente significativas ($P=0,026$). La asociación entre morbilidad postoperatoria y lesión sinusoidal en este estudio puede atribuirse a la quimioterapia intensiva administrada, ya que los pacientes recibieron un número mediano de ciclos de 9 y el 27% recibieron dos líneas de quimioterapia. Estos autores concluyen que pacientes que reciban 6 ciclos o más de quimioterapia basada en oxaliplatino deben ser estudiados de forma detallada antes de la cirugía hepática.

La influencia del número de ciclos de quimioterapia preoperatoria fue analizado de forma específica en el estudio de Karoui y colaboradores¹⁸³ en 214 pacientes. Se encontró una correlación clara con el riesgo de complicaciones postoperatorias: el riesgo fue 19%, 45% y 61% en pacientes que recibieron ≤ 5 , 6-9 y ≥ 10 ciclos de quimioterapia respectivamente. Ninguno de los pacientes sometidos solamente a cirugía desarrolló insuficiencia hepática postoperatoria comparado con 5 pacientes tratados con más de 10 ciclos de quimioterapia preoperatoria. Hay que destacar que los pacientes del estudio EORTC¹⁷² recibieron una mediana de 6 ciclos de FOLFOX antes de la hepatectomía sin un aumento de la mortalidad y sólo un aumento reversible del 9% en las complicaciones postoperatorias sobre los pacientes sometidos a cirugía sin quimioterapia previa.

Además, Masi y colaboradores²¹⁰ señalaron que el hecho de que los pacientes en su estudio clínico toleraran la hepatectomía tras tratamiento con FOLFOXIRI fue porque recibieron una relativamente moderada cantidad (mediana 11 ciclos) de quimioterapia.

En nuestro estudio, el número medio de ciclos de quimioterapia preoperatoria fue de $8,8 \pm 3$ ciclos con una duración media de $4,6 \pm 1$ meses. No existieron diferencias en la aparición de esteatosis, estatohepatitis y SOS respecto al número de ciclos.

Esto sugiere que para maximizar el beneficio terapéutico evitando la hepatotoxicidad hepática, la duración óptima de la quimioterapia preoperatoria debería realizarse mediante cursos cortos de tratamiento (2-3 meses, como máximo 4) y considerar la resección de las MH tan pronto como sean resecables y no esperar hasta la mejor respuesta tumoral. Con estos ciclos cortos es posible valorar los datos de quimiosensibilidad y en caso de respuesta tumoral con buena tolerancia, es posible emplear el mismo esquema de quimioterapia de nuevo tras la cirugía. En el estudio de Vauthey y colaboradores¹⁸² los pacientes recibieron cursos cortos de oxaliplatino durante 3-4 meses sin asociarse a una mayor morbimortalidad postoperatoria. White y colaboradores²¹³ destacaron que los pacientes experimentaron reducción tumoral tras 2-4 meses de la quimioterapia pero poca reducción después de este período de tiempo, indicando que la prolongación de la quimioterapia más allá de los 4 meses tiene poco beneficio terapéutico.

Además, una respuesta completa a la quimioterapia puede complicar la resección quirúrgica. Con los tratamientos basados en oxaliplatino e irinotecán, las tasas de respuesta son alrededor del 40-60% con tasas de respuesta completa del 5-10%²¹⁴.

El problema es que en una proporción significativa de pacientes donde se obtiene una respuesta parcial, algunas de las metástasis pueden ser indetectables en las pruebas de imagen por lo que puede ser muy difícil para el cirujano detectar y extirpar todas las localizaciones tumorales iniciales. Una cuestión importante es saber si todas las metástasis que desaparecen en las pruebas de imagen realmente tienen ausencia de tumor. En el estudio de Benoist y colaboradores²¹⁵ demostraron que tras el análisis histopatológico de los lugares metastásicos en los que existía presuntamente respuesta completa tras quimioterapia neoadyuvante, se observó que en más del 80% de estas localizaciones existía proliferación tumoral microscópica. Por ello, una respuesta radiológica completa no significa curación en la mayoría de los pacientes por lo que se recomienda extirpar todas las cicatrices visibles o lugares metastásicos conocidos. Ya que el estándar en MH resecables ahora es emplear quimioterapia perioperatoria con FOLFOX y en el caso de pequeñas metástasis, la tasa de respuesta radiológica completa de algunas o todas las metástasis es muy alto tras la administración de 6 ciclos de esta combinación, puede ser preferible realizar la primera evaluación radiológica tras 2 o 3 ciclos en casos de metástasis pequeñas aisladas (≤ 3 cm) o aún evitar quimioterapia preoperatoria, especialmente en caso de metástasis metacrónicas.

No obstante, aunque estos estudios comentados han correlacionado la tasa de morbilidad postoperatoria con el número de ciclos de quimioterapia administrados antes de la cirugía^{183, 184}, la relación entre la duración de la quimioterapia y las lesiones hepáticas asociadas con la misma permanece desconocida y algunos pacientes pueden desarrollar lesiones graves cuando reciben pocos ciclos de quimioterapia. Tisman y colaboradores²¹⁶ observaron un SOS grave con fibrosis de la vena central que desarrolló ascitis e hipertensión portal en un paciente de 69 años tras tan sólo 4 ciclos de quimioterapia con oxaliplatino. En nuestro trabajo, dos pacientes recibieron menos de 6 ciclos de quimioterapia tipo FOLFOX de forma preoperatoria y en uno de los casos el grado SOS fue moderado/intenso.

5. INTERVALO ENTRE FIN DE QUIMIOTERAPIA E INTERVENCIÓN QUIRÚRGICA

Existen muy pocos datos sobre el intervalo óptimo entre la finalización del tratamiento quimioterápico y la realización de la cirugía. Varios estudios han mostrado que un mayor intervalo entre el fin de la quimioterapia y la resección hepática reduce la lesión hepática y las complicaciones quirúrgicas. No obstante, el aumento de este intervalo tiene el riesgo de progresión del tumor durante el tiempo en el no se administra el tratamiento. Brouquet y colaboradores¹³² en su estudio retrospectivo encontró tasas mayores de lesiones asociadas a quimioterapia (pacientes con >30% de esteatosis, esteatohepatitis o dilatación sinusoidal moderada a grave) en pacientes operado antes de las 4 semanas tras terminar la quimioterapia. En el estudio de Nakano y colaboradores¹⁸⁴, en pacientes tratados con quimioterapia basada en oxaliplatino el intervalo medio entre el fin de la quimioterapia y la hepatectomía en pacientes sin SOS fue 6,5 meses, comparado con 3,6 meses en pacientes con SOS.

Hallazgos similares se encontraron por Welsh y colaboradores²¹¹ en un estudio prospectivo de 750 pacientes. Observaron que la morbilidad postoperatoria fue menor con intervalos mayores entre el final de la quimioterapia y la cirugía. Específicamente, las tasas de complicaciones quirúrgicas fueron de 2,6%, 5,5% y 11% en pacientes con intervalos entre la quimioterapia y la resección hepática de 9-12 semanas, 5-8 semanas y 4 semanas o menos, respectivamente (P=0,009).

Por el contrario, Sahajpal y colaboradores¹⁹² no encuentran diferencias al analizar la evolución de los pacientes tras la resección hepática al diferenciar entre aquellos que habían recibido quimioterapia 12 meses antes de la cirugía y los que el intervalo era mayor.

Por tanto se recomienda un intervalo de 3 a 5 semanas entre la quimioterapia y la cirugía para reducir la posibilidad de complicaciones postoperatorias evitando al mismo tiempo un retraso del tratamiento¹⁷².

En nuestro estudio, en todos los casos el intervalo entre la administración del último ciclo de quimioterapia y la resección hepática fue entre 4 y 6 semanas.

VI.-CONCLUSIONES

1. La administración preoperatoria de regímenes de quimioterapia basados en irinotecán se relacionó de forma significativa con un aumento en la incidencia de esteatosis y esteatohepatitis.
2. Se evidenció una relación entre la administración de oxaliplatino y el desarrollo del síndrome de obstrucción sinusoidal.
3. No existió aumento de morbimortalidad en pacientes tratados con irinotecán.
4. Los pacientes tratados con oxaliplatino de forma previa a la intervención quirúrgica desarrollaron una mayor tasa de complicaciones hepáticas.
5. No se ha comprobado relación entre esteatohepatitis y morbimortalidad.
6. Existió un aumento de las complicaciones hepáticas y de la estancia media en pacientes con síndrome de obstrucción sinusoidal.

VII.- RESUMEN

Introducción:

El hígado es el lugar más frecuente de metástasis del carcinoma colorrectal (CCR). La resección hepática es el único tratamiento que actualmente ofrece una posibilidad de supervivencia a largo plazo en pacientes con metástasis hepáticas (MH) de CCR. La aparición de nuevos agentes quimioterápicos y sus combinaciones ofrece a pacientes con metástasis inicialmente irresecables, la posibilidad de una cirugía de rescate con intención curativa y han mejorado de forma sustancial la esperanza de vida de los pacientes con CCR metastásico. En los últimos tiempos un gran número de estudios sugieren el efecto negativo sobre el parénquima hepático, principalmente en lo que a la enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA) y el síndrome de obstrucción sinusoidal (SOS) se refiere, de algunos fármacos usados en quimioterapia en el cáncer de colon metastásico, en concreto el irinotecán y el oxaliplatino.

Objetivos:

El objetivo de este trabajo es valorar los efectos de la quimioterapia sistémica preoperatoria sobre el parénquima hepático y la evolución postoperatoria en pacientes sometidos a resección hepática por MH de CCR.

Material y métodos:

Realizamos un estudio de cohortes prospectivo en el que se incluyen 45 pacientes sometidos a intervención quirúrgica por MH de CCR en la Unidad de Cirugía Hepatobiliopancreática del Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo del Hospital Universitario de La Princesa de Madrid, entre Mayo de 2005 y Julio de 2009. En cada paciente se analizaron variables demográficas, preoperatorias, de la cirugía y del postoperatorio. De la pieza quirúrgica de resección, se obtuvo una muestra de 1 x 1 cm de tejido hepático distante del tumor para su análisis histológico. Dicha muestra se analizó siguiendo los parámetros de clasificación de la EHGNA (esteatosis, inflamación lobular y balonamiento hepatocelular) y del SOS. Se relacionó tipo de quimioterapia administrada, efecto sobre el parénquima hepático y morbimortalidad tras la intervención quirúrgica.

Resultados:

De los 45 pacientes, 23 casos pertenecían al grupo control y 22 pacientes habían sido tratados con quimioterapia de forma preoperatoria (irinotecán: 7 pacientes, oxaliplatino: 15 pacientes).

Al analizar el efecto de los agentes quimioterápicos sobre el hígado se encontró una relación significativa entre la administración de irinotecán y la existencia de esteatosis moderada o grave (>33% de la superficie, P=0,001). El desarrollo de esteatohepatitis

también se asoció de forma significativa a la administración de irinotecán ($P=0,001$, $OR=49,3$). La duración del tratamiento previo a la cirugía fue similar entre todos los grupos. El efecto de este fármaco sobre la evolución de los pacientes no mostró diferencias en la morbimortalidad con el grupo control.

Por otra parte, al analizar el efecto del oxaliplatino, se observó que de los 15 pacientes tratados con terapia basada en este fármaco en 7 casos (47%) se encontró un grado de dilatación sinusoidal moderado o intenso ($P=0,002$, $OR=25,3$). Los pacientes tratados con este fármaco tuvieron una tasa de complicaciones hepáticas aumentada respecto al grupo control ($P=0,022$). El resto de los parámetros medidos para analizar la morbimortalidad de estos pacientes fueron similares a los del grupo control.

Al analizar los efectos de estas alteraciones histológicas sobre la intervención quirúrgica y la recuperación posterior de los pacientes, encontramos que la EHGNA, incluso en estadios avanzados no influyó en la morbilidad perioperatoria de los pacientes o en la mortalidad. Si bien, nuestro número de pacientes con esteatohepatitis fue reducido.

Al estudiar el efecto del SOS sobre la morbimortalidad hubo una mayor tasa de complicaciones hepáticas en los pacientes con daño sinusoidal moderado/intenso ($P=0,004$). No existieron diferencias en la tasa de complicaciones médicas, necesidad de reintervención o drenaje percutáneo. La estancia media de estos pacientes fue significativamente mayor ($14,4\pm 8$ días en el grupo con daño sinusoidal intenso vs. $9,4\pm 4$ días en el grupo sin alteraciones histológicas, $P=0,021$).

Conclusiones:

La administración preoperatoria de regímenes de quimioterapia basados en irinotecán se relacionó de forma significativa con un aumento en la incidencia de esteatosis y esteatohepatitis.

Se evidenció una relación entre la administración de oxaliplatino y el desarrollo del síndrome de obstrucción sinusoidal.

No existió aumento de morbimortalidad en pacientes tratados con irinotecán.

Los pacientes tratados con oxaliplatino de forma previa a la intervención quirúrgica desarrollaron una mayor tasa de complicaciones hepáticas.

No se ha comprobado relación entre esteatohepatitis y morbimortalidad.

Existió un aumento de las complicaciones hepáticas y de la estancia media en pacientes con síndrome de obstrucción sinusoidal

VIII. BIBLIOGRAFÍA

1. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Murray T et al. Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin.* 2008;58:71-96.
2. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A. *AJCC Cancer Staging Manual.* 7th Edition. Springer. 2010.
3. O'Connell JB, Maggard MA, Ko CY. Colon cancer survival rates with the new American Joint Committee on Cancer sixth edition staging. *J Natl Cancer Inst.* 2004;96:1420-5.
4. Pawlik TM, Choti MA. Surgical therapy for colorectal metastases to the liver. *J Gastrointest Surg.* 2007;11:1057-77.
5. Leichman L. The role of chemotherapy in the curative treatment of patients with liver metastases from colorectal cancer. *Surg Oncol Clin North Am.* 2007;16:537-56.
6. Leonard GD, Brenner B, Kemeny NE. Neoadjuvant chemotherapy before liver resection for patients with unresectable liver metastases from colorectal carcinoma. *J Clin Oncol.* 2005;23:2038-48.
7. Figueras J, Valls C, Rafecas A, Fabregat J, Ramos E, Jaurrieta E. Resection rate and effect of postoperative chemotherapy on survival after surgery for colorectal liver metastases. *Br J Surg.* 2001;88:980-5.
8. Figueras J. Changing strategies in surgical treatment of colorectal liver metastases: state of the art. *Clin Transl Oncol.* 2005;7:181-2.
9. Pawlik TM, Scoggins CR, Zorzi D, Abdalla EK, Andres A, Eng C, et al. Effect of surgical margin status on survival and site of recurrence after hepatic resection for colorectal metastases. *Ann Surg.* 2005;241:715-22.
10. Abdalla EK, Vauthey JN, Ellis LM, Ellis V, Pollock R, Broglio KR et al. Recurrence and outcomes following hepatic resection, radiofrequency ablation, and combined resection/ablation for colorectal liver metastases. *Ann Surg.* 2004;239:818-27.
11. Poston GJ, Adam R, Alberts S, Curley S, Figueras J, Haller D et al. OncoSurge: a strategy for improving resectability with curative intent in metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2005;23:7125-34.
12. McLoughlin JM, Jensen EH, Malafa M. Resection of colorectal liver metastases: current perspectives *Cancer Control.* 2006;13:32-41.
13. Azoulay D, Castaing D, Smail A, Adam R, Cailliez V, Laurent A et al. Resection of nonresectable liver metastases from colorectal cancer after percutaneous portal vein embolization *Ann Surg.* 2000;231:480-6.

14. Adam R, Laurent A, Azoulay D, Castaing D, Bismuth H. Two-stage hepatectomy: A planned strategy to treat irresectable liver tumors. *Ann Surg.* 2000;232:777-85.
15. White RR, Avital I, Sofocleous CT, Brown KT, Brody LA, Covey A, et al. Rates and patterns of recurrence for percutaneous radiofrequency ablation and open wedge resection for solitary colorectal liver metastasis. *J Gastrointest Surg.* 2007;11:256-63.
16. Yan DB, Clingan P, Morris DL. Hepatic cryotherapy and regional chemotherapy with or without resection for liver metastases from colorectal carcinoma: how many are too many? *Cancer.* 2003;98:320-30.
17. Elias D, Ouellet JF, Bellon N, Pignon JP, Pocard M, Lasser P. Extrahepatic disease does not contraindicate hepatectomy for colorectal liver metastases. *Br J Surg.* 2003;90:567-74.
18. Kornprat P, Jarnagin WR, Gonen M, DeMatteo RP, Fong Y, Blumgart LH et al. Outcome after hepatectomy for multiple (four or more) colorectal metastases in the era of effective chemotherapy. *Ann Surg Oncol.* 2007;14:1151-60.
19. Ellis LM, Curley SA, Grothey A. Surgical resection after downsizing of colorectal liver metastasis in the era of bevacizumab. *J Clin Oncol.* 2005;23:4853-5.
20. Ueno H, Mochizuki H, Hatsuse K, Hase K, Yamamoto T. Indicators for treatment strategies of colorectal liver metastases. *Ann Surg.* 2000;231:59-66.
21. Pietra N, Sarli L, Costi R, Ouchemi C, Grattarola M, Peracchia A. Role of follow-up in management of local recurrence of colorectal cancer. A prospective randomized study. *Dis Colon Rectum.* 1998;41:1127-33.
22. Duffy MJ. Carcinoembryonic antigen as a marker for colorectal cancer: is it clinically useful? *Clin Chem.* 2001;47:624-30.
23. Polichronidis AD, Tsaroucha AK, Anadnostoulis SK, Efstathiou EE, Georgiadis PG, Somopoulos CE. Serum levels of c-erbB-2 correlate with advanced stage and liver metastasis in colorectal cancer. *Folia Med.* 2003;45:12-6.
24. Ong KO, Leen E. Radiological staging of colorectal liver metastases. *Surg Oncol.* 2007;16:7-14.
25. Horton KM, Abrams RA, Fishman EK. Spiral CT of colon cancer: imaging features and role in management. *Radiographics.* 2000;20:419-30.
26. Hekimoglu K, Ustundag Y, Dusak A, Kalaycioglu B, Besir H, Engin H et al. Small colorectal liver metastases: Detection with SPIO-enhanced MRI in comparison with

- gadobenate dimeglumine-enhanced MRI and CT imaging. *Eur J Radiol.* 2009;23:[Epub ahead of print].
27. Blyth S, Blakeborough A, Peterson M, Cameron IC, Majeed AW. Sensitivity of magnetic resonance imaging in the detection of colorectal liver metastases. *Ann R Coll Surg Engl.* 2008;90:25-8.
 28. Bipat S, van Leeuwen MS, Ijzermans JN, Comans EF, Planting AS, Bossuyt PM et al. Evidence-base guideline on management of colorectal liver metastases in the Netherlands. *Neth J Med.* 2007;65:5-14.
 29. Fong Y, Saldinger PF, Akhurst T, Macapinlac H, Yeung H, Finn RD et al. Utility of 18F-FDG positron emission tomography scanning on selection of patients for resection of hepatic colorectal metastases. *Am J Surg.* 1999;178:282-7.
 30. Flamen P, Hoekstra OS, Homans F, Van Cutsem E, Maes A, Stroobants S, et al. Unexplained rising carcinoembryonic antigen (CEA) in the postoperative surveillance of colorectal cancer: the utility of positron emission tomography (PET). *Eur J Cancer.* 2001;37:862-9.
 31. Charnsangavej C, Clary B, Fong Y, Grothey A, Pawlik TM, Choti MA. Selection of patients for resection of hepatic colorectal metastases: expert consensus statement. *Ann Surg. Ann Surg Oncol.* 2006;13:1261-8.
 32. Choi J. Imaging of hepatic metastases. *Cancer Control.* 2006;13:6-12.
 33. Fernandez FG, Drebin JA, Linehan DC, Dehdashti F, Siegel BA, Strasberg SM. Five-year survival after resection of hepatic metastases from colorectal cancer in patients screened by positron emission tomography with F-18 fluorodeoxyglucose (FDG-PET). *Ann Surg.* 2004;240:438-47.
 34. Wiering B, Krabbe PF, Jager GJ, Oyen WJ, Ruers TJ. The impact of fluor-18-deoxyglucose-positron emission tomography in the management of colorectal liver metastases. *Cancer.* 2005;104:2658-70.
 35. Akhurst T, Kates TJ, Mazumdar M, Yeung H, Riedel ER, Burt BM, et al. Recent chemotherapy reduces the sensitivity of [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the detection of colorectal metastases. *J Clin Oncol.* 2005;23:8713-6.
 36. Silas AM, Kruskal JB, Kane RA. Intraoperative ultrasound. *Radiol Clin North Am.* 2001;39:429-48.

37. Kruskal JB, Kane RA. Intraoperative US of the liver: techniques and clinical applications. *Radiographics*. 2006;26:1067-84.
38. Ganguli S, Kruskal JB, Brennan DD, Kane RA. Intraoperative laparoscopic ultrasound. *Radiol Clin North Am*. 2006;44:925-35.
39. 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. *Ann Surg*. 1999;230:309-18.
40. Valls C, Andia E, Sanchez A, Guma A, Figueras J, Torras J, et al. Hepatic metastases from colorectal cancer: Preoperative detection and assessment of resectability with helical CT. *Radiology*. 2001;218:55-60.
41. Arriola E, Navarro M, Pares D, Muñoz M, Pareja L, Figueras J, et al. Imaging techniques contribute to increased surgical rescue of relapse in the follow-up of colorectal cancer. *Dis Colon Rectum*. 2006;49:478-84.
42. Khatri VP, Petrelli NJ, Belghiti J. Extending the frontiers of surgical therapy for hepatic colorectal metastases: is there a limit? *J Clin Oncol*. 2005;23:8490-9.
43. Leichman L. The role of chemotherapy in the curative treatment of patients with liver metastases from colorectal cancer. *Surg Oncol Clin North Am*. 2007;16:537-56.
44. Bentrem DJ, Dematteo RP, Blumgart LH. Surgical therapy for metastatic disease to the liver. *Ann Rev Med*. 2005;56:139-56.
45. Nordlinger B, Guiguet M, Vaillant JC, Balladur P, Boudjema K, Bachellier P, et al. Surgical resection of colorectal carcinoma metastases to the liver. A prognostic scoring system to improve case selection, based on 1568 patients. *Cancer*. 1996;77:1254-62.
46. Adam R. Developing strategies for liver metastases from colorectal cancer. *Semin Oncol*. 2007;34:7-11.
47. Allen PJ, Kemeny N, Jarnagin W, DeMatteo R, Blumgart L, Fong Y. Importance of response to neoadjuvant chemotherapy in patients undergoing resection of synchronous colorectal liver metastases. *J Gastrointest Surg*. 2003;7:109-15.
48. 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?. *Ann Surg*. 2004;240:1052-61.

49. Mazzone G, Tocchi A, Miccini M, Bettelli E, Cassini D, De Santis M, et al. Surgical treatment of liver metastases from colorectal cancer in elderly patients. *Int J Colorectal Dis.* 2007;22:77-83.
50. Pawlik TM, Abdalla EK, Ellis LM, Vauthey JN, Curley SA. Debunking dogma: surgery for four or more colorectal liver metastases is justified. *J Gastrointest Surg.* 2006;10:240-48.
51. Hamady ZZ, Malik HZ, Finch R, Adair R, Al-Mukhtar A, Prasad KR, et al. Hepatic resection for colorectal metastasis: impact of tumour size. *Ann Surg Oncol.* 2006;13:1493-99.
52. Figueras J, Torras J, Valls C, Llado L, Ramos E, Marti-Ragué J, et al. Surgical resection of colorectal liver metastases in patients with expanded indications: a single-center experience with 501 patients. *Dis Colon Rectum.* 2007;50:478-88.
53. 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. *Ann Surg Oncol.* 2005;12:900-9.
54. Jaeck D, Oussoultzoglou E, Rosso E. Hepatectomy for colorectal metastases in the presence of extrahepatic disease. *Surg Oncol Clin North Am.* 2007;16:507-23.
55. Yang YYL, Fleshman JW, Strasberg SM. Detection and management of extrahepatic colorectal cancer in patients with resectable liver metastases. *J Gastrointest Surg.* 2007;11:929-44.
56. Scheele J, Stang R, Altendorf-Hofmann A, Paul M. Resection of colorectal liver metastases. *World J Surg.* 1995;19:59-71.
57. Iwatsuki S, Dvorchik I, Madariaga JR, Marsh JW, Dodson F, Bonham AC, et al. Hepatic resection for metastatic colorectal adenocarcinoma: a proposal of a prognostic scoring system. *J Am Coll Surg.* 1999;189:291-9.
58. Minagawa M, Makuuchi M, Torzilli G, Takayama T, Kawasaki S, Kosuge T, et al. Extension of the frontiers of surgical indications in the treatment of liver metastases from colorectal cancer: long-term results. *Ann Surg.* 2000;231:487-99.
59. Jarnagin WR, Gonen M, Fong Y, DeMatteo RP, Ben-Porat L, Little S, et al. Improvement in perioperative outcome after hepatic resection. Analysis of 1,803 consecutive cases over the past decade. *Ann Surg.* 2002;236:397-407.

60. Harmon JW, Tang DG, Gordon TA, Bowman HM, Choti MA, Kaufman HS, et al. Hospital volume can serve as a surrogate for surgeon volume for achieving excellent outcomes in colorectal resection. *Ann Surg.* 1999;230:404-11.
61. Dimick JB, Cowan JA Jr, Knol JA, Upchurch GR Jr. Hepatic resection in the United States. Indications, outcomes, and hospital procedural volumes from a nationally representative database. *Arch Surg.* 2003;138:185-91.
62. Dinant S, de Graaf W, Verwer BJ, Bennink RJ, van Lienden KP, Gouma DJ, et al. Risk assessment of posthepatectomy liver failure using hepatobiliary scintigraphy and CT volumetry. *J Nucl Med.* 2007;48:685-92.
63. Dello SA, van Dam RM, Slangen JJ, van de Poll MC, Bemelmans MH, Greve JW, et al. Liver Volumetry Plug and Play: Do It Yourself with Image. *World J Surg.* 2007;31:2215-21.
64. Belgihiti J, Clavien PA. The Brisbane 2000 terminology of liver anatomy and resections. *HPB.* 2000;2:333-9.
65. Paul M, Mulder S, Cuesta M, Sikkenk AC, Lyesen GK, Meijer S. Impact of intraoperative ultrasonography on treatment strategy for colorectal cancer. *Br J Surg.* 1994;81:1660-3.
66. Makuuchi M, Takayama T, Kosuge T, Yamazaki S, Yamamoto J, Hasegawa H, et al. The value of ultrasonography for hepatic surgery. *Hepatogastroenterology.* 1991;13:1271-80.
67. Fan ST, Lai EC, Lo CM, Chu KM, Liu CL, Wong J. Hepatectomy with an ultrasonic dissector for hepatocellular carcinoma. *Br J Surg.* 1996;83:117-20.
68. Berber E, Pelley R, Siperstein AE. Predictors of survival after radiofrequency thermal ablation of colorectal cancer metastases to the liver: a prospective study. *J Clin Oncol.* 2005;23:1358-64.
69. Goldberg SN. Radiofrequency tumor ablation: principles and techniques. *Eur J Ultrasound.* 2001;13:129-47.
70. Abdalla EK, Adam R, Bilchik AJ, Jaeck D, Vauthey JN, Mahvi D. Improving resectability of hepatic colorectal metastases: expert consensus statement. *Ann Surg Oncol.* 2006;13:1271-80.
71. Feliberti EC, Wagman LD. Radiofrequency ablation of liver metastases from colorectal carcinoma. *Cancer Control.* 2006;13:48-51.
72. Curley SA, Izzo F, Ellis LM, Vauthey JN, Vallone P. Radiofrequency ablation of hepatocellular cancer in 110 patients with cirrhosis. *Ann Surg.* 2000;232:381-91.

73. Siperstein AE, Berber E. Cryoablation, percutaneous alcohol injection, and radiofrequency ablation for treatment of neuroendocrine liver metastases. *World J Surg.* 2001;25:693-6.
74. Bilchik AJ, Wood TF, Allegra DP. Radiofrequency ablation of unresectable hepatic malignancies. Lessons learned. *The Oncologist.* 2001;6:24-33.
75. Wood TF, Rose DM, Chung M, Allegra DP, Foshag LJ, Bilchik AJ. Radiofrequency ablation of 231 unresectable hepatic tumors: indications, limitations, and complications. *Ann Surg Oncol.* 2000;7:593-600.
76. Tait IS, Yong SM, Cuschieri SA. Laparoscopic in situ ablation of liver cancer with cryotherapy and radiofrequency ablation. *Br J Surg.* 2002;89:1613-169.
77. Allen PJ, Kemeny N, Jarnagin W, DeMatteo R, Blumgart L, Fong Y. Importance of response to neoadjuvant chemotherapy in patients undergoing resection of synchronous colorectal liver metastases. *J Gastrointest Surg.* 2003;7:109-15.
78. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, Rodel C, Wittekind C, Fietkau R, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med.* 2004;351:1731-40.
79. 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? *Ann Surg.* 2004;240:1061-4.
80. Mentha G, Majno P, Terraz S, Rubbia-Brandt L, Gervaz P, Andres A, et al. Treatment strategies for the management of advanced colorectal liver metastases detected synchronously with the primary tumour. *Eur J Surg Oncol.* 2007;33:76-83.
81. Fong Y, Cohen AM, Fortner JG, Enker WE, Turnbull AD, Coit DG, et al. Liver resection for colorectal metastases. *J Clin Oncol.* 1997;15:938-46.
82. Rees M, Tekkis PP, Welsh FK, O'Rourke T, John TG. Evaluation of long-term survival after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: a multifactorial model of 929 patients. *Ann Surg.* 2008;247:125-35.
83. Adam R, Pascal G, Azoulay D, Tanaka K, Castaing D, Bismuth H, et al. The third hepatectomy. *Ann Surg.* 2003;238:871-83.
84. Adson MA, van Heerden JA, Adson MH, Wagner JS, Ilstrup DM. Resection of hepatic metastases from colorectal cancer. *Arch Surg.* 1984;119:647-51.

85. Registry of Hepatic Metastases. Resection of the liver for colorectal carcinoma metastases: a multi-institutional study of indications for resection. . Surgery. 1988;103:278-88.
86. Jamison RL, Donohue JH, Nagorney DM, Rosen CB, Harmsen WS, Ilstrup DM. Hepatic resection for metastatic colorectal cancer results in cure for some patients. Arch Surg. 1997;132:505-10.
87. Gayowski TJ, Iwatsuki S, Madariaga JR, Selby R, Todo S, Irish W, et al. Experience in hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of clinical and pathologic risk factors. Surgery. 1994;116:703-10.
88. Jenkins LT, Millikan KW, Bines SD, Staren ED, Doolas A. Hepatic resection for metastatic colorectal cancer. Am Surg. 1997;63:605-10.
89. Kato T, Yasui K, Hirai T, Kanemitsu Y, Mori T, Sugihara K, et al. Therapeutic results for hepatic metastasis of colorectal cancer with special reference to effectiveness of hepatectomy: analysis of prognostic factors for 763 cases recorded at 18 institutions. Dis Colon Rectum. 2003;46:22-31.
90. Choti MA, Sitzmann JV, Tiburi MF, Sumetchotimetha W, Rangsri R, Schulick RD, et al. Trends in long-term survival following liver resection for hepatic colorectal metastases. Ann Surg. 2002;235:759-66.
91. Bramhall SR, Gur U, Coldham C, Gunson BK, Mayer AD, McMaster P, et al. Liver resection for colorectal metastases. Ann R Coll Surg Engl. 2003;85:334-9.
92. Wei AC, Greig PD, Grant D, Taylor B, Langer B, Gallinger S. Survival after hepatic resection for colorectal metastases: a 10-year experience. Ann Surg Oncol. 2006;13:668-76.
93. Fernandez FG, Drebin JA, Linehan DC, Dehdashti F, Siegel BA, Strasberg SM. Five-year survival after resection of hepatic metastases from colorectal cancer in patients screened by positron emission tomography with F-18 fluorodeoxyglucose (FDG-PET). Ann Surg 2004;240:438-47.
94. Jonas S, Thelen A, Benckert C, Spinelli A, Sammain S, Neumann U, et al. Extended resections of liver metastases from colorectal cancer. World J Surg. 2007;31:511-21.
95. Crespo, J. Síndrome metabólico, esteatohepatitis no alcohólica y cirrosis criptogénica. Rev Esp Enf Dig. 2005;95:1-3.

96. Bellentani S, Saccoccio G, Masutti F, Crocè LS, Brandi G, Sasso F et al. Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis in northern Italy. *Ann Intern Med.* 2000;132:112-7.
97. Wanless IR, Lentz JS. Fatty liver hepatitis (steatohepatitis) and obesity: an autopsy study with analysis of risk factors. *Hepatology.* 1990;12:1106-10.
98. Day C, James O. Steatohepatitis: a tale of two "hits". *Gastroenterology.* 1998;114:842-5.
99. Chitturi S, Abeygunasekera S, Farrell GC, Holmes-Walker J, Hui JM, Fung C, et al. NASH and insulin resistance: Insulin hypersecretion and specific association with the insulin resistance syndrome. *Hepatology.* 2002;35:373-9.
100. Lee CH, Olson P, Evans RM. Minireview: lipid metabolism, metabolic diseases, and peroxisome proliferator-activated receptors. *Endocrinology.* 2003;144:2201-7.
101. Bernard S, Touzet S, Personne I, Lapras V, Bondon P, Berthezene F, et al. Association between microsomal triglyceride transfer protein gene polymorphism and the biological features of liver steatosis in patients with type II diabetes. *Diabetologia.* 2000;43:995-9.
102. Cohen B, Novick D, Rubinstein M. Modulation of insulin activities by leptin. *Science.* 1996;274:1185-8.
103. Xu A, Wang Y, Keshaw H, Xu LY, Lam KS, Cooper GJ. The fat-derived hormone adiponectin alleviates alcoholic and nonalcoholic fatty liver diseases in mice. *J Clin Invest.* 2003;112:91-100.
104. AM, Hruszkewycz. Evidence for mitochondrial DNA damage by lipid peroxidation. *Biochem Biophys Res Commun.* 1998;153:191-7.
105. Kern PA, Saghizadeh M, Ong J, Bosch R, Deem R, Simsolo R. The expression of tumor necrosis factor alpha in human adipose tissue: regulation by obesity, weight loss and relationship to lipoprotein lipase. *J Clin Invest.* 1995;95:2111-9.
106. Woods JR Jr, Plessinger MA, Fantel A. An introduction to reactive oxygen species and their possible roles in substance abuse. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 1998;25:219-36.
107. Cope K, Risby T, Diehl AM. Increased gastrointestinal ethanol production in obese mice: Implications for fatty liver disease pathogenesis. *Gastroenterology.* 2000;119:1340-7.
108. 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;41:1313-21.

109. Bacon BR, Faravash, MJ, Janney, CG, Neuschwander-Tetri, BA. Nonalcoholic steatohepatitis: An expanded clinical entity. *Gastroenterology*. 1994;107:1103-9.
110. El-Badry AM, Breitenstein S, Jochum W, Washington K, Paradis V, Rubbia-Brandt et al. Assessment of hepatic steatosis by expert pathologists: the end of a gold standard. *Ann Surg*. 2009;250:691-7.
111. Sanyal AJ. AGA technical review on nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2002;123:1705-25.
112. Rinella ME, Alonso E, Rao S, Whittington P, Fryer J, Abecassis M, et al. Body mass index as a predictor of hepatic steatosis in living liver donors. *Liver Transpl*. 2001;7:409-14.
113. Lavine JE. Vitamin E treatment of nonalcoholic steatohepatitis in children: A pilot study. *J Pediatr*. 2000;136:734-8.
114. Neuschwander-Tetri BA, Brunt EM, Wehmeier KR, Oliver D, Bacon BR. Improved nonalcoholic steatohepatitis after 48 weeks of treatment with the PPAR-gamma ligand rosiglitazone. *Hepatology*. 2003;38:1008-17.
115. Merat S, Malekzadeh R, Sohrabi MR, Sotoudeh M, Rakhshani N, Sohrabpour AA, et al. Probuconol in the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: a double-blind randomized controlled study. *J Hepatol*. 2003;38:414-18.
116. Dufour JF, Oneta CM, Gonvers JJ, Bihl F, Cerny A, Cereda JM, et al. Randomized placebo-controlled trial of ursodeoxycholic Acid with vitamin e in nonalcoholic steatohepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4:1537-43.
117. Yokohama S, Yoneda M, Haneda M, Okamoto S, Okada M, Aso K, et al. Therapeutic efficacy of an angiotensin II receptor antagonist in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2004;40:1222-5.
118. Adams LA, Zein CO, Angulo P, Lindor KD. A pilot trial of pentoxifylline in nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol* 2004;99:2365-8.
119. DeLeve LD, Shulman HM, McDonald GB. Toxic injury to hepatic sinusoids: sinusoidal obstruction syndrome (veno-occlusive disease). *Semin Liver Dis*. 2002;22:27-42.
120. Rubbia-Brandt L, Audard V, Sartoretti P, Roth AD, Brezault C, Le Charpentier M et al. Severe hepatic sinusoidal obstruction associated with oxaliplatin-based chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol*. 2004;15:460-66.

121. DeLeve LD, Valla DC, Garcia-Tsao G. Vascular disorders of the liver. *Hepatology*. 2009;49:1729-64.
122. Lassau N, Auperin A, Leclere J, Bennaceur A, Valteau-Couanet D, Hartmann O. Prognostic value of doppler-ultrasonography in hepatic venoocclusive disease. *Transplantation*. 2002;74:60-6.
123. Heikinheimo M, Halila R, Fasth A Serum procollagen type III is an early and sensitive marker for veno-occlusive disease of the liver in children undergoing bone marrow transplantation. *Blood*. 1994;83:3036-40.
124. Tabbara IA, Ghazal CD, Ghazal HH. Early drop in protein C and antithrombin III is a predictor for the development of venoocclusive disease in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *J Hematother*. 1996;5:79-84.
125. Lee JH, Lee KH, Lee JH, Kim S, Seol M, Park CJ et al. Plasminogen activator inhibitor-1 is an independent diagnostic marker as well as severity predictor of hepatic veno-occlusive disease after allogeneic bone marrow transplantation in adults conditioned with busulphan and cyclophosphamide. *Br J Haematol*. 2002;118:1087-94.
126. McDonald GB, Hinds MS, Fisher LD, Schoch HG, Wolford JL, Banaji M, et al. Veno-occlusive disease of the liver and multiorgan failure after bone marrow transplantation: a cohort study of 355 patients. *Ann Intern Med*. 1993;118:255-67.
127. Imran H, Tleyjeh IM, Zirakzadeh A, Rodriguez V, Khan SP. Use of prophylactic anticoagulation and the risk of hepatic veno-occlusive disease in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Bone Marrow Transplant*. 2006;37:677-86.
128. Park SH, Lee MH, Lee H, Kim HS, Kim K, Kim WS, et al. A randomized trial of heparin plus ursodiol vs. heparin alone to prevent hepatic venoocclusive disease after hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2002;29:137-43.
129. Tay J, Tinmouth A, Fergusson D, Huebsch L, Allan DS. Systematic review of controlled clinical trials on the use of ursodeoxycholic acid for the prevention of hepatic veno-occlusive disease in hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2007;13:206-17.
130. Bearman SI, Shen DD, Hinds MS, Hill HA, McDonald GB. A phase-I phase-II study of prostaglandin E1 for the prevention of hepatic venoocclusive disease after bone marrow transplantation. *Br J Haematol*. 1993;84:724-30.

131. Clift RA, Bianco JA, Appelbaum FR, Buckner CD, Singer JW, Bakke L, et al. A randomized controlled trial of pentoxifylline for the prevention of regimen-related toxicities in patients undergoing allogeneic marrow transplantation. *Blood*. 1993;82:2025-30.
132. Brouquet A, Benoist S, Julie C, Penna C, Beauchet A, Rougier P et al. Risk factors for chemotherapy-associated liver injuries: A multivariate analysis of a group of 146 patients with colorectal metastases. *Surgery*. 2009;145:362-71.
133. Simmonds, PC. Palliative chemotherapy for advanced colorectal cancer: Systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2000;321:531-5.
134. Leichman CG, Lenz HJ, Leichman L, Danenberg K, Baranda J, Groshen S et al. Quantitation of intratumoral thymidylate synthase expression predicts for disseminated colorectal cancer response and resistance to protracted-infusion fluorouracil and weekly leucovorin. *J Clin Oncol*. 1997;15:3223-9.
135. Aschele C, Debernardis D, Casazza S, Antonelli G, Tunesi G, Baldo C, et al. Immunohistochemical quantitation of thymidylate synthase expression in colorectal cancer metastases predicts for clinical outcome to fluorouracil-based chemotherapy. *J Clin Oncol*. 1999;17:1760-70.
136. Gorlick R, Metzger R, Danenberg KD, Salonga D, Miles JS, Longo GS, et al. Higher levels of thymidylate synthase gene expression are observed in pulmonary as compared with hepatic metastases of colorectal adenocarcinoma. *J Clin Oncol*. 1998;16:1465-9.
137. Cascinu S, Aschele C, Barni S, Debernardis D, Baldo C, Tunesi G et al. Thymidylate synthase protein expression in advanced colon cancer: correlation with the site of metastasis and the clinical response to leucovorin-modulated bolus 5-fluorouracil. *Clin Cancer Res*. 1999;5:1996-9.
138. Villafranca E, Okruzhnov Y, Domínguez MA, García-Foncillas J, Azinovic I, Martínez E, et al. Polymorphisms of the repeated sequences in the enhancer region of the thymidylate synthase gene promoter may predict downstaging after preoperative chemoradiation in rectal cancer. *J Clin Oncol*. 2001;19:1779-86.
139. Kawakami K, Omura K, Kanehira E, Watanabe Y. Polymorphic tandem repeats in the thymidylate synthase gene is associated with its protein expression in human gastrointestinal cancers. *Anticancer Res*. 1999;19:3249-52.

140. Etienne MC, Lagrange JL, Dassonville O, Fleming R, Thyss A, Renee N. Population study of dihydropyrimidine dehydrogenase in cancer patients. *J Clin Oncol.* 1994;12:2248-53.
141. González FJ, Fernández-Salguero P. Diagnostic analysis, clinical importance and molecular basis of dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency. *Trends Pharmacol Sci.* 1995;16:325-7.
142. Thirion P, Michiels S, Pignon JP, Buyse M, Braud AC, Carlson RW et al. Modulation of fluorouracil by leucovorin in patients with advanced colorectal cancer: an updated meta-analysis. *J Clin Oncol.* 2004;22:3766-75.
143. Poon MA, O'Connell MJ, Moertel CG, Wieand HS, Cullinan SA, Everson LK et al. Biochemical modulation of fluorouracil: evidence of significant improvement of survival and quality of life in patients with advanced colorectal carcinoma. *J Clin Oncol.* 1986;7:1407-18.
144. Jäger E, Heike M, Bernhard H, Klein O, Bernhard G, Lautz D, et al. Weekly high-dose leucovorin versus low-dose leucovorin combined with fluorouracil in advanced colorectal cancer: results of a randomized multicenter trial. Study Group for Palliative Treatment of Metastatic Colorectal Cancer Study Protocol 1. *J Clin Oncol.* 1996;14:2274-9.
145. Schüller J, Cassidy J, Dumont E, Roos B, Durston S, Banken L et al. Preferential activation of capecitabine in tumor following oral administration to colorectal cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2000;45:291-7.
146. Hoff PM, Ansari R, Batist G, Cox J, Kocha W, Kuperminc M et al. Comparison of oral capecitabine versus intravenous fluorouracil plus leucovorin as first-line treatment in 605 patients with metastatic colorectal cancer: results of a randomized phase III study. *J Clin Oncol.* 2001;19:2282-92.
147. Hoff PM, Pazdur R, Lassere Y, Carter S, Samid D, Polito D et al. Phase II study of capecitabine in patients with fluorouracil-resistant metastatic colorectal carcinoma. *J Clin Oncol.* 2004;22:2078-83.
148. Douillard JY, Hoff PM, Skillings JR, Eisenberg P, Davidson N, Harper P et al. Multicenter phase III study of uracil/tegafur and oral leucovorin versus fluorouracil and leucovorin in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2002;20:3605-16.

149. Carlini LE, Meropol NJ, Bever J, Andria ML, Hill T, Gold P. UGT1A7 and UGT1A9 Polymorphisms Predict Response and Toxicity in Colorectal Cancer Patients Treated with Capecitabine/Irinotecan. *Clin Cancer Res.* 2005;11:1226-36.
150. Higa GM. Searching for the Holy Grail of oncology. *Am J Health Syst Pharm.* 2006;63:2260-2.
151. Cunningham D, Pyrhönen S, James RD, Punt CJ, Hickish TF, Heikkila R, et al. Randomised trial of irinotecan plus supportive care versus supportive care alone after fluorouracil failure for patients with metastatic colorectal cancer. *Lancet.* 1998;352:1413-8.
152. Saltz LB, Cox JV, Blanke C, Rosen LS, Fehrenbacher L, Moore MJ, et al. Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. Irinotecan Study Group. *N Engl J Med.* 2000;343:905-14.
153. Köhne CH, van Cutsem E, Wils J, Bokemeyer C, El-Serafi M, Lutz MP, et al. Phase III study of weekly high-dose infusional fluorouracil plus folinic acid with or without irinotecan in patients with metastatic colorectal cancer: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Group Study 40986. *J Clin Oncol.* 2005;23:4856-65.
154. Fuchs CS, Marshall J, Mitchell E, Wierzbicki R, Ganju V, Jeffery M et al. Randomized, controlled trial of irinotecan plus infusional, bolus, or oral fluoropyrimidines in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results from the BICC-C Study. *J Clin Oncol.* 2007;25:4779-86.
155. de Gramont A, Figer A, Seymour M, Homerin M, Hmissi A, Cassidy J, et al. Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2000;18:2938-47.
156. Goldberg RM, Sargent DJ, Morton RF, Fuchs CS, Ramanathan RK, Williamson SK et al. A randomized controlled trial of Fluorouracil plus leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin combinations in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2004;22:23-30.
157. Tournigand C, André T, Achille E, Lledo G, Flesh M, Mery-Mignard D et al. FOLFIRI Followed by FOLFOX6 or the Reverse Sequence in Advanced Colorectal Cancer: A Randomized GERCOR Study. *J Clin Oncol.* 2004;22:229-37.

158. Tournigand C, Cervantes A, Figer A, Lledo G, Flesch M, Buyse M, et al. OPTIMOX1: a randomized study of FOLFOX4 or FOLFOX7 with oxaliplatin in a stop-and-Go fashion in advanced colorectal cancer--a GERCOR study. *J Clin Oncol*. 2006;24:394-400.
159. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2004;350:2335-42.
160. Hochster HS, Hart LL, Ramanathan RK, Childs BH, Hainsworth JD, Cohn AL, et al. Safety and efficacy of oxaliplatin and fluoropyrimidine regimens with or without bevacizumab as first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results of the TREE Study. *J Clin Oncol*. 2008;26:3523-9.
161. Scappaticci FA, Skillings JR, Holden SN, Gerber HP, Miller K, Kabbinavar F, et al. Arterial thromboembolic events in patients with metastatic carcinoma treated with chemotherapy and bevacizumab. *J Natl Cancer Inst*. 2007;99:1232-9.
162. 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. *J Surg Oncol*. 2005;91:173-80.
163. Ince WL, Jubb AM, Holden SN, Holmgren EB, Tobin P, Sridhar M, et al. Association of k-ras, b-raf, and p53 status with the treatment effect of bevacizumab. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97:981-9.
164. Hurwitz HI, Yi J, Ince W, Novotny WF, Rosen O. The clinical benefit of bevacizumab in metastatic colorectal cancer is independent of K-ras mutation status: analysis of a phase III study of bevacizumab with chemotherapy in previously untreated metastatic colorectal cancer. *Oncologist*. 2009;14:22-8.
165. De Roock W, Piessevaux H, De Schutter J, Janssens M, De Hertogh G, Personeni N, et al. KRAS wild-type state predicts survival and is associated to early radiological response in metastatic colorectal cancer treated with cetuximab. *Ann Oncol*. 2008;19:508-15.
166. Tol J, Koopman M, Cats A, Rodenburg CJ, Creemers GJ, Schrama JG, Erdkamp FL et al. Chemotherapy, bevacizumab, and cetuximab in metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2009;360:563-72.
167. Van Cutsem E, Kohne CH, Hitre E, Zaluski J, Chang Chien CR, Makhson A et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2009;360:1408-17.

168. Lenz HJ, Van Cutsem E, Khambata-Ford S, Mayer RJ, Gold P, Stella P, et al. Multicenter phase II and translational study of cetuximab in metastatic colorectal carcinoma refractory to irinotecan, oxaliplatin, and fluoropyrimidines. *J Clin Oncol.* 2006;24:4914-21.
169. Cunningham D, Humblet Y, Siena S, Khayat D, Bleiberg H, Santoro A, et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2004;351:337-45.
170. Van Cutsem E, Peeters M, Siena S, Humblet Y, Hendlisz A, Neyns B, et al. Open-label phase III trial of panitumumab plus best supportive care compared with best supportive care alone in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2007;25:1658-64.
171. 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. *Ann Oncol.* 2009;20:985-92.
172. 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.* 2008;371:1007-16.
173. Gruenberger B, Scheithauer W, Punzengruber R, Zielinski C, Tamandl D, Gruenberger T. Importance of response to neoadjuvant chemotherapy in potentially curable colorectal cancer liver metastases. *BMC Cancer.* 2008;8:120-7.
174. Gruenberger B, Tamandl D, Schueller J, Scheithauer W, Zielinski C, Herbst F et al. Bevacizumab, capecitabine, and oxaliplatin as neoadjuvant therapy for patients with potentially curable metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2008;26:1830-35.
175. Zimmerman J, Ishak K. General Aspects of Drug-Induced Liver Disease. *Gastroenterol Clin North Am.* 1995;24:739-57.
176. Zorzi D, Laurent A, Pawlik TM, Lauwers GY, Vauthey JN, Abdalla EK. Chemotherapy-associated hepatotoxicity and surgery for colorectal liver metastases. *Br J Surg.* 2007;94:274-86.
177. Morris-Stiff G, Tan YM, Vauthey JN. Hepatic complications following preoperative chemotherapy with oxaliplatin or irinotecan for hepatic colorectal metastases. *Eur J Surg Oncol.* 2008;34:609-14.

178. Zeiss J, Merrick HW, Savolaine ER, Woldenberg LS, Kim K, Schlembach PJ. Fatty liver change as a result of hepatic artery infusion chemotherapy. *Am J Clin Oncol.* 1990;13:156-60.
179. Peppercorn PD, Reznik RH, Wilson P, Slevin ML, Gupta RK. Demonstration of hepatic steatosis by computerized tomography in patients receiving 5-fluorouracil-based therapy for advanced colorectal cancer. *Br J Cancer.* 1998;77:2008-11.
180. Parikh AA, Gentner B, Wu TT, Curley SA, Ellis LM, Vauthey JN. Perioperative complications in patients undergoing major liver resection with or without neoadjuvant chemotherapy. *J Gastrointest Surg.* 2003;7:1082-10.
181. Fernandez FG, Ritter J, Goodwin JW, Linehan DC, Hawkins WG. Effect of steatohepatitis associated with irinotecan or oxaliplatin pretreatment on resectability of hepatic colorectal metastases. *J Am Coll Surg.* 2005;200:845-53.
182. Vauthey JN, Pawlik TM, Ribero D, Wu TT, Zorzi D, Hoff PM et al. Chemotherapy regimen predicts steatohepatitis and an increase in 90-day mortality after surgery for hepatic colorectal metastases. *J Clin Oncol.* 2006;24:2065-72.
183. 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. *Ann Surg.* 2006;243:1-7.
184. Nakano H, Oussoultzoglou E, Rosso E, Casnedi S, Chenard-Neu MP, Dufour P et al. Sinusoidal injury increases morbidity after major hepatectomy in patients with colorectal liver metastases receiving preoperative chemotherapy. *Ann Surg.* 2008;247:118-24.
185. Aloia T, Sebagh 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. *J Clin Oncol.* 2006;24:4983-90.
186. Kandutsch S, Klinger M, Hacker S, Wrba F, Gruenberger B, Gruenberger T. Patterns of hepatotoxicity after chemotherapy for colorectal cancer liver metastases. *Eur J Surg Oncol.* 2008;34:1231-6.
187. Mehta NN, Ravikumar R, Coldham CA, Buckels JA, Hubscher SG, Bramhall SR, et al. Effect of preoperative chemotherapy on liver resection for colorectal liver metastases. *Eur J Surg Oncol.* 2008;34:782-6.
188. 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;110:2761-7.
189. Kooby DA, Fong Y, Suriawinata A, Gonen M, Allen PJ, Klimstra DS, et al. Impact of steatosis on perioperative outcome following hepatic resection. *J Gastrointest Surg*. 2003;7:1034-44.
 190. 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. *J Gastrointest Surg*. 2007;11:860-8.
 191. Chun YS, Laurent A, Maru D, Vauthey JN. Management of chemotherapy-associated hepatotoxicity in colorectal liver metastases. *Lancet Oncol*. 2009;10:278-86.
 192. Sahajpal A, Vollmer CM Jr, Dixon E, Chan EK, Wei A, Cattral MS et al. Chemotherapy for colorectal cancer prior to liver resection for colorectal cancer hepatic metastases does not adversely affect peri-operative outcomes. *J Surg Oncol*. 2007;95:22-7.
 193. Sørensen P, Edal AL, Madsen EL, Fenger C, Poulsen MR, Petersen OF. Reversible hepatic steatosis in patients treated with interferon alfa-2a and 5-fluorouracil. *Cancer*. 1995;75:2592-6.
 194. Torres DM, Harrison SA. Diagnosis and therapy of nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology*. 2008;134:1682-98.
 195. Hubert C, Fervaille C, Sempoux C, Horsmans Y, Humblet Y, Machiels J-P, et al. Prevalence and clinical relevance of pathological hepatic changes occurring after neoadjuvant chemotherapy for colorectal liver metastases. *Surgery*. 2010;147:185-94.
 196. Sorensen P, Edal AL, Madsen EL, Fenger C, Poulsen MR, Petersen OF. Reversible hepatic steatosis in patients treated with interferon alfa-2a and 5-fluorouracil. *Cancer*. 1995;75:2592-6.
 197. Cho CS, Curran S, Schwartz LH, Kooby DA, Klimstra DS, Shia J et al. Preoperative radiographic assessment of hepatic steatosis with histologic correlation. *J Am Coll Surg*. 2008;206:480-8.
 198. O'Rourke TR, Welsh FK, Tekkis PP, Lyle N, Mustajab A, John TG et al. Accuracy of liver-specific magnetic resonance imaging as a predictor of chemotherapy-associated hepatic cellular injury prior to liver resection. *Eur J Surg Oncol*. 2009;35:1085-91.

199. McCormack PL, Keam SJ. Bevacizumab: a review of its use in metastatic colorectal cancer. *Drugs*. 2008;68:487-506.
200. 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. *J Clin Oncol*. 2007;25:1539-44.
201. Emmanouilides C, Sfakiotaki G, Androulakis N, Kalbakis K, Christophylakis C, Kalykaki A, et al. Front-line bevacizumab in combination with oxaliplatin, leucovorin and 5-fluorouracil (FOLFOX) in patients with metastatic colorectal cancer: a multicenter phase II study. *BMC Cancer*. 2007;7:91.
202. Saltz LB, Clarke S, Díaz-Rubio E, Scheithauer W, Figer A, Wong R, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J Clin Oncol*. 2008;26:2013-9.
203. Reddy SK, Morse MA, Hurwitz HI, Bendell JC, Gan TJ, Hill SE, et al. Addition of bevacizumab to irinotecan- and oxaliplatin-based preoperative chemotherapy regimens does not increase morbidity after resection of colorectal liver metastases. *J Am Coll Surg*. 2008;206:96-106.
204. Aussilhou B, Dokmak S, Faivre S, Paradis V, Vilgrain V, Belghiti J. Preoperative liver hypertrophy induced by portal flow occlusion before major hepatic resection for colorectal metastases can be impaired by bevacizumab. *Ann Surg Oncol*. 2009;16:1553-9.
205. Klinger M, Eipeldauer S, Hacker S, Herberger B, Tamandl D, Dorfmeister M et al. Bevacizumab protects against sinusoidal obstruction syndrome and does not increase response rate in neoadjuvant XELOX/FOLFOX therapy of colorectal cancer liver metastases. *Eur J Surg Oncol*. 2009;35:515-20.
206. Behrns KE, Tsiotos GG, DeSouza NF, Krishna MK, Ludwig J, Nagorney DM. Hepatic steatosis as a potential risk factor for major hepatic resection. *J Gastrointest Surg*. 1998;2:292-8.
207. McCormack L, Petrowsky H, Jochum W, Furrer K, Clavien PA. Hepatic steatosis is a risk factor for postoperative complications after major hepatectomy: a matched case-control study. *Ann Surg*. 2007;245:923-30.

208. 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. *J Am Coll Surg.* 2000;191:38-46.
209. Gomez D, Malik HZ, Bonney GK, Wong V, Toogood GJ, Lodge JP. Steatosis predicts postoperative morbidity following hepatic resection for colorectal metastasis. *Br J Surg.* 2007;94:1395-402.
210. Masi G, Loupakis F, Pollina L, Vasile E, Cupini S, Ricci S, et al. Long-term outcome of initially unresectable metastatic colorectal cancer patients treated with 5-fluorouracil/leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) followed by radical surgery of metastases. *Ann Surg.* 2009;249:420-5.
211. Welsh FK, Tilney HS, Tekkis PP, John TG, Rees M. Safe liver resection following chemotherapy for colorectal metastases is a matter of timing. *Br J Cancer.* 2007;96:1037-42.
212. Julie C, Lutz MP, Aust D, Kandutsch S, Collette L, Praet M, et al. Pathological analysis of hepatic injury after oxaliplatin-based neoadjuvant chemotherapy of colorectal cancer liver metastases: results of the EORTC Intergroup phase III study 40983. *ASCO 2007 Gastrointestinal Cancers Symposium.*
213. White RR, Schwartz LH, Munoz JA, Raggio G, Jarnagin WR, Fong Y. Assessing the optimal duration of chemotherapy in patients with colorectal liver metastases. *J Surg Oncol.* 2008;97:601-4.
214. Hebbbar M, Pruvot FR, Romano O, Triboulet JP, de Gramont A. Integration of neoadjuvant and adjuvant chemotherapy in patients with resectable liver metastases from colorectal cancer. *Cancer Treat Rev.* 2009;35:668-75.
215. Benoist S, Brouquet A, Penna C, Julié C, El Hajjam M, Chagnon S, et al. Complete response of colorectal liver metastases after chemotherapy: does it mean cure? *J Clin Oncol.* 2006;24:3939-45.
216. Tisman G, MacDonald D, Shindell N, Reece E, Patel P, Honda N et al. Oxaliplatin toxicity masquerading as recurrent colon cancer. *J Clin Oncol.* 2004;22:3202-4.

IX. ANEXOS

ANEXO I: PROTOCOLOS DE QUIMIOTERAPIA SISTÉMICA

FOLFOX

Nombre:

Nº Hª:

Peso:

Talla:

TRATAMIENTO

-OXALIPLATINO (85 mg/m²) en infusión de 2-3 horas.

Día 1

-LEUCOVORIN (200 mg/m²) en infusión de 2 horas.

Día 1 y 2

-5-FLUORACILO (400 mg/m²) en bolos.

Día 1 y 2

-5-FLUORACILO (600 mg/m²) en i.c de 22 horas.

Día 1 y 2

TRATAMIENTO ANTIEMÉTICO

Día 1: Ondasetrón 8 mg i.v. previo y posterior.

Dexclorfeniramina maleato 1 ampolla i.v. previo.

FOLFOX4

Nombre:

Nº Hª:

Peso:

Talla:

TRATAMIENTO

-OXALIPLATINO (85 mg/m²) en infusión de 2 horas.

Día 1

- LEUCOVORÍN (200mg/m²) en infusión de 2 horas.

Día 1 y 2

-5-FLUORACILO (400 mg/m²) en bolos de 2-4 minutos.

Día 1 y 2

-5-FLUORACILO (600 mg/m²) en i.c de 22 horas.

Día 1 y 2

Cada 14 días durante un total de 12 ciclos.

TRATAMIENTO ANTIEMÉTICO

Día 1: Ondasetrón 8 mg i.v. previo y posterior.

Dexclorfeniramina maleato 1 amp. i.v. previo.

FOLFOX 6

Nombre:

Nº Hª:

Peso:

Talla:

-TRATAMIENTO

-OXALIPLATINO (85 mg/m²) i.v. 240' día 1º.

-LEUCOVORIN (400 mg/m²) i.v. en 120' día 1º.

-5 FU (400 mg/m²) i.v. en bolo día 1º.

-5 FU (2400 mg/m²) i.v. en i.c. 46 horas

Repetir ciclo cada 14 días x 8-12 ciclos

TRATAMIENTO ANTIEMÉTICO

Día 1: Ondasetrón 8 mg i.v. previo y posterior.

Dexclorfeniramina maleato 1 amp. i.v. previo.

FOLFIRI

Nombre:

Nº Hª:

Peso:

Talla:

TRATAMIENTO

-CPT11 (180 mg/m²)

Día 1

-LEUCOVORIN (200 mg/m²) en infusión de 2 horas.

Día 1 y 2

-5-FLUORACILO (400 mg/m²) en bolos.

Día 1 y 2

-5-FLUORACILO (600 mg/m²) en i.c. de 22 horas.

Día 1 y 2

TRATAMIENTO ANTIEMÉTICO

Día 1: Ondasetrón 8 mg i.v. previo y posterior.

Dexclorfeniramina maleato 1 amp. i.v. previo.

CAPECITABINA (XELODA®)

Nombre:

Nº Hª:

Peso:

Talla:

TRATAMIENTO

- CAPECITABINA (1000 mg / m²) v.o. cada 12 horas , ½ hora antes de comidas.

Día 1-14 cada 21 días

TRATAMIENTO ANTIEMÉTICO

Día 1: Ondasetrón 8 mg i.v. previo y posterior.

Dexclorfeniramina maleato 1 amp. i.v. previo.

XELOX

Nombre:

Nº Hª:

Peso:

Talla:

TRATAMIENTO

- CAPECITABINA (1000 mg / m²) v.o. cada 12 horas , ½ hora antes de comidas.

Día 1-14 cada 21 días

- OXALIPLATINO (130mg/m²) i.v. 4 horas.

Día 1

TRATAMIENTO ANTIEMÉTICO

Día 1: Ondasetrón 8 mg i.v. previo y posterior.

Dexclorfeniramina maleato 1 amp. i.v. previo.

XELIRI

Nombre:

Nº Hª:

Peso:

Talla:

TRATAMIENTO

- CAPECITABINA (1000 mg / m²) v.o. cada 12 horas , ½ hora antes de comidas.

Día 1-14 cada 21 días

- CPT-11 (240mg/m²)

Día 1

TRATAMIENTO ANTIEMÉTICO

Día 1: Ondasetrón 8 mg i.v. previo y posterior.

Dexclorfeniramina maleato 1 amp. i.v. previo.

BEVACIZUMAB (AVASTIN®) + QMT

Nombre:

Nº Hª:

Peso:

Talla:

TRATAMIENTO

- Cualquier esquema de QMT para 1ª línea basado en fluoropiridinas.
 - Dosis fijas AVASTÍN de acuerdo con la QMT programada (1ª dosis Avastín después de la QMT. Siguiendo dosis antes o después);
 - 5 mg/Kg cada 2 semanas
 - 7.5 mg/Kg cada 3 semanas
- (infusión i.v. en 100 ml de S.S al 0.9 %. 1ª infusión en 90 min. Si es bien tolerada, 2ª infusión podrá pasarse en 60 min. Si infusión en 60 min se tolera bien siguientes infusiones podrán ser 30 min).

Hasta progresión de la enfermedad.

Se podrá cambiar el esquema de QMT (por toxicidad o falta de respuesta) y seguir con Avastín, pero nunca en monoterapia.

La dosis de Bevacizumab no se reducirá ni se realizará escalada de dosis. En caso de toxicidad se suspenderá temporal o permanentemente el tratamiento.

Premedicación y pauta antiemética a seguir de acuerdo con régimen de QMT seguido.

FOLFIRI + CETUXIMAB (ERBITUX®)

Nombre:

Nº Hª:

Peso:

Talla:

TRATAMIENTO

-CPT11 (180 mg/m²) en 500 cc de SF 0,9% en infusión de 90 minutos.

Día 1

-LEUCOVORIN (200 mg/m²) en infusión de 2 horas.

Día 1 y 2

-5-FLUORACILO (400 mg/m²) en bolos.

Día 1 y 2

-5-FLUORACILO (2400 mg/m²) en i.c. de 46 horas.

Día 1 y 2

- CETUXIMAB

(400 mg/m² i.v.) 1º día

(250 mg/m² i.v.) días sucesivos

TRATAMIENTO ANTIEMÉTICO

-DEXAMETASONA 12 mg. i.v. previo a CPT 11.

-ONDASETRÓN 8 mg. i.v. previo a CPT 11.

FOLFOX + CETUXIMAB (ERBITUX[®])

Nombre:

Nº Hª:

Peso:

Talla:

TRATAMIENTO

- OXALIPLATINO (85mg/m²) i.v. en infusión de 4 horas.

Día 1

- LEUCOVORÍN (400mg/m²) i.v. en 120 minutos.

Día1

- 5 FU (400mg/m²) i.v. en bolo.

Día 1.

- CETUXIMAB

(400 mg/m² i.v.) 1º día

a pasar en 2 h. semanal

(250 mg/m² i.v.) días sucesivos

a pasar en 1 h semanal

TRATAMIENTO ANTIEMÉTICO

-DEXAMETASONA 12 mg. i.v. previo a CPT 11.

-ONDASETRÓN 8 mg. i.v. previo a CPT 11.

ANEXO II: CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA RESECCIÓN HEPÁTICA POR CIRUGÍA ABIERTA

DATOS DE IDENTIFICACIÓN

Nombre y apellidos del paciente:, nº historia:

Nombre y apellidos del representante si procede):

SOLICITUD DE INFORMACIÓN

Deseo ser informado sobre mi enfermedad y la intervención que se me va a realizar:

Sí No

Deseo que la información de mi enfermedad e intervención le sea proporcionada a:

.....

DESCRIPCIÓN DEL PROCEDIMIENTO

El cirujano/a me ha explicado que, mediante una incisión en el abdomen se me va a extirpar una parte del hígado enfermo. Según la localización de la enfermedad, habrá quizás que extirpar la vesícula biliar, el conducto biliar o ampliar la resección a órganos vecinos afectados. Si se extirpa el conducto biliar principal será necesario reconstruirlo mediante sutura con un segmento de intestino.

Cabe la posibilidad de que durante la cirugía haya que realizar modificaciones del procedimiento por los hallazgos intraoperatorios, para proporcionarme el tratamiento más adecuado.

El procedimiento requiere anestesia de cuyos riesgos será informado por el anestesiólogo, y es posible que durante o después de la intervención sea necesaria la utilización de sangre y/o hemoderivados.

Se podrá utilizar parte de los tejidos obtenidos con carácter científico, en ningún caso comercial, salvo que yo manifieste lo contrario.

La realización de mi procedimiento puede ser filmado con fines científicos o didácticos, salvo que yo manifieste lo contrario.

BENEFICIOS DEL PROCEDIMIENTO

El cirujano/a me ha informado que, mediante este procedimiento, se pretende extirpar la parte del hígado enfermo, evitando las complicaciones derivadas del mismo (sangrado, infección biliar o hepática...) que precisarían intervención urgente

.....

ALTERNATIVAS AL PROCEDIMIENTO

En algunos casos se pueden intentar otros tratamientos (quimioterapia, radiofrecuencia,), pero en su caso pensamos que la mejor alternativa es la cirugía.

RIESGOS GENERALES Y ESPECÍFICOS DEL PROCEDIMIENTO

Comprendo que, a pesar de la adecuada elección de la técnica y de su correcta realización, pueden presentarse efectos indeseables, tanto los comunes derivados de toda intervención y que pueden afectar a todos los órganos y sistemas como otros específicos del procedimiento, que pueden ser:

Riesgos poco graves y frecuentes: Infección o sangrado de la herida quirúrgica, flebitis, trastornos temporales de las digestiones. Derrame pleural. Dolor prolongado en la zona de la operación.

Riesgos poco frecuentes y graves: Dehiscencia de la laparotomía (apertura de la herida). Fístula biliar. Sangrado o infección intraabdominal. Obstrucción intestinal. Inflamación del páncreas (pancreatitis). Colangitis (infección de los conductos biliares). Ictericia. Insuficiencia hepática.

En la mayoría de los casos estas complicaciones se resuelven con tratamiento médico (medicamentos, sueros, etc.), y a veces se precisa la realización de otras pruebas (CPRE y/o drenaje), pero pueden llegar a requerir una reintervención, generalmente de urgencia, y excepcionalmente puede producirse la muerte.

RIESGOS PERSONALIZADOS Y OTRAS CIRCUNSTANCIAS:

.....

En su caso, conforme a la Ley 14/2007, de 3 de Julio, de Investigación Biomédica, le solicitamos permiso para que una pequeña parte de la pieza quirúrgica que se le va a extirpar sea utilizada con fines de investigación en el proyecto titulado: "INFLUENCIA DE LA QUIMIOTERAPIA PREOPERATORIA EN LA APARICIÓN DE ESTEATOHEPATITIS GRASA NO ALCOHÓLICA Y EN LA EVOLUCIÓN DE PACIENTES SOMETIDOS A HEPATECTOMÍA POR METÁSTASIS HEPÁTICAS DE CARCINOMA COLORECTAL". Dicho estudio se llevará a cabo en este hospital y tiene como investigador principal al Dr. Gómez, miembro del servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo.

La utilidad práctica de este proyecto sería valorar el grado de lesión hepática que produce en el hígado la quimioterapia y que pudiera predecir cuál va a ser su evolución desde un primer momento, ayudándonos a su tratamiento.

Si acepta participar en el estudio, se le tomará una muestra del hígado de 1 cm, de la pieza resecada, para estudiar el efecto de los fármacos que ha recibido antes de operarse. Usted no tendrá que cambiar ningún aspecto de su tratamiento, solamente requerimos su consentimiento para estudiar en el tejido hepático los cambios producidos por el tratamiento que ha recibido.

BENEFICIOS ESPERADOS

La donación tiene por disposición legal carácter altruista, por lo que usted no obtendrá ni ahora ni en el futuro ningún beneficio económico por la misma. No está previsto

compensarle por los productos desarrollados a partir de esta investigación. Sin embargo, los conocimientos obtenidos gracias a los estudios llevados a cabo a partir de su muestra y de muchas otras pueden ayudar al avance médico y, por ello, a otras personas.

POSIBLES INCONVENIENTES

El consentimiento que ahora presta no supone para usted ningún riesgo o molestia adicional ya que únicamente va a autorizar la investigación con una muestra sobrante de tejido hepático, que de otra forma se desecharía, y su incorporación al depósito de muestras del departamento de Anatomía Patológica de este hospital. Para la obtención de este material, no se llevará a cabo ninguna prueba o intervención distinta de aquella en la que se obtiene la muestra de tejido descrita anteriormente para la realización de la resección hepática por cirugía abierta.

Su participación en el estudio es totalmente libre y voluntaria. Usted puede no aceptar participar en el mismo. Ninguna de estas circunstancias va a influir sobre los cuidados médicos que Usted reciba en el futuro. PUDIENDO REVOCAR EL PRESENTE CONSENTIMIENTO dirigiéndose al cirujano responsable de su intervención, procediéndose a destruir de forma inmediata la muestra donada por usted.

GARANTÍA DE CONFIDENCIALIDAD

Los datos personales que se recojan sobre Usted, serán confidenciales y procesados de acuerdo con la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal y la legislación sanitaria y relativa a la investigación biomédica vigente, tratándose los mismos únicamente de acuerdo con los objetivos en el presente comunicado descritos, por lo que cualquier relación entre la muestra y su identidad personal tienen carácter estrictamente confidencial. Asimismo, se informa que los resultados obtenidos de los diferentes estudios llevados a cabo con las muestras, pueden ser publicados en revistas científicas, sin embargo, nunca será facilitada su identidad o datos que le identifiquen o puedan llegar a identificarle.

En el momento que usted consienta el uso de excedente de muestra para los fines de investigación aplicada descritos, dicho excedente será sometido a un proceso de disociación. Es decir, sólo será identificado por un número y/o un código constando todos sus datos debidamente codificados, **teniendo acceso a su identidad únicamente personal autorizado del proyecto de investigación descrito**, pero siempre manteniendo la debida confidencialidad conforme a la legislación vigente.

Las muestras coleccionadas tras el Proyecto de Investigación se mantendrán en el Hospital de forma anónima, es decir, rompiendo toda trazabilidad entre la muestra y su identidad.

Sin embargo, estas investigaciones pueden proporcionar datos que pueden ser tanto clínica como genéticamente relevantes para Ud. e interesar a su salud o a la de su familia, le corresponde a Ud. decidir si quiere recibir o no dicha información, tanto en relación con su

persona como con su familia, para lo que deberá cumplimentar el apartado que se recoge más adelante en relación a dicho extremo.

CONSECUENCIAS DE LA CIRUGÍA

Se le va a extirpar una parte del hígado, pero si el resto del hígado está sano se produce una regeneración del mismo.....

¿DESEA REALIZAR ALGUNA MANIFESTACIÓN EN RELACIÓN CON LA INTERVENCIÓN?:

.....

Declaraciones y firmas:

D./D^a: con DNI:

- DECLARO: Que he sido informado con antelación y de forma satisfactoria por el médico, del procedimiento **(RESECCIÓN HEPÁTICA POR CIRUGÍA ABIERTA)** que se me va a realizar así como de sus riesgos y complicaciones.
- Que conozco y asumo los riesgos y/o secuelas que pudieran producirse por el acto quirúrgico propiamente dicho, por la localización de la lesión o por complicaciones de la intervención, pese a que los médicos pongan todos los medios a su alcance.
- Que he leído y comprendido este escrito. Estoy satisfecho con la información recibida, he formulado todas las preguntas que he creído conveniente y me han aclarado todas las dudas planteadas.
- Que se me ha informado de la posibilidad de utilizar el procedimiento en un proyecto docente o de investigación sin que comporte riesgo adicional sobre mi salud.
- También comprendo que, en cualquier momento y sin necesidad de dar ninguna explicación, puedo revocar el consentimiento que ahora presto, con sólo comunicarlo al equipo médico.

Firma del médico que informa

Firma del paciente

Dr/a: D./D^a:

Colegiado nº

Fecha:

- Autorizo la donación de excedente de muestra con fines de investigación.
- Autorizo la comunicación de la información relevante derivada de la investigación.
- Autorizo a ser contactado posteriormente en el caso de que sea necesaria más información.

D./D^a:....., con DNI:

en calidad de a causa de
doy mi consentimiento a que se le realice el procedimiento propuesto.

Firma del representante

Fecha:

Revocación del consentimiento:

D./D^a:, con DNI:

REVOCO el consentimiento anteriormente dado para la realización de este procedimiento por voluntad propia, y asumo las consecuencias derivadas de ello en la evolución de la enfermedad que padezco / que padece el paciente.

Firma del paciente

Firma del representante

Fecha

ANEXO III: HOJAS DE RECOGIDA DE LA BASE DE DATOS

GENERAL

- **CÓDIGO IDENTIFICACIÓN:**
- **FECHA CIRUGÍA HEPÁTICA:**
- **Nº BIOPSIA:**
- **SEXO** (V:Varón/M:Mujer):
- **EDAD** (Momento de la cirugía):
- **ALTURA** (m) (Momento de la cirugía):
- **PESO** (kg) (Momento de la cirugía):
- **IMC** (kg/m²):
- **HTA:** (SI/NO/ND)
- **DM:** (SI/NO/ND)
- **DISLIPEMIA** (Colesterol total >200 y/o TG >150): (SI/NO/ND)
- **CIRROSIS CONOCIDA:** (SI/NO/ND)
- **VHB:** (SI/NO/ND)
- **VHC:** (SI/NO/ND)
- **TUMOR PRIMARIO** (C: colon-R: recto-G: gástrico-O: otro):

ESTUDIO PREOPERATORIO

- **METÁSTASIS HEPÁTICAS** (nº):
- **LOCALIZACIÓN** (U: unilateral/B: bilateral):
- **SINCRÓNICA (S)/METACRÓNICA (M):**
- **TAMAÑO DE LA MAYOR** (cm):
- **CEA AL DIAGNÓSTICO:**
- **TIEMPO ENTRE CIRUGÍA TUMOR PRIMARIO Y HEPÁTICA** (Meses):
- **QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE TUMOR PRIMARIO: (SI/NO)**
 - **Tipo:** (5-FU / Capecitabina (Xeloda®)/ Irinotecán/ FOLFOX/ FOLFIRI/ / FOLFOX + Bevacizumab (Avastín®)/ / FOLFOX + Cetuximab (Erbix®)/ Panitumumab (Vectibix®, ABX-EGF)/Otro):
 - **Tiempo** (meses):
 - **Nº ciclos:**
- **TOXICIDAD (SI/NO): :**
 - **Tipo:** (G: Gastrointestinal, D: Dermatológica, H: Hematológica, T: HTA, N: Neuropatía, O: Otra):
- **QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE TUMOR PRIMARIO: (SI/NO)**
 - **Tipo:** (5-FU / Capecitabina (Xeloda®)/ Irinotecán/ FOLFOX/ FOLFIRI/ / FOLFOX + Bevacizumab (Avastín®)/ / FOLFOX + Cetuximab (Erbix®)/ Panitumumab (Vectibix®, ABX-EGF)/Otro):
 - **Tiempo** (meses):
 - **Nº ciclos:**
- **TOXICIDAD (SI/NO): :**
 - **Tipo:** (G: Gastrointestinal, D: Dermatológica, H: Hematológica, T: HTA, N: Neuropatía, O: Otra):
- **QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE HÍGADO: (SI/NO)**
 - **Tipo:** (5-FU / Capecitabina (Xeloda®)/ Irinotecán/ FOLFOX/ FOLFIRI/ / FOLFOX + Bevacizumab (Avastín®)/ / FOLFOX + Cetuximab (Erbix®)/ Panitumumab (Vectibix®, ABX-EGF)/Otro):
 - **Tiempo** (meses):
 - **Nº ciclos:**
- **TOXICIDAD (SI/NO): :**
 - **Tipo:** (G: Gastrointestinal, D: Dermatológica, H: Hematológica, T: HTA, N: Neuropatía, O: Otra):

INTERVENCIÓN QUIRÚRGICA

- **TIEMPO OPERATORIO** (min):
- **TRANSFUSIÓN** (SI/NO/ND):
 - UNIDADES TRANSFUNDIDAS:
- **TIPO DE HEPATECTOMÍA** (I-II-III-IV-V-VI-VII-VIII)
- **TIPO DE RESECCIÓN** (A: anatómica/ NA: no anatómica/ AN: anatómica-no anatómica/ ND)
- **CLAMPAJE VASCULAR** (SI/NO/ND):
 - DURACIÓN CLAMPAJE (min):
- **RADIOFRECUENCIA** (SI/NO):
- **Nº METÁSTASIS RESECADAS** (según informe AP):
- **TAMAÑO MÁXIMO DE LA MAYOR** (cm, según informe AP):

POSTOPERATORIO

	1º día	3º día	5º día	7º día
T Protrombina				
Bilirrubina				
GOT				
GPT				
FA				
GGT				

- **COMPLICACIONES HEPÁTICAS:** (N: Ninguna / F: Fístula biliar / H: Hemorragia / A:Absceso / C:Colección no infectada / I:Insuficiencia hepática):
- **COMPLICACIONES MÉDICAS:** (N:Ninguna / P:Pulmonar /C:Cardíaca / R:Renal / I:Infecciosa/ E:Éxito):
- **REINTERVENCIÓN** (SI/NO):
- **DRENAJE PERCUTÁNEO** (SI/NO):
- **ESTANCIA HOSPITALARIA** (DÍAS):

ANATOMÍA PATOLÓGICA

ITEM	DEFINICIÓN	PUNTUACIÓN	
Esteatosis	< 5 %	0	
	5-33 %	1	
	33-66 %	2	
	>66 %	3	
Inflamación lobular (Focos linfocitos)	No focos	0	
	<2 focos/200x	1	
	2-4 focos/200x	2	
	>4 focos/200x	3	
Balonamiento hepatocelular	No	0	
	Poco	1	
	Abundante	2	
Fibrosis	No fibrosis	0	
	Perisinusoidal o periportal	1	
	Perisinusoidal y periportal	2	
	Puentes fibrosos	3	
	Cirrosis	4	
Dilatación sinusoidal	Ausente	0	
	Ligera (centrolobular, 1/3 superficie)	1	
	Moderada centrolobular, 2/3 superficie)	2	
	Intensa (toda superficie lobular)	3	
Colestasis biliar	Ausente	0	
	Presente	1	
Proliferación conductos bilíares	Ausente	0	
	Presente	1	
Hiperplasia nodular regenerativa	Ausente	0	
	Presente	1	
Cambios vasculares	Ausentes	0	
	Presentes	1	
Inflamación portal	Ausente	0	
	Presente	1	

Puntuación NAS (Esteatosis + Inflamación lobular + Balonamiento):

ANEXO IV: APROBACIÓN COMITÉ ÉTICO HUP



COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Madrid, 07 de marzo de 2008

El Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario de la Princesa en el (acta 04/08) evaluó el proyecto de investigación:

TITULO: Influencia de la quimioterapia preoperatoria en la aparición de esteatohepatitis grasa no alcohólica y en la evolución de pacientes sometidos a hepatectomía por metástasis hepáticas de carcinoma colorrectal.

Nº de Registro: PI-250

Investigador principal: Joaquín Gómez Ramírez y Elena Martín Pérez (Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo)

Ponentes: F Abad

Decisión tomada: Aprobación (07-03-08)

Este Comité Ético de Investigación Clínica considera que tanto el proyecto como la hoja de información son **ética y metodológicamente aceptables**. Así mismo, considera que los investigadores son competentes para llevar a cabo este proyecto que está enmarcado dentro de las líneas de investigación prioritarias del Hospital Universitario de la Princesa.

Fdo: Dra. Dolores Ochoa Mazarro
Secretaria del C.E.I.C.

