



UNIVERSITAT DE  
BARCELONA

## Estudio prospectivo de intervención sobre la eficacia y seguridad de la hepatectomía derecha sin movilización y con maniobra de suspensión en pacientes con metástasis hepáticas de carcinoma colorrectal

Anna Muñoz Campaña

**ADVERTIMENT.** La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX ([www.tdx.cat](http://www.tdx.cat)) i a través del Dipòsit Digital de la UB ([diposit.ub.edu](http://diposit.ub.edu)) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX ni al Dipòsit Digital de la UB. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX o al Dipòsit Digital de la UB (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

**ADVERTENCIA.** La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR ([www.tdx.cat](http://www.tdx.cat)) y a través del Repositorio Digital de la UB ([diposit.ub.edu](http://diposit.ub.edu)) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR o al Repositorio Digital de la UB. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR o al Repositorio Digital de la UB (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

**WARNING.** On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX ([www.tdx.cat](http://www.tdx.cat)) service and by the UB Digital Repository ([diposit.ub.edu](http://diposit.ub.edu)) has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized nor its spreading and availability from a site foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository is not authorized (framing). Those rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.



**Estudio prospectivo de intervención sobre la eficacia y seguridad de la hepatectomía derecha sin movilización y con maniobra de suspensión en pacientes con metástasis hepáticas de carcinoma colorrectal.**

Tesis presentada por

ANNA MUÑOZ CAMPAÑA

Para obtener el título de doctora por la Universidad de Barcelona

Dirigida por:

Dra. LAURA LLADÓ GARRIGA

Dr. EMILIO RAMOS RUBIO

Programa de doctorado Medicina

Universidad de Barcelona

(2016)





Dedicada

A la Dra. Laura Lladó, directora d'aquesta tesi doctoral i una de les persones amb més força i energia que conec, sempre disposada a treballar, descobrir i publicar. Sempre amb ganes d'ensenyar a tot aquell que mostri interès. Un dels motors de l'Hospital de Bellvitge. És un plaer haver pogut treballar al teu costat, moltes gràcies per haver confiat en mi.

Al Dr. Emilio Ramos, director d'aquesta tesi doctoral. Un mestre entre els mestres, una persona digna d'admirar. Contagies les ganes de saber, de descobrir cada petita cosa. Una de les persones que sempre voldries tenir a prop.

Al tots els grans cirurgians que formen part de l'equip d'HBP de l'Hospital de Bellvitge, que en definitiva, han fet de mi qui sóc.

Als nous companys de l'Hospital d'Igualada, per permetre'm començar una nova etapa.

I als meus pares, per estar sempre al meu costat.



**Al Gon i a la Maya,**  
**per estimar-me tant i ajudar-me a ser cada dia millor persona.**



## AUTORIZACIÓN DEL DIRECTOR DE TESIS

DRA. LAURA LLADÓ GARRIGA, DEL SERVICIO DE CIRUGÍA GENERAL Y DEL APARATO DIGESTIVO DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE BELLVITGE, PROFESOR ASOCIADO DE CIRUGÍA DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE BARCELONA,

CERTIFICA que la memoria que lleva por título “Estudio prospectivo de intervención sobre la eficacia y seguridad de la hepatectomía derecha sin movilización y con maniobra de suspensión en pacientes con metástasis hepáticas de carcinoma colorrectal” presentada por Anna Muñoz Campaña, licenciada en Medicina y Cirugía, para optar al grado de Doctor en Medicina, ha sido realizada bajo mi dirección. Una vez finalizada, autorizo su presentación para ser juzgada por el tribunal correspondiente.

Así mismo, certifico que la publicación vinculada a este trabajo con título “*The anterior hanging-approach improves postoperative course after right hepatectomy in patients with colorrectal liver metastases. Results of a prospective study with propensity-score matching comparison*” publicada en el European Journal of Surgical Oncology, con un factor de impacto de 3.009, no ha sido usada ni se usará en tesis futuras.

Y para que quede constancia a los efectos oportunos, firmo la presente en Barcelona, abril 2016.

Dra. Lladó





## AUTORIZACIÓN DEL DIRECTOR DE TESIS

DR. EMILIO RAMOS RUBIO, DEL SERVICIO DE CIRUGÍA GENERAL Y DEL APARATO DIGESTIVO DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE BELLVITGE, PROFESOR TITULAR DE CIRUGÍA DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE BARCELONA,

CERTIFICA que la memoria que lleva por título “Estudio prospectivo de intervención sobre la eficacia y seguridad de la hepatectomía derecha sin movilización y con maniobra de suspensión en pacientes con metástasis hepáticas de carcinoma colorrectal” presentada por Anna Muñoz Campaña, licenciada en Medicina y Cirugía, para optar al grado de Doctor en Medicina, ha sido realizada bajo mi dirección. Una vez finalizada, autorizo su presentación para ser juzgada por el tribunal correspondiente.

Así mismo, certifico que la publicación vinculada a este trabajo con *título “The anterior hanging-approach improves postoperative course after right hepatectomy in patients with colorrectal liver metastases. Results of a prospective study with propensity-score matching comparison”* publicada en el European Journal of Surgical Oncology, con un factor de impacto de 3.009, no ha sido usada ni se usará en tesis futuras.

Y para que quede constancia a los efectos oportunos, firmo la presente en Barcelona, abril 2016.

Dr. Ramos



## RESUMEN ESTRUCTURADO

### Antecedentes:

La hepatectomía derecha (HD) vía anterior con maniobra de suspensión (AH) descrita inicialmente para la resección de hepatocarcinomas de gran tamaño, no ha sido comparada con la técnica convencional en pacientes con metástasis hepáticas de cáncer colorrectal. El objetivo de este estudio ha sido evaluar la aplicabilidad de esta técnica y sus resultados postoperatorios, comparándolos con la técnica convencional, en pacientes con metástasis hepáticas de carcinoma colorrectal (MHCCR).

### Material y métodos:

Estudio prospectivo observacional de intervención de los pacientes sometidos a una HD vía anterior con maniobra de suspensión por MHCCR entre el 2009 y el 2012 (Grupo AH). Descripción de la aplicabilidad y complicaciones específicas de la técnica. Para la evaluación de su influencia en la morbilidad y mortalidad postoperatoria, así como en la recidiva, se compara con un grupo control prospectivo que incluye los pacientes operados mediante técnica convencional en el periodo previo (Grupo Conv). Para reducir sesgos de selección y tratamiento se ha realizado un cálculo de los pacientes mediante el Propensity Score, obteniendo 33 pacientes en cada grupo. Se ha realizado un análisis multivariante mediante regresión logística para identificar variables predictivas de la evolución postoperatoria.

### Resultados:

Durante el periodo de estudio se intervinieron 275 pacientes por MHCCR, de los cuales 57 requirieron HD. Se inició la HD por vía anterior con maniobra de suspensión en 52 casos, siendo factible en 44 de ellos (85%). Una vez aplicado el Propensity Score no se obtuvieron diferencias en las características basales, características del tumor primario ni de las metástasis hepáticas entre grupos. Tampoco encontramos diferencias en el peso de la pieza, procedimientos quirúrgicos asociados, tiempo quirúrgico ni tiempo de isquemia. Ningún paciente del grupo AH presentó hemorragia mayor a 2l ni requirió más de 4 concentrados de hemáties respecto a 3 y 2 casos respectivamente en el grupo convencional, aunque no estadísticamente significativo. La morbilidad fue comparable (AH: 42% vs Conv: 51%  $p=0.46$ ). La ascitis postoperatoria fue significativamente inferior en el grupo AH (AH: 18% vs Conv: 54%;  $p=0.002$ ). La incidencia de insuficiencia hepática fue similar, sin embargo la mortalidad relacionada con insuficiencia hepática fue discretamente inferior en el grupo AH, sin resultados estadísticamente

significativos. La estancia hospitalaria fue 2 días inferior en el grupo AH (AH:  $10.9 \pm 5.7$  vs Conv:  $14.4 \pm 8.1$ ;  $p=0.05$ ). En el análisis multivariante solo la técnica quirúrgica resultó un factor protector para la aparición de ascitis. Tras un seguimiento mínimo de 2 años, la recidiva fue similar. La supervivencia actuarial (AH: 52% vs Conv: 68%,  $p=0.85$ ) y libre de enfermedad (AH: 34% vs Conv: 33%,  $p=0.98$ ) fue comparable entre ambos grupos.

#### Conclusiones:

La HD vía anterior con maniobra de suspensión es una técnica segura y aplicable en pacientes con MHCCR. Su uso puede mejorar la evolución postoperatoria, reduciendo el riesgo de ascitis, hemorragia mayor y mortalidad relacionada con insuficiencia hepática. La mejora en la evolución postoperatoria conlleva a una disminución en la estancia hospitalaria. No se ha demostrado influencia en la recidiva.



**Estudio prospectivo de intervención sobre la eficacia y seguridad de la hepatectomía derecha sin movilización y con maniobra de suspensión en pacientes con metástasis hepáticas de carcinoma colorrectal.**

Tesis presentada por

ANNA MUÑOZ CAMPAÑA

Para obtener el título de doctora por la Universidad de Barcelona

Dirigida por:

Dra. LAURA LLADÓ GARRIGA

Dr. EMILIO RAMOS RUBIO

Programa de doctorado Medicina

Universidad de Barcelona

(2016)



Health Universitat de  
Barcelona  
Campus





# ÍNDICE

<b>1. INTRODUCCIÓN</b> .....	16
<b>2. FUNDAMENTOS DE LA HIPÓTESIS</b> .....	20
<b>2.1 Principios de la cirugía hepática</b> .....	22
<b>2.2 Complicaciones de las hepatectomías</b> .....	24
2.2.1 Insuficiencia hepática .....	25
2.2.2 Fístula biliar.....	29
2.2.3 Hemorragia intra y postoperatoria.....	31
2.2.4 Complicaciones infecciosas .....	34
<b>2.3 Técnica quirúrgica y manejo perioperatorio</b> .....	36
2.3.1 Transección del parénquima hepático .....	36
2.3.2 Tipos de pinzamiento vascular .....	37
2.3.3 Embolización portal .....	39
<b>2.4 Técnica de la hepatectomía derecha sin movilización y con maniobra de suspensión</b> .....	41
<b>2.5 Metástasis hepáticas de carcinoma colorrectal</b> .....	43
<b>2.6 Quimioterapia en el manejo de los pacientes con MH de CCR</b> .....	51
2.6.1 Quimioterapia neoadyuvante.....	52
2.6.2 Quimioterapia adyuvante .....	56
<b>2.7 Otros tratamientos</b> .....	57
<b>3. HIPÓTESIS</b> .....	60
<b>4. OBJETIVOS</b> .....	64
<b>5. METODOLOGÍA</b> .....	68
<b>5.1 Diseño del estudio</b> .....	70
5.1.1 Criterios de inclusión y exclusión: .....	71
5.1.2 Descripción de la técnica quirúrgica .....	72



5.1.3 Parámetros evaluados .....	73
<b>5.2 Método estadístico .....</b>	<b>76</b>
<b>6. RESULTADOS.....</b>	<b>78</b>
<b>6.1 Descripción de la muestra y homogeneidad de los grupos .....</b>	<b>80</b>
<b>6.2 Características intraoperatorias de los pacientes.....</b>	<b>86</b>
<b>6.3 Evolución postoperatoria..... ¡Error! Marcador no definido.</b>	
6.3.1 Parámetros analíticos.....	89
6.3.2 Morbilidad postoperatoria .....	92
<b>6.4 Recidiva tumoral y supervivencia.....</b>	<b>97</b>
<b>7. DISCUSIÓN.....</b>	<b>100</b>
<b>7.1 Descripción de la muestra y criterios de homogeneidad de los grupos .....</b>	<b>102</b>
<b>7.2 Características intraoperatorias de los pacientes.....</b>	<b>106</b>
<b>7.3 Evolución postoperatoria.....</b>	<b>108</b>
<b>7.4 Recidiva /Supervivencia libre de enfermedad .....</b>	<b>115</b>
<b>8. CONCLUSIONES.....</b>	<b>118</b>
<b>9. ANEXOS .....</b>	<b>122</b>
9.1. Listado de tablas, figuras y abreviaciones.....	124
9.2 Informe del comité de ética de investigación clínica sobre proyectos de investigación .	128
9.3 Artículo generado.....	130
<b>10. BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>138</b>

# **1. INTRODUCCIÓN**



## 1. INTRODUCCIÓN

La cirugía hepática es una de las técnicas quirúrgicas que más ha evolucionado en las últimas décadas. Clásicamente se consideraba una cirugía de alto riesgo con una elevada morbimortalidad, pero gracias a un mayor conocimiento de la anatomía vascular del hígado, a la mejor selección de los pacientes, a los avances tecnológicos en el instrumental quirúrgico empleado para la resección del parénquima, al mejor cuidado peroperatorio del paciente (con avances en anestesia y reanimación post-quirúrgica), y a la especialización del equipo dedicado a la cirugía hepática (tanto médico como quirúrgico)[1], la mortalidad de la cirugía hepática ha disminuido en los últimos años, de un 20% (y hasta un 58% en pacientes cirróticos) en las resecciones mayores descritas por Foster y Berman [2], hasta valores inferiores al 5% en los centros de referencia actuales [1-3].

Desde la segunda mitad del siglo XX, la cirugía hepática ha evolucionado a grandes pasos. Desde su inicio, esta se basaba en el aspecto exterior y anatómico del hígado, sin tener en cuenta los planos vasculares que lo dividen. A mediados del siglo XX fue introducida la idea de cirugía funcional, inicialmente aportada por Cantile en 1898 [4] y posteriormente desarrollada y completada por Couinaud y Healey, que plantearon la cirugía hepática según la vascularización hepática y su drenaje biliar [5].

Uno de los aspectos que ha evolucionado durante años es la técnica quirúrgica. Esta ha ido cambiando para conseguir realizar una resección hepática reglada permitiendo una recuperación rápida y óptima del hígado remanente y disminuyendo el número de complicaciones en el postoperatorio.

Dentro de las resecciones hepáticas mayores, encontramos la hepatectomía derecha, técnica a estudio en este trabajo. Para su realización según la técnica convencional (estándar), se requiere previa a la transección del parénquima hepático, la movilización del hígado derecho. Recientemente [69] se ha descrito una alternativa que se propuso inicialmente para la resección de tumores de gran tamaño, que evita la movilización hepática y que intenta mejorar la función hepática del hígado remanente. Esta técnica se denomina hepatectomía derecha con abordaje anterior o “in place”. Posteriormente se

describió la maniobra de suspensión que permite realizar la hepatectomía derecha sin movilización con mayor seguridad[6], y es la base de nuestro estudio.

La suma de todos estos factores ha contribuido, conjuntamente con la aplicación de un tratamiento multidisciplinar, a aumentar el número de resecciones hepáticas en patologías diversas, entre las que encontramos patología benigna y maligna, así como tumores primarios o secundarios del hígado.

Por lo que respecta a las metástasis hepáticas de carcinoma colorrectal, el número de pacientes que actualmente se consideran candidatos a una cirugía resectiva ha aumentado gracias a los avances en el diagnóstico, en la técnica quirúrgica y en el tratamiento quimioterápico administrado. El hecho de que haya aumentado el número de pacientes operables, significa que nos encontramos con pacientes de mayor complejidad, ya sea por sus comorbilidades o por una mayor enfermedad oncológica. Por este motivo es importante realizar una técnica quirúrgica cuidadosa y funcional para permitir una buena función hepática posterior y disminuir el número de complicaciones en el postoperatorio.

## **2. FUNDAMENTOS DE LA HIPÓTESIS**



## **2. FUNDAMENTOS DE LA HIPÓTESIS**

### **2.1 Principios de la cirugía hepática**

La cirugía hepática, en sus inicios, ha sido considerada una cirugía de elevado riesgo y mortalidad, por lo que su evolución dentro del campo de la cirugía en general, ha sido tardía respecto a las demás disciplinas quirúrgicas.

La primera resección hepática registrada data en el siglo XVII por Hildanus. Posteriormente los estudios realizados por Ponfick, Mayer, Kousnetzoff, Pensky y Pringle sobre los principios de regeneración del hígado y la hemostasia entre 1880 y 1900, permitieron a otros cirujanos como Languenbuch el 1888, realizar con éxito la primera cirugía resectiva del lóbulo hepático izquierdo y a Wendel la primera hemihepatectomía en 1911 [7].

Sin embargo, no fue hasta 1952 cuando Lortat-Jacob [8] realizó la primera hepatectomía derecha por cáncer, basándose en los estudios realizados por Couinaud [4, 9] y Healey, consiguiendo una buena función hepática en el postoperatorio.

La anatomía hepática basada en la clasificación de Couinaud [9], consideraba que el parénquima hepático se dividía en dos lóbulos, independientes desde el punto de vista de irrigación vascular y de drenaje biliar, y que cada uno de estos lóbulos, a su vez, se dividían siguiendo los pedículos glissonianos y la interposición de las venas suprahepáticas, en ocho porciones independientes, denominadas segmentos, y que recibían vascularización portal, arterial y drenaje biliar independiente. Sin embargo, esta clasificación llevaba a la confusión, debido a que el drenaje arterial y venoso no seguían los mismos trayectos, y a que utilizaban conceptos bidimensionales para definir estructuras tridimensionales, haciendo muy difícil su correcta aplicación.

De esta forma, no fue hasta 1998 que se creó un comité para definir la anatomía funcional hepática. Esta nueva terminología, llamada terminología de Brisbane 2000, es ampliamente utilizada en la actualidad [10].

En base a esta nueva clasificación, el hígado se divide en secciones y en segmentos. En función del número de segmentos resecados, podemos clasificar el tipo de hepatectomía



en hepatectomía mayor (cuando el número de segmentos a reseca es mayor o igual a 3) o menor (cuando se resecan dos o menos segmentos).

Así mismo, podemos encontrar hepatectomías típicas o regladas, cuando se extirpa todo el tejido hepático dependiente de un pedículo portal siguiendo una o varias líneas anatómicas de separación. En este grupo encontraríamos hepatectomías (Hepatectomía derecha, hepatectomía izquierda), secterectomías (hepatectomía derecha ampliada o trisecterectomía derecha, hepatectomía izquierda ampliada o trisecterectomía izquierda), y segmentectomías (bisegmentectomía 5-8, bisegmentectomía 2-3, bisegmentectomía posterior derecha).

Las hepatectomías atípicas o resecciones limitadas se basan en la resección del parénquima hepático sin que la línea de sección pase por las líneas anatómicas [10], y actualmente son utilizadas principalmente en el caso de resecciones tumorales para preservar el máximo de parénquima hepático posible.

El estudio y el conocimiento de la anatomía hepática, así como la planificación de la cirugía a realizar, son conceptos primordiales para el cirujano hepático.

El estudio preoperatorio mediante la tomografía computarizada abdominal (TC) o una resonancia magnética (RM), y el estudio intraoperatorio mediante ecografía (ECO), permite observar la relación de la lesión a reseca con las venas suprahepáticas y los pedículos glissonianos, para así, poder realizar la cirugía previamente planificada manteniendo un volumen hepático remanente aceptable en función de las características de cada paciente. De la misma manera, las características de cada paciente, así como el tipo de hepatectomía requerida, son relevantes para la planificación de la cirugía que puede requerir procedimientos previos (embolización portal, quimioterapia neoadyuvante...) o técnicas específicas (técnicas de exclusión vascular, ALPPS...).

Finalmente, una vez valoradas en conjunto las características del paciente así como las características propias de la enfermedad, se requerirá la planificación de una técnica quirúrgica adecuada (con un correcto manejo del tipo de pinzamiento, técnica de transección y valoración anestésica), para minimizar la morbimortalidad del procedimiento.

## 2.2 Complicaciones de las hepatectomías

Con una cuidadosa selección de los pacientes, una meticulosa técnica quirúrgica, así como un correcto cuidado intra y postoperatorio, la mortalidad postoperatoria de la hepatectomía en pacientes con hígado sano, ha pasado del 10% en los años 1960-1970 a ser inferior al 5% en la actualidad, mientras que en pacientes con hepatopatía de base y/o colostasis la mortalidad se eleva al 5-10% [11-18].

Por otra parte, a pesar de los avances en la indicación y técnica quirúrgica, la cirugía hepática aún presenta una mortalidad y una morbilidad nada despreciable, siendo ésta última, en las series de los centros de referencia, del 20-45% [14, 15, 17-20].

De la misma forma, el aumento de la morbilidad en el postoperatorio, se ha relacionado con un impacto negativo en la supervivencia de este tipo de pacientes [20]. La supervivencia libre de enfermedad a los 5 años en pacientes que presentan complicaciones en el postoperatorio es del 25%, lo cual es significativamente inferior a la obtenida en pacientes sin morbilidad postoperatoria [20].

Varios equipos, entre los que se encuentran Khuri et al. han demostrado que las complicaciones postoperatorias reducen la media de supervivencia un 69%, independientemente del riesgo preoperatorio [21]. El mecanismo por el cual queda comprometida la supervivencia en este tipo de pacientes no queda del todo claro, pero se considera que las complicaciones postoperatorias aumentan el grado de respuesta sistémica inflamatoria y el grado de inmunosupresión que ya de por sí se encuentra alterado en este tipo de pacientes, ya que se especula que podría promover la supervivencia y el crecimiento de las células metastásicas [20].

Varias variables preoperatorias se han asociado a un aumento de la morbilidad en el postoperatorio, entre ellas encontramos el IMC (índice de masa corporal), el número de plaquetas, la edad, comorbilidades propias de cada paciente y niveles de albúmina [20].

Las complicaciones más frecuentes y de mayor relevancia por su relación con la estancia, mortalidad postoperatoria e incluso supervivencia a largo plazo son la

hemorragia, la insuficiencia hepática, la fístula biliar y el absceso intraabdominal [2, 14, 22, 23].

Estas complicaciones no sólo tienen importancia por su influencia en el postoperatorio inmediato, sino que además, en el contexto de cirugía por metástasis hepáticas, pueden demorar el inicio de la quimioterapia, o incluso impedirla, con la consecuente influencia en la evolución posterior de la enfermedad tumoral.

Así pues, la prevención y control de estas complicaciones es fundamental para mejorar los resultados a largo plazo.

### 2.2.1 Insuficiencia hepática

La mejoría en la técnica quirúrgica y manejo pre y postoperatorio de la cirugía hepática, ha permitido aumentar el número de pacientes candidatos a cirugía, proporcionando un aumento de las opciones terapéuticas en aquellos pacientes con hepatopatía previa (cirrosis, fibrosis, esteatosis o lesiones parenquimatosas relacionadas con la quimioterapia) a quienes previamente se había descartado [2].

La insuficiencia hepática post hepatectomía, con una incidencia entre 1.2% y 32% [24, 25] es una de las complicaciones más temibles, ya que se asocia a una gran mortalidad. La incidencia de esta complicación aumenta de manera significativa en pacientes con hepatopatía previa (fibrosis, esteatosis o lesiones parenquimatosas relacionadas con la quimioterapia previa recibida), con comorbilidades importantes (edad avanzada, obesidad y diabetes mellitus entre otras) y en función del volumen de hígado remanente o de la aparición de hemorragia intraoperatoria [2, 24, 26]

En la literatura encontramos varias definiciones de insuficiencia hepática post hepatectomía. Entre las más usadas se encuentra la de Balzan et al. que define como criterios diagnósticos al descenso del 50% o más del tiempo de protrombina respecto a la normalidad, acompañada o no del aumento de los niveles de bilirrubina en sangre, por encima de 50umol/L (3mg/dl) en el 5º día post-operatorio (*50-50 criteria*) [2].

En el 2011, debido a la gran variabilidad de definiciones, el “*International Study Group of Liver Surgery*” (ISGLS) a raíz de una revisión exhaustiva, definió la insuficiencia hepática como la incapacidad del hígado remanente para mantener sus funciones sintéticas, excretoras y desintoxicadoras, que se encuentran caracterizadas por un aumento de los niveles de INR y bilirrubina por encima de los parámetros estándares (del laboratorio local), más allá del día 5 postoperatorio [24].

El grado de gravedad de la insuficiencia hepática post hepatectomía puede variar desde una leve alteración analítica hasta cuadros de fracaso multiorgánico con encefalopatía, requiriendo en cada caso tratamientos distintos [24]. La clínica que presentan los pacientes puede incluir; ictericia con niveles elevados de bilirrubina libre y conjugada, ascitis (debido a la hipoalbuminemia y hipertensión portal), encefalopatía por hiperamonèmia, inestabilidad hemodinámica, síndrome hepatorenal, desórdenes en el equilibrio acido-base y hemorragia por alteración de los factores de la coagulación [27].

Dadas las diferentes formas de presentación de la clínica, el “*International Study Group of Liver Surgery*”, ha clasificado la insuficiencia hepática en tres grados, A, B y C.

El grado A se define como un deterioro de la función hepática postoperatoria que no condiciona un cambio en el manejo del paciente. Este tipo de pacientes no experimentan ningún síntoma clínico y no requieren ninguna prueba diagnóstica adicional [24].

En la insuficiencia hepática grado B, encontramos una alteración en la evolución natural postoperatoria, con un alteración clínica, pero que no requiere un tratamiento invasivo. Su manejo se basa en la administración de plasma, albúmina, diuréticos y ventilación no invasiva entre otros. En estos casos puede ser necesario el traslado del paciente a una unidad de críticos, y la realización de pruebas complementarias (TC o ECO abdominal), para descartar la presencia de colecciones intraabdominales o de obstrucción biliar.

Los pacientes con insuficiencia hepática grado C son aquellos que requieren de un tratamiento invasivo (hemodiálisis, intubación, ventilación mecánica, necesidad de drogas vasoactivas o trasplante hepático entre otros). Los pacientes clasificados en este grupo presentan grandes volúmenes de ascitis, edema generalizado, hipoalbuminemia, inestabilidad hemodinámica, insuficiencia respiratoria y encefalopatía. Debido a estas

alteraciones clínicas y analíticas, estos pacientes requieren el ingreso en una unidad de críticos [24].

La encefalopatía se caracteriza por cuatro estadios de gravedad, variando desde la asterixis en su fase más temprana, a los desórdenes confusionales y el coma en sus fases más avanzadas, que se produce por hipertensión intracraneal por edema cerebral como consecuencia de los efectos citotóxicos y vasogénicos ocasionados por la disfunción hepática [27].

Como ya se ha mencionado, también el volumen de hígado remanente tras la resección influye de manera significativa en la aparición de insuficiencia hepática postoperatoria. Se ha establecido, que en pacientes sin hepatopatía se requiere un remanente hepático mínimo del 25-30% [28, 29]. Los pacientes con hepatopatía o esteatohepatitis postquimioterapia (con una incidencia del 8%) [12], requerirán un mayor remanente para mantener una buena función hepática post-operatoria (mínimo 40%), por lo que es importante valorar la necesidad de embolización portal previa, así como evitar la isquemia del parénquima durante la cirugía realizando un pinzamiento vascular “intermitente”, y minimizar la hemorragia intraoperatoria [28, 29]. En los pacientes con cirrosis hepática (Child A) se requerirá un remanente hepático del 50-60% [29].

Recientemente, se ha considerado que la utilización del porcentaje de hígado remanente para determinar el riesgo de insuficiencia hepática postoperatoria tiene limitaciones importantes. Ello se debe a la dificultad para estimar ese porcentaje, a causa de la presencia del tejido tumoral y a que la distribución de la funcionalidad hepática no es homogénea en casos en los que se ha realizado una embolización portal previa. Por estos factores, las indicaciones de una hepatectomía deberían estar basadas en proporción entre el volumen del futuro remanente hepático y el peso corporal[27].

Dentro de las hepatopatías, la esteatosis hepática es la más frecuente, afectando un 30% de la población. Es una manifestación directa de la obesidad y del síndrome metabólico, y aumenta hasta un 74% en pacientes obesos y hasta un 90% en pacientes obesos mórbidos [13, 30]. Se define como la acumulación de grasa que afecta a más de un 10% de los hepatocitos (esteatosis leve entre un 10-30%, moderada 30-60% y severa mayor al 60%), y se ha comprobado que es un factor de riesgo de morbilidad postoperatoria.

La esteatosis hepática se ha identificado como factor de riesgo independiente de recidiva hepática en pacientes sometidos a una cirugía resectiva curativa de metástasis hepáticas de carcinoma colorrectal, y se asocia a un aumento en la morbilidad, principalmente de insuficiencia hepática, y en la mortalidad postoperatoria [12, 30].

Otro de los problemas que se relacionan con la cirugía hepática mayor es la ascitis. Esta se define como el acumulo patológico de líquido en la cavidad abdominal. En función de su severidad se clasifica en tres grados (leve, moderada o severa), y en función de su respuesta terapéutica en ascitis no complicada, complicada y refractaria.

La ascitis es una causa frecuente de morbilidad en el contexto de cirugía hepática, con una incidencia del 5-56% [31]. Su patogénesis es bien conocida en casos de hígados cirróticos, sin embargo su aparición en el postoperatorio de una cirugía hepática mayor en hígados no cirróticos no está bien establecida.

Está descrito que la insuficiencia hepática en el postoperatorio es causa de ascitis debido a que el aumento de la resistencia venosa (debido a la disminución del lecho venoso hepático) condicionaría un aumento de la presión portal [31, 32]. Sin embargo, algunos autores consideran que puede atribuirse a un problema en la alteración del sistema linfático a nivel hepático, ya que el hígado es el productor del 25 al 50% de la linfa que fluye a través del conducto torácico, y alteraciones a este nivel (tanto las producidas por tumores hepáticos, fibrosis o alteraciones anatómicas secundarias a la cirugía hepática) podrían causar una disminución en el drenaje del líquido intersticial por los capilares linfáticos, favoreciendo la aparición de la ascitis [33]. Debido a las alteraciones en el drenaje linfático que se producen durante una cirugía hepática mayor (principalmente durante la movilización hepática), se ha planteado que una cirugía con un grado mínimo de movilización del parénquima, como sería el caso de la cirugía con abordaje anterior, permitiría disminuir el riesgo de ascitis postoperatoria [34]. Así mismo, la sola presencia de lesiones metastásicas hepáticas puede favorecer la presencia de ascitis en hígado no cirrótico, ya que la presencia de lesiones hepáticas ocupantes de espacio pueden condicionar la aparición de hipertensión portal [33].

En los casos de pacientes sometidos a cirugía hepática, la aparición de ascitis postoperatoria, ocasiona un aumento en la morbimortalidad, principalmente debido a las

alteraciones hidroelectrolíticas y a la pérdida de proteínas circulantes (que pueden provocar un empeoramiento de la función hepática aumentando el riesgo de insuficiencia hepática en el postoperatorio), y al riesgo de infección del líquido ascítico, que ocasionan un empeoramiento del estado basal del paciente.

La infección del líquido ascítico puede deberse a varios condicionantes, entre los que se encuentran las colecciones y abscesos intraabdominales en el lecho de resección, la fístula biliar o las infecciones retrógradas debido a los drenajes quirúrgicos [31].

Para su manejo se requiere un tratamiento específico mediante la restricción de líquidos y la administración de tratamiento diurético para intentar disminuir la presión a nivel portal, no siendo recomendada la paracentesis evacuadora en la mayoría de los casos. Sin embargo, sí está indicada una paracentesis como diagnóstico en casos en que se sospeche una infección del líquido ascítico, debiéndose iniciar tratamiento antibiótico y un control exhaustivo de la función hepática.

Así pues, el aumento de la morbilidad debida a la ascitis postoperatoria, conlleva un aumento en las necesidades del manejo terapéutico, pudiendo condicionar el tiempo de ingreso hospitalario.

### 2.2.2 Fístula biliar

Las complicaciones biliares después de una hepatectomía son una de las causas más frecuentes de morbilidad postoperatoria [35], y a menudo se asocian a un aumento en la estancia hospitalaria debido al mantenimiento prolongado de los drenajes intraabdominales y el requerimiento de técnicas diagnósticas, muchas veces invasivas.

Encontramos varias definiciones para fístula biliar en la bibliografía. Una de las más establecidas se basa en la determinación de niveles de bilirrubina en el drenaje biliar, mientras que otras comparan los niveles de bilirrubina del drenaje biliar con los sanguíneos para establecer el diagnóstico de fístula biliar [36-38]

La fístula biliar puede presentarse de varias formas, siendo importante diferenciar si el origen es debido a la transección hepática en sí, o bien debido a una reconstrucción biliar, que incluiría aquellos casos de cirugía hepatobiliar o pancreática [35]. Es importante esta clasificación, ya que la frecuencia de aparición de la fístula biliar varía en ambos grupos, siendo en casos de cirugía hepática del 3.6%-12%, mientras que en los casos donde se requiere reconstrucción biliar, ésta se presenta entre un 0.4-8% [35].

El “*International Study Group of Liver Surgery*” estableció en 2007 una definición para la fístula biliar que se clasifica en tres niveles (A, B, C) en función de su gravedad [35]. Define la fístula biliar como la presencia de niveles de bilirrubina en los drenajes intraabdominales superiores a tres veces los niveles de bilirrubina en sangre (en el mismo período de tiempo), o bien, la necesidad de radiología intervencionista o cirugía para el correcto drenaje de biliomas o coleperitoneo.

El grado A agrupa aquellas fístulas de pequeño tamaño, que no conllevan una repercusión clínica para el paciente (ya que son correctamente controladas mediante el drenaje intraabdominal) en un período de tiempo normalmente inferior a una semana.

Las fístulas biliares grado B son aquellas que conllevan un cambio en el manejo clínico del paciente, pero que permiten un tratamiento conservador. Dentro de esta categoría también se incluyen las fístulas grado A que requieran del mantenimiento del drenaje intraabdominal más de una semana. El estado general de este grupo de pacientes suele estar comprometido aunque se mantienen hemodinámicamente estables. Pueden presentar fiebre o disconfort abdominal, ya que a menudo los drenajes quirúrgicos no recogen la totalidad de la fístula biliar, siendo necesario el drenaje adicional mediante drenajes percutáneos. En algunos casos se requiere la realización de medidas agresivas mediante Colangiopancreatografía Retrógrada Endoscópica (CPRE) o Colangiografía Transhepática Percutánea (CTPH), que conllevan que la estancia hospitalaria se alargue [35].

La fístula biliar grado C se define como aquella que requiere una relaparotomía para su control o la que ocasiona el éxitus del paciente. Esta conlleva un empeoramiento clínico grave pudiendo ocasionar un fracaso multiorgánico que requiera estancias en unidades



de críticos. Dentro de este grupo también se incluyen las fístulas biliares precoces en pacientes a quienes se ha realizado una hepaticoyeyunostomía (menor a 24h) [35].

### 2.2.3 Hemorragia intra y postoperatoria

Pese a las mejoras establecidas en estos últimos años, y aunque actualmente se puede realizar una resección hepática electiva segura, con o sin control vascular, la hemorragia postoperatoria sigue siendo una causa de elevada morbilidad y un factor de riesgo de mortalidad, por lo que es importante minimizar el riesgo de hemorragia desde su inicio [13, 14, 17, 23, 25, 29, 39, 40].

Está ampliamente demostrado que la necesidad de transfusión intra o perioperatoria está asociada a un peor pronóstico postoperatorio (con un aumento de las complicaciones postoperatorias y su gravedad) y a una peor supervivencia a largo plazo (relacionada con unos requerimientos de transfusión de más de dos concentrados de hematíes) [41]. Estos estudios se basan en que la transfusión sanguínea tiene efectos inmunosupresores, ya que reduce el número de células Natural Killer y la función de los linfocitos T citotóxicos [40-42]. Así mismo, también aumenta la actividad mitogénica que deriva de los factores de crecimiento de las plaquetas, de manera que puede llegar a estimular el crecimiento tumoral.

La incidencia de la hemorragia post hepatectomía es del 1-8% [14, 25]. En la literatura encontramos varias definiciones para la hemorragia postoperatoria. Es tal su variabilidad, que en el 2011 el “*International Study Group of Liver Surgery*” propuso una nueva definición y una clasificación en función de la gravedad y del tratamiento requerido.

Se define hemorragia post hepatectomía como el descenso de los niveles de hemoglobina mayores a 3g/dl en el postoperatorio (en relación con el nivel basal) con o sin necesidad de transfusión de concentrados de hematíes o la necesidad de tratamiento invasivo para su manejo (cirugía o angiorradiología). Para el diagnóstico se necesita la evidencia de sangrado intraabdominal por los drenajes quirúrgicos (con niveles de

hemoglobina en el líquido de drenaje mayor a 3g/dl) o la detección de sangrado o hematoma intraabdominal mediante pruebas de imagen (TC o ECO) [14].

Se excluyen de esta definición los pacientes a quienes se ha trasfundido como máximo dos concentrados de hematíes en el postoperatorio inmediato por sangrado intraoperatorio (si se descarta la presencia de hemorragia activa) [14].

Debido a la gran variabilidad en la clínica y repercusión hemodinámica, así como del tratamiento que se requiere en cada caso, se ha clasificado la hemorragia post hepatectomía en tres grados, A, B o C.

El grado A es aquella que para su manejo se requiere la transfusión de dos o menos concentrados de hematíes. Este grupo de pacientes se mantienen hemodinámicamente estables y asintomáticos, y requieren para un tratamiento conservador, sin que ello repercuta en la estancia hospitalaria.

En el grado B encontramos la hemorragia post hepatectomía que requiere la transfusión de más de dos unidades de hematíes, con o sin la administración de otros tratamientos, como la administración de plasma, factores de coagulación o plaquetas entre otros. El descenso de los niveles de hemoglobina es superior a 3mg/dl, y en estos casos los pacientes sí presentan signos de hipovolemia, como hipotensión o taquicardia. El diagnóstico se realiza mediante la evidencia de sangrado por los drenajes, al igual que en el grado A, y mediante ECO o TC, pero en este grupo, aunque tampoco requiere de tratamiento agresivo (aunque pueden ser candidatos a arteriografía pero sin requerir embolización), requieren de un control exhaustivo y su estancia hospitalaria se ve condicionada.

La hemorragia post hepatectomía grado C conlleva a una inestabilidad hemodinámica del paciente, requiriendo un tratamiento agresivo mediante relaparotomía o angiografía intervencionista para el control de la hemorragia. Este grupo de pacientes presentan dolor o distensión abdominal. Pueden presentar un bajo débito hemático por los drenajes (se debe tener en cuenta la probabilidad de obstrucción de los mismos). En los casos más graves puede conllevar a un fallo multiorgánico y shock hipovolémico, requiriendo su ingreso en una unidad de críticos, y, por lo tanto, aumentando su estancia hospitalaria.

Las principales causas de hemorragia postoperatorias, que se observan en las primeras 48h post cirugía, son debidas a: una mala hemostasia intraoperatoria, a una hemorragia en el lecho de transección hepática o a fallos en ligaduras vasculares debido, por ejemplo, a un aumento de hiperpresión en la vena cava.

Existen diversos factores que pueden influir en la hemostasia. Entre ellos encontramos factores dependientes del paciente (como el uso de fármacos que interfieran en la coagulación, coagulopatías de base o hepatopatía), factores dependientes de la anestesia y factores relacionados con el tipo de cirugía.

Dentro de los factores dependientes de la anestesia y reanimación postoperatoria, encontramos la hipotermia (ya que se asocia a coagulopatía [43]) y la presión venosa central (PVC) superior a 5mmHg. Esta última, se ha comprobado que aumenta el sangrado retrógrado a través de las venas suprahepáticas, por lo que se requiere durante la cirugía, desde el punto de vista anestésico, una restricción de volumen, el uso de diuréticos e incluso el uso de opioides [17]. Sin embargo pese a que se ha demostrado que es un método efectivo para disminuir el sangrado intraoperatorio, la restricción de fluidos durante la cirugía puede conllevar una inestabilidad hemodinámica, en especial en casos de severa hemorragia intraoperatoria, una disminución de la oxigenación tisular y disfunción renal [17, 22]. Se han descrito otras técnicas para disminuir la PVC sin necesidad de restricción de volumen, entre ellas el pinzamiento infrahepático de la vena cava inferior [17].

Dentro de los factores dependientes del tipo de cirugía encontramos el tamaño y localización tumoral, el tipo de resección y tamaño de la hepatectomía, el tiempo quirúrgico, la experiencia del cirujano, las cirugías combinadas y la función hepática, que va relacionada con el estado basal del parénquima hepático [44]. Se ha descrito que la ictericia conlleva a una fragilidad hepática, con un aumento de estrés quirúrgico de las células endoteliales que puede aumentar el riesgo de sangrado [44]. Además, la insuficiencia hepática, el sangrado masivo intraoperatorio y las infecciones intraabdominales entre otras, son causas de alteraciones en la coagulación, que vienen marcadas por un aumento en el tiempo de protrombina, descenso de las plaquetas y de niveles de fibrinógeno[25].

#### 2.2.4 Complicaciones infecciosas

Las infecciones post hepatectomía son una de las complicaciones más frecuentes, y conllevan una elevada morbimortalidad. Se definen como inflamación con exudado purulento en cualquier incisión o espacio que se haya manipulado durante la cirugía, en los siguientes 30 días de la intervención [42]. Dentro de este grupo, encontramos la infección incisional superficial, la infección incisional profunda y la infección intraabdominal, y en conjunto, tienen una incidencia entre el 2.1% al 26% [42, 45].

Son factores de riesgo de aparición de infección post hepatectomía, la presencia de cirugía que conlleva a la obertura accidental o no del intestino, la hipernatremia, la hipoalbuminemia, los niveles de bilirrubina en sangre elevados, la hemodiálisis o un tiempo quirúrgico elevado [45]. Otros autores, también consideran que la edad avanzada (edad mayor a 65 años) y el sangrado durante la hepatectomía superior a 2 litros (ya que se reduce la concentración de antibiótico recibido preoperatoriamente), también son factores de riesgo de aparición de infección post hepatectomía [42].

El absceso intraabdominal, con una incidencia de entre el 2 y el 10% [46], puede aparecer por una fístula de bajo débito mal drenada o un hematoma sobreinfectado en el lecho de resección. Estos, se asocian a una elevada morbilidad, ya que en los casos de reserva funcional hepática limitada, pueden conllevar a un empeoramiento de la función hepática, con aparición de insuficiencia hepática [42].

De la misma forma, el proceso infeccioso puede conllevar a un proceso de necrosis tisular, con la consiguiente aparición de una fístula biliar si es que previamente no la había.

El diagnóstico se realiza mediante ecografía abdominal o Tomografía computarizada, y el tratamiento se basa en el drenaje percutáneo en determinados casos.

Es importante tener en cuenta que el drenaje intraabdominal que con frecuencia se deja durante la cirugía para facilitar la prevención de complicaciones potencialmente graves (como la fístula biliar o la hemorragia postoperatoria), puede favorecer la aparición de infecciones en el lecho quirúrgico por contaminación bacteriana del líquido de drenaje, y en pacientes cirróticos, la contaminación de la ascitis [15, 16].

Diversos estudios randomizados entre los que se encuentra el metaanálisis publicado en 2007 por Gurusamy et al., han concluido, que el drenaje intraabdominal postquirúrgico en hepatectomías electivas es innecesario [47]. Diversos grupos argumentan en su contra que aumenta el riesgo de complicaciones infecciosas, aumenta la estancia hospitalaria y no reduce el número de complicaciones, y que, gracias a los avances en las técnicas de imagen y de los drenajes percutáneos, es más fácil el manejo de las colecciones intraabdominales postoperatorias [15, 16, 46]. Sin embargo, el uso de los drenajes intraabdominales es una práctica rutinaria en la cirugía hepática en múltiples centros. Por este motivo, y a raíz de un estudio publicado el 2012 por Yamazaki et al., se ha propuesto la Regla del 3x3, que se basa en la retirada del drenaje intraabdominal si al tercer día post quirúrgico los niveles de bilirrubina en el líquido de drenaje son menores a 3mg/dl. De esta forma, consideran que no aumenta el riesgo de infección retrógrada, y que permite la detección precoz de complicaciones graves que puedan requerir una relaparotomía, como la fístula biliar o la hemorragia postoperatoria [15].

## **2.3 Técnica quirúrgica y manejo perioperatorio**

### 2.3.1 Transección del parénquima hepático

El momento de la transección hepática se considera un paso crucial en la cirugía hepática, ya que puede influir en las complicaciones postoperatorias y en la supervivencia. Es importante un buen control de la hemorragia operatoria y de la hemostasia durante la cirugía, ya que, como ya se ha comentado, la necesidad de transfusión sanguínea está asociada a una menor supervivencia libre de enfermedad en pacientes con metástasis hepáticas de carcinoma colorrectal, afectando a la morbilidad postoperatoria y al pronóstico a corto y medio plazo [41, 48-50].

Uno de los primeros métodos de transección hepática descritos, data del 1950 y fue descrito por Tang Tung et al. [51]. Se basaba en la fractura digital del parénquima para posteriormente ligar las estructuras venosas y biliares. Sin embargo, y pese a la combinación con el pinzamiento pedicular, no podía evitar la excesiva hemorragia que se producía durante la transección. Para mejorar este problema, se modificó la técnica realizando la transección hepática mediante un clamp tipo Kelly, permitiendo un mejor control de la hemorragia y una mejor hemostasia [51, 52].

Ésta técnica se sigue usando en la actualidad, sin embargo, en los últimos años han aparecido nuevos avances tecnológicos para intentar disminuir el riesgo de hemorragia intraoperatoria, el tiempo quirúrgico y las complicaciones asociadas. Entre ellos, encontramos el disector ultrasónico (CUSA®, Tyco Healthcare, Mansfield, MA), que se basa en el uso de la energía ultrasónica, el Hydrojet® (Hydro-jet®, Erbe, Tübingen, Germany) que usa agua a alta presión, o el TissueLink® (TissueLink®, Dover, NH) [22] que utiliza energía por radiofrecuencia.

Lesurtel et al. en 2005 publicó un estudio prospectivo randomizado comparando estas cuatro formas de transección hepática (CUSA®, Hydrojet®, Tissuelink® y clamp Kelly), fallando a favor de la transección mediante el uso de un clamp tipo Kelly. Éste fue superior en velocidad de transección, pérdida sanguínea, transfusión y tiempo de

transección, sin embargo cabe remarcar que existe un sesgo en los resultados al requerir el pinzamiento hiliar para realizar la transección del parénquima hepático[22].

En el 2009, el grupo de Rahbari, ante la creciente oleada de nuevos instrumentos diseñados para la transección hepática, realizó una revisión sistemática y un metaanálisis sin conseguir evidenciar la superioridad del nuevo aparataje en comparación con la técnica tradicional [53].

Siguiendo la misma línea, el 2009, Ikeda et al. publicó un estudio prospectivo randomizado que comparaba la transección del parénquima según la técnica tradicional (con un clamp Kelly) y mediante técnicas más modernas, usando una grapadora hepática (Ligasure®). No encontraron diferencias significativas por lo que respecta a la hemorragia, mortalidad ni tiempo quirúrgico, no pudiendo encontrar superioridad de una técnica respecto a la otra [54].

Por lo tanto, actualmente podemos decir que pese a los avances tecnológicos, la transección hepática mediante un clamp tipo Kelly con pinzamiento pedicular sigue siendo el Gold Standard. Sin embargo es importante destacar que para conseguir un buen control de la hemostasia no es suficiente con un buen método de transección, sino que se requiere un correcto control vascular y un óptimo manejo anestésico que permita mantener presiones venosas bajas para disminuir las probabilidades de sangrado intraoperatorio.

Los nuevos aparatajes como el CUSA® o el Hydrojet® pueden permitir un menor tiempo de isquemia hepática y un mejor control en casos de transecciones cercanas a los pedículos hepáticos y vasos mayores, y deben usarse bajo criterio y conocimientos de cada cirujano en función de las características de cada paciente [49, 52].

### 2.3.2 Tipos de pinzamiento vascular

Una de las medidas que disponemos durante la cirugía para minimizar la hemorragia durante la transección hepática y minimizar así las necesidades de transfusión de concentrados de hematíes es la oclusión mediante pinzamiento vascular [22, 55, 56], ya

que como ya sabemos la hemorragia intraoperatoria y la transfusión perioperatoria se asocian a un aumento en la morbilidad y en la mortalidad perioperatoria[57].

Disponemos de diversos tipos de pinzamiento: La oclusión vascular del flujo de entrada y la oclusión vascular tanto del flujo de entrada como de salida hepático (exclusión hepática vascular total).

Dentro del primer grupo encontramos el pinzamiento hiliar completo (maniobra de Pringle) y el pinzamiento vascular selectivo.

La maniobra de Pringle fue descrita inicialmente en 1908 para casos de trauma hepático, y se basa en el pinzamiento de todo el pedículo hepático a nivel del ligamento hepatoduodenal. Este puede realizarse de forma continua o intermitente, realizándose pinzamiento durante períodos de quince minutos con intervalos de recuperación de cinco minutos, ya que un pinzamiento mayor a treinta minutos de forma continuada puede ocasionar una lesión isquémica al hígado remanente, especialmente en casos con parénquima hepático afecto[29, 58].

El pinzamiento hemihepático selectivo hiliar fue propuesto en 1987 por Makuuchi et al., para reducir la severidad de la isquemia hepática y la congestión venosa visceral. Este tipo de oclusión vascular solo afecta al flujo venoso y arterial del lóbulo que se va a reseca y tiene la ventaja de que su duración es indefinida, dado que mantiene el flujo portal al hígado remanente y evita la congestión esplácnica y sus efectos a nivel hemodinámico[56, 59].

Otros tipos de pinzamiento menos usados son el pinzamiento selectivo mediante balón intraportal y la exclusión vascular total. La exclusión hepática vascular total está indicada en casos de tumores con infiltración a nivel de la vena cava inferior, en casos de trombosis tumoral o en casos de lesión de vena cava o venas suprahepáticas. Consiste en la oclusión del pedículo hepático, vena cava inferior a nivel infrahepática y vena cava suprahepática, minimizando el riesgo de embolia gaseosa en caso de lesión de las venas suprahepáticas o la vena cava retrohepática. Sin embargo esta técnica afecta a la estabilidad hemodinámica intraoperatoria, así como en el riesgo de fallo hepático postoperatorio y disfunción a nivel renal y pulmonar, por lo que debe estar correctamente indicada y realizada por un equipo quirúrgico y anestésico especializado.



Dada la gran variabilidad que encontramos entre pacientes, parénquima basal hepático y tipo de cirugía requerida, la técnica y necesidades de pinzamiento vascular variarán en función de cada caso. Sin embargo, el pinzamiento de forma intermitente mejora la tolerancia a la isquemia hepática, permitiendo el incremento de tiempo de isquemia, y de esta forma, la realización de resecciones hepáticas de mayor complejidad.

### 2.3.3 Embolización portal

Una de las técnicas usadas para aumentar el número de pacientes candidatos a una cirugía resectiva evitando la insuficiencia hepática postoperatoria en aquellos pacientes en los que se prevé un remanente hepático pequeño, es la embolización portal (EP), descrita inicialmente en el año 1986 por el grupo de Kinoshita et al., y aplicada a la práctica clínica por Makuuchi et al. en el 1990 [60, 61].

Ésta se basa en la atrofia del lóbulo ipsilateral y la hipertrofia del lóbulo hepático contralateral que se produce al embolizar (percutáneamente) o ligar (intraoperatoriamente, como primer tiempo quirúrgico) la rama portal derecha (en los casos en los que se prevé la realización de una hepatectomía derecha), preservando el flujo arterial [55, 62]. Según el trabajo publicado por Aussilhou et al. en 2008, no se observan diferencias en lo que se refiere a la embolización portal percutánea respecto a la ligadura quirúrgica [27, 63].

Esta maniobra permite la hipertrofia del futuro remanente hepático en un 30-40% en un período de cuatro a seis semanas en más del 80% de los casos. Se recomienda la realización de una volumetría hepática mediante una TC abdominal pasado este período, para valorar el volumen del futuro remanente hepático (que se considera el volumen de los segmentos I al IV, en el caso de una hepatectomía derecha), permitiendo realizar posteriormente la cirugía resectiva en aquellos casos con una hipertrofia contralateral adecuada [27, 62].

Actualmente las indicaciones más aceptadas para realizar una embolización portal se basan en la extensión de la enfermedad y dificultades técnicas que se prevean, el estado del parénquima hepático, el volumen hepático remanente y la necesidad de realizar cirugía combinada o procedimientos quirúrgicos asociados en el lóbulo hepático contralateral [55]. Su indicación más clara la encontramos en aquellos casos en los que se prevea un remanente hepático menor al 25-30% en pacientes con hígado sano, y de un 40% en pacientes con un parénquima hepático alterado [64, 65].

Para calcular el futuro remanente hepático de forma preoperatoria y valorar la necesidad o no de una embolización portal, es necesario el cálculo mediante una volumetría hepática. En esta se realiza un cálculo mediante la siguiente fórmula:

$$\text{Futuro remanente} = \text{Volumen remanente} \times 100 / (\text{Volumen total} - \text{volumen tumoral})$$

$$\text{Volumen total hepático} = -794.41 + 1267.28 \times \text{Área de superficie corporal}$$

El incremento del volumen remanente hepático una vez realizada la embolización portal se calcula mediante el siguiente cálculo:

$$\Delta \text{ Remanente hepático} = (\text{Volumen remanente antes de la cirugía} - \text{Volumen remanente antes de EP}) \times 100 / (\text{volumen remanente antes EP})$$

Mediante estas fórmulas, se puede prever el futuro remanente hepático, que, sumado a los factores clínicos de cada paciente y el estado del parénquima hepático, es el factor determinante para la realización de una embolización portal [62].

Farges et al. describe un beneficio claro para la realización de la embolización portal de forma sistemática antes de una cirugía hepática mayor en aquellos hígados con probable daño parenquimatoso (ya sea por enfermedades basales o por largos ciclos de quimioterapia neoadyuvante) para disminuir el riesgo de insuficiencia hepática post cirugía y su morbilidad [64]. Así mismo, refiere que la embolización portal puede servir como test para valorar la capacidad regenerativa del hígado remanente, de manera que si el aumento es menor al 5% podría ser una contraindicación a la resección.

La relación respecto a la quimioterapia y el daño hepático celular, que se comentará más adelante, es un hecho conocido [66]. El daño producido por los agentes quimioterápicos condiciona que el remanente hepático que se requiere para un buen funcionamiento postoperatorio sea mayor. Por lo tanto, la hipertrofia que se produce al embolizar el lóbulo hepático contralateral, aumenta los casos que se pueden beneficiar de un tratamiento quirúrgico y disminuye el riesgo de presentar insuficiencia hepática por un remanente hepático insuficiente.

#### **2.4 Técnica de la hepatectomía derecha sin movilización y con maniobra de suspensión**

En la hepatectomía derecha, la movilización completa del hígado derecho, exponiendo el segmento retrohepático de la vena cava inferior para poder ligar las venas hepáticas que se originan directamente de la vena cava inferior, se ha considerado clásicamente como una maniobra de seguridad para disminuir el sangrado intraoperatorio [6, 67]

Este abordaje quirúrgico se basa en la movilización hepática previa a la transección del parénquima, que requiere de una subluxación del hígado para poder obtener un control directo de las venas que provienen de la vena cava inferior. Sin embargo se ha observado que la movilización del parénquima hepático puede ocasionar avulsión de algunas venas de drenaje a nivel de la vena cava inferior, ocasionar isquemia del remanente hepático debido a la rotación y ruptura iatrogénica tumoral. Así mismo, se ha descrito que la propia manipulación hepática ocasiona daño a nivel hepatocelular que puede condicionar un peor pronóstico en el postoperatorio [68, 69]. El grupo de Van der Broek se basa en el hecho de que la movilización hepática induce una alteración en la microcirculación ocasionando apoptosis con daño e inflamación en las células hepáticas [68]

Para evitar aumentar el daño hepático durante la cirugía, se propuso, entre otras, la hepatectomía derecha vía anterior descrita inicialmente por Lai et al. en 1996 [68-70]. La técnica se basa en el control vascular de entrada del hígado, la transección del parénquima y posteriormente el control venoso de salida (a nivel de las venas suprahepáticas) antes de proseguir con la movilización hepática.

En 2000, Liu et al.[71] mediante un estudio prospectivo randomizado que comparaba ambas técnicas quirúrgicas en pacientes con hepatocarcinomas de gran tamaño, evidenciaron una disminución de la hemorragia intraoperatoria, de los requerimientos de transfusión y de la mortalidad a nivel hospitalario, con un aumento de la supervivencia libre de enfermedad en el grupo en el que se realizó el abordaje anterior[69, 72]. Sin embargo, esta técnica no está exenta de complicaciones, ya que puede ocasionar una hemorragia masiva por lesión de ramas de la vena suprahepática derecha o a nivel de la vena cava retrohepática de difícil control debido a la ausencia de movilización hepática. Para minimizar este riesgo, en 2001 Belghiti et al. modificaron la técnica introduciendo la maniobra de suspensión [6, 73], factible en el 95% de los casos, y que permite realizar la hepatectomía derecha sin movilización con más seguridad, mejor control de la línea de transección, mejor control de la hemostasia y, aunque no está claramente demostrado, con la hipótesis de una menor diseminación hematológica tumoral en casos de metástasis hepáticas de carcinoma colorrectal [73-75].

En estos casos, la cirugía se inicia con una incisión en J y se realiza una ecografía hepática intraoperatoria para descartar la infiltración tumoral de la cara anterior de la vena cava inferior. Posteriormente se realiza el pinzamiento y sección del pedículo hepático derecho (mediante una disección hiliar o un abordaje extraglissoniano en función de los casos y preferencias del cirujano). Se prosigue con la disección del espacio entre las venas suprahepáticas derecha y media, de entre 2 a 4cm, y de la porción infrahepática de la vena cava inferior, ligando, si es necesario las venas de drenaje del lóbulo caudado.

La disección a ciegas del plano avascular retrohepático (que se localiza entre las 10-11 horas), por detrás del lóbulo caudado y anterior a la vena cava inferior (de entre 2 a 15mm, y existente en el 85-93% de los casos) se realiza mediante la ayuda de un clamp largo o disector largo y curvo, que permite el paso entre las venas suprahepáticas derecha y media de una cinta elástica que mantiene el hígado en suspensión y permite separarlo de la vena cava inferior. Esta disección puede no ser factible en casos de ausencia del espacio interhepatocaval por infiltración tumoral de la vena cava inferior, adherencias a nivel retrohepático o en casos de hígados de gran tamaño. Se prosigue la cirugía con la sección del pedículo hepático derecho y posteriormente la transección hepática.

La transección del hígado se realiza bajo pinzamiento intermitente (de máximo 15 minutos, seguidos de 5 minutos de despinzamiento), mediante un disector ultrasónico o mediante un Hidrodisector en función de las preferencias de cada cirujano. Durante la transección, los pequeños vasos venosos se coagulan mediante una pinza monopolar irrigada, mientras que los conductos biliares y o vasos de mayor calibre son clampados mediante ligaduras de seda y clips hemostáticos.

Esta maniobra ofrece la posibilidad de realizar la transección hepática con mayor control de la hemostasia, con un riesgo de sangrado menor al 5%. Finalmente se realiza la movilización del hígado derecho de la vena cava inferior y sección y sutura la vena suprahepática derecha [6, 69, 73, 74, 76-79].

Pese a que la maniobra de suspensión se describió inicialmente para la hepatectomía derecha, actualmente se ha modificado permitiendo su utilidad en hepatectomías izquierdas, otra resecciones anatómicas hepáticas y hepatectomía en el trasplante con donante vivo entre otras [34, 78].

## **2.5 Metástasis hepáticas de carcinoma colorrectal**

Las neoplasias que engloban colon y recto son una de las más frecuentes en nuestro medio, siendo entre los hombres el tercer cáncer en frecuencia y en las mujeres el segundo (por detrás del cáncer de mama). Sin embargo, si consideramos el global de la población, con ambos sexos a la vez, el cáncer colorrectal es el más frecuente (13,6%), y la tercera causa de muerte más frecuente en Europa (30%), después del cáncer de pulmón, con una mortalidad del 12.2% [65, 80, 81]

Todos los pacientes con diagnóstico de carcinoma colorrectal (CCR), requieren inicialmente de una exhaustiva anamnesis clínica para registrar otros episodios y enfermedades familiares relacionadas, ya que el 5% de estos tumores tienen un origen hereditario (Síndrome de Lynch y Poliposis Adenomatosa Familiar). Este es un punto importante, ya que los tumores con alteraciones genéticas se asocian a un peor pronóstico [81].

El hígado es el lugar más frecuente de aparición de metástasis de carcinoma colorrectal debido al drenaje venoso portal del tracto gastrointestinal [82]. Se ha estimado que entre un 15-25% de los pacientes con carcinoma colorrectal presentarán metástasis sincrónicas en el diagnóstico, mientras que entre un 50-75% de los pacientes lo harán de forma metacrónica dentro de los primeros tres años después de la cirugía del tumor primario [11, 80-87]. Para su diagnóstico, se recomienda el estudio mediante una TC abdominal o RM de alta calidad para establecer un mapeo de las lesiones hepáticas antes de la cirugía. Se recomienda completar el estudio mediante un TC torácico y pélvico para descartar enfermedad extrahepática, y un PET (Tomografía de emisión de positrones) en casos de elevado riesgo de enfermedad extrahepática, sin existir un consenso establecido para su uso en todos los pacientes [65]

Dependiendo del estadio de la enfermedad, podemos encontrar metástasis hepáticas (MH) entre el 20-70% de los casos, y éstas representan la principal causa de mortalidad en esta enfermedad [18, 88, 89].

Aunque los pacientes con MH tienen un peor pronóstico, algunos de ellos (25-40%) pueden beneficiarse de la cirugía radical, incluso consiguiendo la curación de la enfermedad. Es por ello que la cirugía de las metástasis se ha considerado como la única opción curativa para tratar el cáncer colorrectal metastásico confinado al hígado [29, 86, 87, 89-92], con una supervivencia libre de enfermedad a los cinco años del 40-58% [13, 65].

Sin embargo, de los pacientes que metastatizan, solo entre un 10-20% lo hace con metástasis inicialmente resecables, y de estos un 66% presentaran recidiva de la enfermedad (un 30-40% a nivel hepático) en los siguientes 30 meses después de la cirugía [18, 29, 66, 80, 83, 85, 87, 93, 94]. En este grupo de pacientes que recidivan a nivel hepático, es posible plantearse una nueva cirugía, debido a la capacidad del hígado de regenerarse a su volumen prequirúrgico sin presentar alteraciones histológicas o funcionales. Además, este tipo de pacientes tienen una mortalidad y morbilidad similar a los pacientes sometidos a una primera cirugía hepática [87, 95].

Cuando las metástasis hepáticas se consideren definitivamente irreseables, ya que no han respondido al tratamiento quimioterápico con opciones curativas, la quimioterapia

paliativa puede ser una opción, ya que aumenta la supervivencia y mejora la calidad de vida [18, 91] .

En los últimos 20 años, el manejo de los pacientes con MH de CCR ha evolucionado gracias a un abordaje médico multidisciplinar, a cambios en el tratamiento oncológico y a la aparición de nuevas terapias regionales, como la infusión de quimioterapia en la arteria hepática y la ablación por radiofrecuencia. A todo esto cabe sumarle las mejoras en la técnica quirúrgica y en los criterios de selección, que han permitido aumentar el número de pacientes tributarios a una cirugía resectiva, ya que la cirugía continúa siendo el tratamiento de elección para curar o aumentar el tiempo de supervivencia, siempre que se pueda conseguir una resección completa[29, 83, 90, 93].

La resección completa (R0) se define como la eliminación de todas las lesiones metastásicas asegurando un margen de resección libre de enfermedad. Tradicionalmente se entendía como margen de resección libre aquel mayor a un centímetro sin enfermedad. Sin embargo, actualmente se ha demostrado que los márgenes subcentimétricos (de al menos 1mm) libres de enfermedad a nivel anatomopatológico, no influyen en la recidiva de los pacientes a quienes se ha intervenido por metástasis hepáticas de carcinoma colorrectal [29, 85, 96, 97].

En muchos casos, para conseguir una resección R0, el manejo de los pacientes puede incluir cirugía en uno o dos tiempos en función de la localización de las lesiones [93], y es un aspecto importante ya que los pacientes con una resección R0 tienen una supervivencia a los cinco años del 45%, y a los diez del 25% [90].

En los años 1980, Ekberg definió unos criterios restrictivos para valorar la resecabilidad de las MH. Entre ellos figuraban la presencia de menos de cuatro lesiones hepáticas (uni o bilobares), la ausencia de enfermedad extrahepática y la posibilidad de dejar márgenes de resección mayores a 1cm. Posteriormente, Steele, para los casos de MH de CCR, definió como imprescindibles la presencia de tres o menos metástasis a las que se pudiera realizar una resección R0, y la ausencia de comorbilidades y de enfermedad extrahepática [83].

Estos criterios que se definieron inicialmente, se han ido modificando a lo largo de los años. Actualmente, en centros de referencia de cirugía hepática, el número o tamaño de

las lesiones hepáticas, así como su localización, no se consideran una contraindicación si la cirugía es técnicamente factible y si es posible mantener un remanente hepático suficiente para asegurar una buena función hepática en el postoperatorio. Se considera indicada la cirugía de metástasis hepáticas cuando es posible la resección de todas las metástasis visibles, manteniendo un mínimo de dos segmentos hepáticos remanentes en continuidad que constituyan como mínimo un 25-30% del hígado remanente con buen drenaje vascular y biliar [29, 65, 81, 83, 90, 92, 93, 95, 98].

Así mismo, pese a que durante años se ha considerado la enfermedad extrahepática como una contraindicación absoluta para la cirugía de las lesiones hepáticas, actualmente se ha demostrado que en pacientes seleccionados, la cirugía resectiva proporciona una supervivencia de entre un 12-37% a los cinco años [29, 93]. Los únicos requerimientos para plantearse al cirugía son una buena respuesta al tratamiento quimioterápico y la expectativa de poder realizar una resección R0 [93], de manera que actualmente, la presencia de enfermedad extrahepática quirúrgicamente resecable (pulmón, recidiva colorrectal u ovario entre otras) simultánea a la presencia de MH, ha dejado de ser una contraindicación para la resección de los nódulos hepáticos. Pese a todo, en este tipo de pacientes, la recidiva se produce en el 95% de los casos [29, 83].

En el caso concreto de metástasis hepáticas y pulmonares, los requisitos para su resección son que el tumor primario o su recidiva local estén controlados o sean controlables, que sólo presente lesiones metastásicas en hígado y pulmón, que una cirugía R0 tanto en hígado como en pulmón sea técnicamente posible y que el estado basal y características del paciente hagan suponer que tolere adecuadamente la cirugía [29]. En estos casos de cirugía combinada, la expectativa de supervivencia a los cinco años se encuentra entre el 30 y el 40%. Cabe destacar que los pacientes que metastatizan en primer lugar a nivel pulmonar, o los que presenten enfermedad sincrónica, tienen un peor pronóstico que los que lo hacen inicialmente en el hígado y de forma metacrónica [29].

Por consiguiente, se considera enfermedad hepática irresecable la afectación de más del 70% del hígado, que comprometa seis o más segmentos, la invasión de las dos ramas portales o de las tres venas suprahepáticas o la imposibilidad de ofrecer una resección R0 manteniendo un remanente hepático suficiente para poder mantener una buena



función hepática en el postoperatorio, y, desgraciadamente, esta es la forma de presentación más frecuente de las metástasis hepáticas de carcinoma colorrectal [65, 93, 99].

Este tipo de pacientes considerados irresecables pueden llegar a ser rescatados si presentan una buena respuesta a la quimioterapia neoadyuvante. La opción de recibir una cirugía radical, con una resección R0, mejora el pronóstico, consiguiendo una supervivencia a los cinco años del 28%-43%, con una mortalidad y morbilidad parecida a aquellos que tienen enfermedad hepática resecable de entrada [81, 89-91, 93, 94].

De esta forma, y mayoritariamente gracias al tratamiento quimioterápico, se ha podido aumentar el número de pacientes tributarios a someterse a una cirugía hepática curativa por MH de CCR, de manera que entre un 10-30% de pacientes con metástasis inicialmente irresecables, gracias a diferentes estrategias (tratamiento quimioterápico neoadyuvante, cirugía en dos tiempos...) pueden ser resecados [11, 18, 89, 90, 93, 99]

En los casos de enfermedad hepática multilobar y múltiple, la estrategia a seguir debe de ser multimodal, iniciando el tratamiento con quimioterapia neoadyuvante, y plantear una cirugía hepática en dos tiempos si ha respondido al tratamiento quimioterápico. La combinación de agentes quimioterápicos tales como 5-Fluorouracil/Leucovorin en combinación con Irinotecan o Oxilipatino, o bien una triple combinación de los tres (FOLFOXIRI) asociados o no a Bevacizumab o Cetuximab, son una de las pautas más usadas, siendo importante destacar que la cirugía deberá realizarse tan pronto como sea posible para evitar el daño hepático asociado a largos ciclos de quimioterapia [99]. En aquellos casos en que se prevea que el remanente hepático será menor al 25-30% en hígado sano, es preferible realizar una embolización portal previa a la cirugía.

Si las lesiones hepáticas responden bien al tratamiento quimioterápico, es posible iniciar la cirugía con una resección limitada de uno de los lóbulos, y en un segundo tiempo realizar la resección mayor contralateral. En este tipo de abordajes, la embolización portal prevé en un término de tres semanas entre un 10-25% de aumento del futuro remanente hepático [93]. Así mismo, es frecuente que posteriormente a la cirugía en dos tiempos, este tipo de pacientes reciba a su vez, tratamiento quimioterápico adyuvante [93].

El abordaje quirúrgico de los pacientes con metástasis hepáticas sincrónicas puede ser variado en función de cada paciente. Se considera que la cirugía simultánea de colon e hígado está indicada en aquellos pacientes con enfermedad sincrónica que no requieren una resección hepática mayor, o en aquellos que requieran una hepatectomía mayor pero sin combinarla con una cirugía de recto [65, 100]. Este tipo de cirugías debe realizarse en centros de tercer nivel con cirujanos expertos en cirugía colorrectal y hepatobiliopancreática. Se ha demostrado, que en este tipo de casos, la cirugía es segura, permite ahorrar la realización de dos intervenciones y de la misma forma, se evita la posible toxicidad de la quimioterapia neoadyuvante [29, 93, 100]. Algunos estudios consideran que no aumenta la tasa de complicaciones postoperatorias, no altera el tiempo libre de recidiva y que sin embargo, se asocia a una menor estancia hospitalaria, a una disminución del tiempo quirúrgico en global y de la necesidad de transfusión sanguínea [100].

Se considera que este tipo de pacientes que se interviene de forma sincrónica, si la cirugía hepática que requieren no es una resección mayor, no tienen un aumento ni de la mortalidad ni de la morbilidad postoperatoria (mortalidad del 0.5-1%, morbilidad 12.5-14%). Sin embargo, si se asocia a una cirugía hepática mayor, ésta aumenta, con una mortalidad entre el 1.4%-8.3% y una morbilidad entre el 15.1% y el 36.1% [29]. Así mismo, aunque las metástasis sean inicialmente resecables, algunos estudios como la guía ESMO publicada por Schmoll et al. en 2012, recomiendan iniciar el tratamiento con tres meses de quimioterapia pre y postoperatoria con FOLFOX o bien, realizar la cirugía directa y administrar posteriormente seis meses de quimioterapia postoperatoria con FOLFOX [81]

En caso de plantearse la cirugía en dos tiempos, normalmente se realiza en primer lugar la cirugía del tumor colorrectal seguida de la cirugía de las metástasis. Sin embargo, en determinados pacientes con avanzada enfermedad hepática, podemos encontrarnos con el inconveniente de no poder realizar la resección hepática debido a la progresión de la enfermedad metastásica durante el tratamiento del tumor primario. Debido a esto, en un estudio dirigido por Mentha et al. en 2008, se consideró (en casos seleccionados con enfermedad colorrectal asintomática no oclusiva), la realización en un primer término de quimioterapia neoadyuvante, seguido por la cirugía de las metástasis hepáticas y

posteriormente de la cirugía del tumor primario [93, 101], ya que se considera que en estos casos, la curación de las metástasis hepáticas y no el tumor primario es el que afecta al pronóstico del paciente [29].

Tal y como ya se ha comentado, las MH tienen una alta recidiva, con una frecuencia del 30-40% en el hígado. En estos casos, se puede indicar una rehepatectomía si se considera que se podrá ofrecer una resección R0, ya que se ha demostrado que la rehepatectomía presenta una morbilidad y una mortalidad parecidas a la resección hepática primaria, con una mortalidad entre el 0-5% y una morbilidad del 7-30% [29]. El beneficio es claro, ya que en estos casos el tiempo libre de enfermedad a los cinco años es del 16-48% [29].

Por lo que respecta a la linfadenectomía, se considera innecesaria su realización de forma rutinaria durante la cirugía hepática si no hay evidencia clínica o radiológica de afectación linfática, ya que su realización no se asocia a un aumento de la supervivencia [29]. En los casos de pacientes con adenopatías patológicas a nivel portal (adenopatías localizadas en el ligamento hepatoduodenal), la cirugía hepática no debería ser realizada de forma rutinaria, excepto en casos concretos en los que no queda una evidencia clara, los que presenten una buena respuesta a la quimioterapia y los que cursen con adenopatías limitadas con enfermedad hepática resecable, en quienes puede ser valorada. Sin embargo, en los estudios publicados no hay un consenso unánime del proceso a seguir [90].

Gracias a todos estos avances, la supervivencia media de los pacientes con metástasis hepáticas de CCR ha aumentado, siendo actualmente a los cinco años del 35-50%, y a los 10 años del 16 al 23% [11, 29, 83, 88].

Diversos estudios entre los que se encuentran Fong et al. en 1999, han evaluado los factores de riesgo de recidiva después de la cirugía de las metástasis hepáticas: Entre ellos encontramos las metástasis hepáticas sincrónicas, el intervalo libre de enfermedad menor a doce meses, más de una lesión metastásica, más de 5cm de tamaño y niveles de Antígeno Carcinoembrionario (CEA) mayor de 200ng/mL. En base a estos factores de riesgo, este grupo determinó que los pacientes con los cinco factores de riesgo presentaba una supervivencia a los cinco años del 14%, en comparación con un 60% en los casos en que no se asociaba ningún factor de riesgo [80, 83, 102]. Sin embargo este

estudio solo se validó para las metástasis inicialmente resecables y no incluyó la quimioterapia preoperatoria, por lo que se limita mucho su uso en la actualidad.

De la misma forma que Fong et al. en 1999, otros estudios han intentado evaluar los factores de riesgo de recidiva, para de esta forma, poder planificar un tratamiento más específico en cada caso. Así pues, Norlindger et al. en el 1996 describieron 5 factores de riesgo de mal pronóstico, entre los que se encontraban la afectación linfática del tumor primario, las metástasis múltiples, los nódulos con un tamaño mayor a 5cm, las metástasis sincrónicas y los altos niveles de marcadores tumorales. Si las metástasis eran técnicamente resecables, este estudio determinó que los pacientes que presentaban más de un factor de mal pronóstico requerirían previa a la cirugía, la administración de quimioterapia neoadyuvante [96].

Actualmente estos factores de riesgo, y otros, como los descritos por el grupo de Figueras en 2007 (más de dos lesiones hepáticas y enfermedad extrahepática) tienen relevancia en el pronóstico de la enfermedad, aunque no contraindican la cirugía [85, 93, 103].

En el 2008, el grupo dirigido por Rees[104] identificó los factores de riesgo asociados a la supervivencia en aquellos pacientes sometidos a una cirugía hepática primaria por MH de carcinoma colorrectal, describiendo el Índice de Predicción Basingstoke. Observaron que los principales factores determinantes para la supervivencia fueron la afectación del margen quirúrgico, el diámetro tumoral mayor a 10cm y la presencia de adenopatías tumorales. Estos tres factores, junto con los niveles de CEA, el número de metástasis hepáticas y la diferenciación tumoral permitieron crear una tabla de conversión que ofrece la tasa de supervivencia tanto si se aplica preoperatoriamente como a nivel postoperatorio. Así pues, según sus resultados, un paciente que presentara todos los factores de riesgo tendría una supervivencia del 2% a los cinco años.

Recientemente, en un estudio publicado en 2011 por el *International Liver Metastases Survey*, se han definido como factores asociados a un peor pronóstico, la afectación linfática, valores de CEA anormales y el número de lesiones hepáticas. Además, más de seis ciclos de tratamiento quimioterápico preoperatorio, resección R2 (incompleta a

nivel macroscópico), enfermedad extrahepática concomitante y progresión pese al tratamiento quimioterápico también se asociaron con un peor pronóstico[80].

Gracias a estos estudios y a las mejoras y descubrimientos de nuevos agentes quimioterápicos, como el Oxaliplatino o el Irinotecan, actualmente disponemos de nuevas perspectivas para el manejo de los pacientes con enfermedad tanto resecable como no resecable de entrada [18, 85].

## **2.6 Quimioterapia en el manejo de los pacientes con MH de CCR**

Las pautas estándares de quimioterapia en el manejo de los pacientes con metástasis hepáticas de carcinoma colorrectal se basan en la combinación de 5-Fluorouracil (5-FU) con Leucovorin (también conocido como ácido fólico) en combinación con Irinotecan (FOLFIRI) u Oxaliplatino (FOLFOX). Estas pautas han incrementado la respuesta de las MH de CCR en un 60% [89, 99, 105].

El uso adicional de agentes biológicos junto con la quimioterapia convencional, parece aumentar esta tasa de respuesta, y por lo tanto aumentar el número de pacientes candidatos a la cirugía [89].

Recientemente, el descubrimiento de nuevas terapias biológicas ha colaborado en mejorar los resultados obtenidos en el tratamiento de las MH de CCR. A destacar, los anticuerpos monoclonales del receptor del factor de crecimiento antiepidermal (EGFR) Cetuximab y Panitumumab, y los anticuerpos anti-factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) Bevacizumab.

Este grupo de nuevos fármacos han demostrado una acción sinérgica cuando son asociados al tratamiento quimioterápico habitual, aumentando el tiempo de supervivencia libre de enfermedad [83]. Sin embargo, son necesarios nuevos estudios para ajustar la pauta y establecer la mejor combinación en el grupo de pacientes más adecuados.

### 2.6.1 Quimioterapia neoadyuvante

La quimioterapia neoadyuvante hace referencia a la administración de quimioterapia en pacientes con metástasis resecables o potencialmente resecables antes de la cirugía, con o sin la administración de quimioterapia adyuvante administrada después de la cirugía [65].

Su administración en las metástasis resecables de entrada está en debate. Según Grundmann, en una revisión del tratamiento quirúrgico de las metástasis de carcinoma colorrectal en el 2011, la quimioterapia neoadyuvante solo debería ser reservada en aquellos pacientes metastásicos potencialmente resecables o aquellos ya de entrada irresecables, y ofrecer la cirugía directa en aquellos que sí lo son [29], ya que la quimioterapia en pacientes irresecables o potencialmente resecables ofrece entre un 15-30% de probabilidades de poder ser resecados posteriormente, y ofrece una supervivencia a los 5 años del 30-35% [29, 99].

Sin embargo, otros grupos argumentan a favor de la quimioterapia neoadyuvante de entrada en todos los pacientes metastásicos, que puede aumentar la tasa de resección y favorecer la realización de una cirugía más limitada, que tiene efecto sobre las micrometástasis, que valora la respuesta a la quimioterapia identificando pacientes con peor pronóstico y que aumenta el tiempo libre de recidiva [65, 80, 81, 86, 88, 99].

La *European Society for Medical Oncology* (ESMO), recomendó en la guía clínica publicada por Schmoll et al. en 2012, que solo deberían realizar cirugía directa aquellos pacientes con tumores solitarios menores a 2cm y con buenos factores pronósticos, ya que en caso de responder bien a la quimioterapia, la lesión podría no ser quirúrgicamente visible. Consideran que los pacientes incluidos en este grupo deberían recibir postoperatoriamente seis meses de quimioterapia adyuvante con 5-FU con oxaliplatino (FOLFOX). Por lo que respecta a los tumores que no cumplan estos requisitos, deberían ser sometidos a tres meses de quimioterapia neoadyuvante previa a la cirugía seguido de tres meses más quimioterapia adyuvante [29, 80, 81, 99].

Así mismo, estos mismo autores, refieren que la quimioterapia neoadyuvante puede ser un buen test para observar la respuesta del tumor, ya que el hecho de que las metástasis

progresen durante el tratamiento con quimioterapia se considera un factor de mal pronóstico, incluso aunque las metástasis puedan ser reseçadas [83, 106], con una supervivencia del 8% a los cinco años. Debido a esta baja tasa de supervivencia, varios autores consideran que la progresión de la enfermedad durante el tratamiento es un motivo para no realizar la cirugía resectiva, ya que no ofrece claros beneficios [66, 86, 89, 92, 93, 107].

La quimioterapia neoadyuvante es frecuente en el manejo multidisciplinar de las metástasis hepáticas de carcinoma colorrectal. Sin embargo ésta puede asociarse a daño hepático, en función del tipo de quimioterapia administrada y el número de ciclos recibidos.

El Irinotecan se ha visto relacionado con cambios de estadohepatitis, que se asocian a un aumento de la morbilidad y mortalidad perioperatoria, concretamente relacionados con el riesgo de desarrollar insuficiencia hepática en aquellos pacientes sometidos a una resección hepática mayor [66, 81, 86] .

Por lo que respecta a las lesiones vasculares, se han visto relacionadas con el tratamiento quimioterápico con Oxaliplatino [66, 81]. La lesión hepática más frecuente en este tipo de casos es el daño sinusoidal, aunque se ha demostrado que no aumenta la morbilidad ni la mortalidad perioperatoria [66, 86]. Sin embargo, lesiones más graves como la necrosis hemorrágica centrolobulillar y los nódulos de regeneración hiperplásicos, también relacionados con el uso de este fármaco, sí que aumentan la morbilidad, con un aumento (según algunos estudios) del riesgo de sangrado intraoperatorio que pueda requerir de una transfusión de concentrados de hemáties[18, 108]. Ambas situaciones se han relacionado con un aumento de la morbilidad tras la hepatectomía, aunque no se relaciona con un aumento de la mortalidad [18, 83, 108].

El daño hepático se ha visto relacionado tanto al tratamiento con Fluoropirimidinas como con Irinotecan, pudiendo llegar al 20% en este último en algunas series [66]. Por esto es muy importante la evaluación preoperatoria de la función hepática en este tipo de casos, que viene dada por el tiempo, duración y tipo de quimioterapia administrada, intentado durante la cirugía minimizar la pérdida de parénquima hepático y mantener un mínimo de 25-30% de remanente en los pacientes que han recibido tratamiento

prolongado con quimioterapia, e intentar evitar así la morbilidad relacionada con la insuficiencia hepática post-operatoria [28, 83, 107].

En aquellos pacientes con lesión hepática postquimioterapia establecida, se requerirá un mayor remanente para mantener una buena función hepática, siendo aconsejable dejar un mínimo del 40% [28].

Hay varias opciones de tratamiento dentro de la quimioterapia neoadyuvante. Algunos estudios han evaluado el tratamiento neoadyuvante con Folfox/Xelox (capecitabina con oxaliplatino) y Xelox con Bevacizumab. Otros, entre los que se encuentra el estudio fase III de la *European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)*[88] comparó la respuesta de un grupo de pacientes con enfermedad hepática inicialmente resecable a quien se les administró quimioterapia neoadyuvante con seis ciclos de Folfox-4 y seis ciclos más de tratamiento adyuvante (5 fluorouracil-leucovorin-oxaliplatino), con otro grupo en el que se realizó cirugía sola de entrada. En este estudio se evidenció que la administración de quimioterapia neoadyuvante aumentaba el tiempo libre de recidiva respecto al otro grupo en un 25% y era compatible con la realización de la cirugía hepática posterior, sugiriendo que la mayoría de pacientes con metástasis hepáticas de carcinoma colorrectal deberían ser tratados con quimioterapia aun sin tener en cuenta el grado de resecabilidad [29, 82, 88]. Sin embargo, queda en duda si este beneficio es atribuible a la quimioterapia neoadyuvante o a la adyuvante [29].

Como ya se ha descrito, debido a que las lesiones hepáticas post quimioterapia pueden afectar a cirugía posterior y de la misma forma, a la morbilidad postoperatoria, actualmente una de las pautas de tratamiento neoadyuvante aceptadas es la terapia combinada de ácido fólico con 5-Fluorouracil en combinación con Irinotecan o con Oxaliplatino, con un máximo de seis ciclos, ya que se ha determinado como una pauta segura y de bajo riesgo de daño hepático [18, 29, 80, 83]. También se puede combinar con un agente biológico (Bevacizumab o Cetuximab) en los pacientes que presenten un buen estado general [29].

Otro punto a tener en cuenta es el coste-efectividad, ya que el coste del tratamiento quimioterápico neoadyuvante es menor que el coste de la cirugía hepática. Tal y como se ha comentado, según el estudio de Nordlinger et al. en 2008, la administración de la



quimioterapia neoadyuvante tiene beneficios desde el punto de vista clínico. En los casos en que la enfermedad progresa, varios autores entre los que se encuentran el grupo de Gonzalez et al.[93], contraindican la cirugía dado el mal pronóstico a largo plazo que presentan [29]. De esta forma, y visto desde un punto de vista económico, la quimioterapia neoadyuvante permitiría ahorrar la cirugía en aquellos pacientes con progresión metastásica [82, 100].

Otro de los problemas asociados al uso de quimioterapia neoadyuvante es la desaparición de metástasis previamente vistas en pruebas de imagen (“*missing metastasis*”) debido a una respuesta clínico-radiológica completa (con una frecuencia del 4%). En el caso de que se planeara realizar una resección anatómica, la respuesta clínico-radiológica completa deja de ser un problema, ya que la cirugía se basará en las pruebas de imagen previas. El problema se basa en aquellas lesiones que requieran de una resección no anatómica, ya que el hecho de no ser visibles quirúrgicamente implica que no puedan ser resegadas. Este es un punto importante a tener en cuenta, ya que la respuesta clínico-radiológica completa no implica a su vez una respuesta anatomopatológica completa, por lo que la enfermedad que no es resegada casi siempre recidiva [81, 86, 89, 93]

Está descrito que la respuesta completa a nivel anatomopatológico en pacientes con enfermedad metastásica confinada al hígado es un factor de buen pronóstico y se asocia a una supervivencia a los cinco años del 65%, mayor que en los casos de respuesta completa a nivel clínico-radiológico [89]. Por lo tanto, se debe realizar la cirugía antes de la desaparición de las lesiones hepáticas, y de la misma forma realizar la cirugía hepática (en caso de resecciones anatómicas) siguiendo la localización de las lesiones previa a su desaparición radiológica. En casos de lesiones que requirieran una resección limitada, o bien que no puedan ser resegadas, es importante un seguimiento exhaustivo por el alto riesgo de recidiva que presentan [29, 80, 86, 89, 90].

El estudio dirigido por Adam et al. en 2008 describió los factores predictivos de una respuesta completa a nivel anatomopatológico. Entre ellos destacan las metástasis hepáticas con un tamaño menor a 3 cm y niveles de CEA al diagnóstico menores a 30ng/mL, mientras que consideran la edad menor a sesenta años como un factor predictivo de respuesta completa a nivel clínico-radiológico. Este grupo considera que

aquellos pacientes que consiguen una respuesta anatomopatológica completa después de la quimioterapia neoadyuvante presentan un aumento de la supervivencia a los cinco años, pudiendo llegar a ser del 75% [83, 89, 92].

Debido a estos factores, y al riesgo de “*missing metastasis*”, es importante un control exhaustivo de los pacientes que reciben quimioterapia neoadyuvante, siendo recomendado hacer un control mediante una TC a los dos meses del inicio del tratamiento.

En aquellos pacientes inicialmente irresecables, se ha demostrado que la mejor opción de tratamiento es la administración de un tratamiento quimioterápico agresivo que permita disminuir el tamaño tumoral, intentando provocar las mínimas consecuencias en el parénquima hepático para permitir una cirugía resectiva con un riesgo aceptable (si es que se reduce la enfermedad hepática) [65, 105]. Una de las opciones es iniciar tratamiento quimioterápico con 4-6 ciclos de FOLFOX o FOLFIRI con Bevacizumab o Cetuximab y posteriormente reevaluar su resecabilidad [65].

Es importante controlar el número de ciclos debido al riesgo de desarrollar estatohepatitis. Este hecho puede llegar a ser un factor limitante en la cirugía, debido a que requerirá un mayor remanente hepático para evitar la insuficiencia hepática postoperatoria y puede aumentar el riesgo de sangrado [18, 93]. Una TC de control permitirá observar si la enfermedad es o no resecable, para planificar la cirugía.

En el caso de los pacientes que hayan recibido tratamiento con Bevacizumab, la cirugía (en caso de poder realizar una resección R0), deberá llevarse a cabo a las 6-8 semanas del final del tratamiento, para minimizar los efectos antiangiogénicos del fármaco y disminuir el riesgo de hemorragia [18].

### 2.6.2 Quimioterapia adyuvante

Es frecuente en nuestro medio la utilización de quimioterapia adyuvante, aunque su beneficio no ha sido estadísticamente demostrado [81].

Se cree, que los pacientes que se someten a una cirugía resectiva por metástasis hepáticas de carcinoma colorrectal presentan un aumento en el riesgo de recidiva a nivel extrahepático probablemente por diseminación de células tumorales. El objetivo del tratamiento con quimioterapia adyuvante es erradicar estas células [109].

Varios estudios entre los que se encuentran dos estudios randomizados fase III, han evaluado el tratamiento adyuvante mediante la combinación de Fluorouracil con Leucovorin (5-FU/LV) durante seis meses después de la cirugía R0 respecto a la cirugía sola [94, 110]. Estos estudios, aunque mostraron una cierta mejora en los pacientes que recibieron tratamiento adyuvante desde el punto de vista de supervivencia libre de enfermedad, no aportan suficiente evidencia científica a favor del tratamiento adyuvante en pacientes con una resección R0. Sin embargo, sí se recomienda su uso sobre todo en aquellos pacientes que no hayan recibido quimioterapia previa, ya que se prevé que podría aumentar el tiempo libre de recidiva y aumentar la supervivencia.

Por lo tanto, si es posible y el paciente lo tolera, se debería administrar quimioterapia adyuvante después de la cirugía hepática con FOLFOX asociado o no a Bevacizumab, intentando no superar los seis meses del total de ciclos de quimioterapia administrada (tiempo donde se incluyen los ciclos de quimioterapia pre y post cirugía) [88, 94, 99].

## **2.7 Otros tratamientos**

Otros tratamientos a tener en cuenta en el manejo de estos pacientes incluye la ablación por radiofrecuencia. Esta técnica está indicada en lesiones menores de 3cm y que se encuentren a cierta distancia de los grandes vasos hepáticos, ya que uno de sus inconvenientes es la disipación del calor debido al corriente sanguíneo, que limita su eficacia. No se recomienda su uso como sustituto a la cirugía en pacientes resecables, aunque sí de forma combinada para conseguir una resección R0 y en casos de pacientes considerados no quirúrgicos por su elevada morbilidad [99]

Es importante destacar que la posibilidad de disponer de un aparato de radiofrecuencia intraoperatoria y realizar una cirugía resectiva combinada, consigue aumentar el número

de pacientes a quien se puede realizar una cirugía R0 [90]. En este tipo de cirugía la mortalidad no varía a la esperada en una cirugía convencional (con mortalidad del 2.3%), y una morbilidad del 19.8% [29].

De la misma forma, en los pacientes con recidiva hepática, la radiofrecuencia es una buena alternativa siempre y cuando la lesión sea menor a 3cm. En los casos de nódulos de mayor tamaño es preferible, siempre que sea posible, la rehepatectomía [93].

Otra de las opciones de las que se dispone para el manejo de las metástasis hepáticas de carcinoma colorrectal es la quimioterapia intraarterial. Esta se basa en el hecho de que las metástasis hepáticas se nutren principalmente del flujo arterial, mientras que el parénquima hepático lo hace a partir del flujo venoso portal, por lo que la administración directa de la quimioterapia intraarterial permite un tratamiento más selectivo respetando el parénquima circundante [111]. Sin embargo su uso no permite actuar sobre lesiones extrahepáticas ocultas en el momento del diagnóstico, por lo que se recomienda su uso en el contexto de un manejo multidisciplinar de manera conjunta al tratamiento quimioterápico sistémico [111]. De esta manera, está indicada (conjuntamente con el tratamiento sistémico) en aquellos pacientes con metástasis hepáticas de carcinoma colorrectal irresecables como primera línea de tratamiento o como segunda en aquellos casos de progresión después de la primera línea de quimioterapia administrada, y no se recomienda su uso en casos de enfermedad extrahepática [111].

Para concluir, queda claro que el pronóstico de los pacientes con metástasis hepáticas de primario colorrectal depende, en gran medida, de la opción que tengan de recibir un tratamiento multimodal y multidisciplinar, a manos de cirujanos expertos, oncólogos y radiólogos, principalmente en centros con gran experiencia. Así mismo, la quimioterapia pre y/o post operatoria, aun y sus múltiples aplicaciones y variabilidades, ha demostrado reducir la recidiva y aumentar la supervivencia, y debe ser usada en aquellos pacientes a quienes se pueda realizar una resección completa R0.



### **3. HIPÓTESIS**



### 3. HIPÓTESIS

El tratamiento de los pacientes con metástasis hepáticas de carcinoma colorrectal debe ser llevado a cabo por un equipo multidisciplinar con amplia experiencia y que tenga posibilidades de aplicar cualquiera de los tratamientos disponibles (cirugía, quimioterapia, radioterapia y ablación). Actualmente, la resección quirúrgica asociada a quimioterapia (neoadyuvante y/o adyuvante) es la única opción terapéutica con intención curativa [29, 83, 90, 93].

El “manejo” multidisciplinar de estos pacientes ha permitido aumentar el número de pacientes que pueden finalmente beneficiarse de la cirugía. Sin embargo, como consecuencia de este aumento en el número de indicaciones, una mayor proporción de pacientes presenta en la actualidad factores negativos de riesgo quirúrgico como son la administración de quimioterapia preoperatoria, enfermedad bilobular o una edad más avanzada. Todos estos factores, pueden condicionar un aumento de la morbimortalidad postoperatoria.

Por otra parte, a pesar de los avances en el tratamiento, la recidiva después de la cirugía sigue siendo frecuente. La recidiva global a los 5 años es del 40-74%, (hepática; 62% y extrahepática; 27%)[112]. Es previsible que con la ampliación de indicaciones estos resultados puedan empeorar.

Dada la distribución del flujo portal, el hígado derecho resulta afectado por las lesiones metastásicas con más frecuencia que el hígado izquierdo. Por lo tanto, no es de extrañar, que la hepatectomía derecha sea una opción técnica que se realiza con frecuencia en el tratamiento de las metástasis hepáticas de primario colorrectal.

La movilización completa del hígado derecho antes de la transección del parénquima hepático ha sido durante muchos años el estándar para la realización de una hepatectomía derecha. Sin embargo esta movilización puede implicar un riesgo de hemorragia grave por avulsión de algunas venas de drenaje, o ser muy dificultosa en pacientes con tumores próximos a la vena cava o al ostium de la vena suprahepática



derecha [6]. Por otra parte, el proceso movilización del hígado derecho puede comportar una compresión prolongada e isquemia del futuro remanente izquierdo, y una situación de inestabilidad hemodinámica por la torsión de la vena cava inferior. Ambos factores pueden influir negativamente en la evolución de la función hepática post-operatoria.

Algunos autores consideran que al evitar la movilización del hígado durante la resección no sólo se disminuye el riesgo de insuficiencia hepática, sino que al limitar la manipulación hepática se podría disminuir también el riesgo de dispersión de células tumorales [11, 74].

Con objeto de minimizar la morbilidad postoperatoria, la técnica quirúrgica ha ido evolucionando, especialmente en lo que se refiere a las resecciones mayores. En este sentido, algunas de las aportaciones más recientes son la hepatectomía derecha sin movilización hepática descrita por Lai et al. en el contexto de resección de hepatocarcinomas de gran tamaño[70], y la maniobra de suspensión descrita por Belghiti et al. en el 2001[6, 34, 74].

La hepatectomía derecha realizada por vía anterior y asociada a la maniobra de suspensión evita la necesidad de movilizar del hígado derecho previa a su transección, y ha demostrado ser una técnica factible y segura en la mayor parte de los casos. Según nuestra hipótesis, esta técnica quirúrgica se asocia a una disminución del riesgo de hemorragia intraoperatoria y dada la ausencia de compresión del hígado remanente podría mejorar la tolerancia a la resección y disminuir el riesgo de insuficiencia hepática. Así mismo, podría asociarse a una disminución de la diseminación tumoral intraoperatoria, y a una menor incidencia de recidiva tumoral a largo plazo.

## **4. OBJETIVOS**



## **4. OBJETIVOS**

1- Valorar la aplicabilidad de la hepatectomía derecha sin movilización previa a la hepatotomía, con maniobra de suspensión asociada.

2- Valorar la seguridad de la técnica de la hepatectomía derecha sin movilización y con maniobra de suspensión evaluando las complicaciones intraoperatorias relacionadas con la técnica.

3- Valorar los resultados de la hepatectomía derecha sin movilización y con maniobra de suspensión comparándolos con los de la técnica estándar en relación con las siguientes variables:

- Hemorragia intraoperatoria.
- Incidencia de complicaciones postoperatorias intraabdominales
- Incidencia de insuficiencia hepática postoperatoria.
- Evolución de función hepática postoperatoria.
- Mortalidad postoperatoria.
- Estancia hospitalaria
- Recidiva de la enfermedad tanto a nivel hepático como extrahepático a los 2 años



## **5. METODOLOGÍA**



## 5. METODOLOGÍA

### 5.1 Diseño del estudio

Se ha realizado un estudio prospectivo observacional de intervención para evaluar la influencia de la hepatectomía derecha sin movilización previa a la hepatotomía, (asociada a la maniobra de suspensión o “hanging”) en la evolución postoperatoria a corto y largo plazo de los pacientes intervenidos por MH CCR. Para ello se han considerado dos grupos de pacientes.

El primer grupo (Grupo AH, n=44) está constituido por los pacientes intervenidos por MH CCR en los que se realizó la técnica arriba mencionada en el período comprendido entre enero de 2009 y agosto de 2012. En este período de tiempo, siempre que fue posible, todas las hepatectomías derechas se realizaron con esta técnica.

El segundo grupo (grupo Conv, n=88) lo forman los pacientes intervenidos de manera consecutiva durante el período previo al grupo de estudio y sometidos a una hepatectomía derecha según la técnica convencional con movilización hepática.

La valoración de los casos y la decisión de intervenir quirúrgicamente se tomó un comité multidisciplinar clínico-radiológico. Los datos y resultados obtenidos en ambos grupos de estudio han sido recogidos de forma prospectiva en una base de datos para su posterior estudio.

Los pacientes incluidos en el estudio han sido estudiados, intervenidos quirúrgicamente y controlados por el mismo equipo de cirugía hepatobiliopancreática del Hospital Universitari de Bellvitge. Todos ellos han aceptado entrar en el estudio y han firmado el documento de consentimiento informado.

Todos los procedimientos quirúrgicos han sido realizados por cinco cirujanos *senior* con amplia experiencia en cirugía hepática (más de 50 resecciones hepáticas mayores todos ellos), bajo similares condiciones técnicas y anestésicas en los quirófanos del Hospital



Universitari de Bellvitge que están dotados con una tecnología adecuada para la realización de este tipo de intervenciones.

El seguimiento postoperatorio ha sido realizado por el mismo grupo de cirujanos, mediante controles ambulatorios en el primer y tercer mes postcirugía, y posteriormente cada seis meses. Los controles incluyeron una analítica con bioquímica de función hepática y determinación de CEA, así como una TC abdominal. El seguimiento mínimo de los pacientes supervivientes ha sido de al menos dos años. El tiempo libre de enfermedad se ha calculado desde la fecha de la hepatectomía a la fecha de recidiva de la enfermedad.

Los datos disponibles han sido anonimizados para el análisis del presente estudio mediante su traspaso desde la base de datos asistencial a una base de datos de investigación. Los datos personales de los pacientes han sido suprimidos y se les ha otorgado un número que permite su identificación y anonimización reversible.

Este estudio fue dirigido de acuerdo con la Declaración de Helsinki y ha sido aprobado por el Comité de ética e Investigación de nuestro hospital.

#### 5.1.1 Criterios de inclusión y exclusión:

Los criterios de inclusión de dicho estudio son:

- 1- Hepatectomía derecha electiva
- 2- Indicación por metástasis hepáticas de CCR.
- 3- Ausencia de contraindicación para el acto quirúrgico

Criterios de exclusión:

- 1- Pacientes intervenidos por otras causas.
- 2- Pacientes incluidos en otros protocolos.

### 5.1.2 Descripción de la técnica quirúrgica

La intervención motivo de estudio se inicia con una incisión en J, o una laparotomía media xifopúbica cuando se prevé realizar una resección combinada del colon izquierdo. A continuación se procede a la apertura del plano músculo-aponeurótico y sección del ligamento redondo. Se explora el parénquima hepático mediante una ecografía intraoperatoria con sonda multifrecuencia de 5 a 7,5 MHz (Hawk Ultrasound Scanner Type 2102 BK Medical®, Herlev, Dinamarca) para identificar las lesiones hepáticas a reseccionar, el tamaño y la relación con las estructuras vasculares hepáticas circundantes, así como la presencia de otras lesiones no diagnosticadas preoperatoriamente. La decisión definitiva de la técnica a realizar depende de los hallazgos de dicha exploración. Una vez confirmada la indicación de hepatectomía derecha se procede a realizar la colecistectomía y canulación del conducto cístico (si el paciente no presenta colecistectomía previa). Se continúa con un abordaje extraglisónico del pedículo derecho y se realiza la sección del mismo utilizando una TA carga azul (United States Surgical Corporation, Norwalk, CT)[113]. El espacio entre las venas suprahepáticas derecha y media se disecciona mediante un disector consiguiendo un paso retrohepático de 3-4cm de longitud.

Para la disección caudal retrohepática, el extremo caudal del lóbulo caudado es elevado de la vena cava inferior, y las venas cortas hepáticas ligadas. Posteriormente se procede a la disección siguiendo el plano avascular retrohepático con un clamp o disector por la cara anterior de la vena cava inferior hasta alcanzar el espacio suprahepático entre las venas suprahepáticas media y derecha. Posteriormente se coloca una cinta o Wessel-loop en el trayecto retrohepático para permitir la suspensión del hígado durante la hepatotomía.

Normalmente la disección retrohepática puede realizarse sin encontrar ninguna resistencia importante. En caso de que no fuera así, es preferible no completar esta técnica.

La transección del parénquima se realiza con el bisturí de ultrasonidos. Cuando la situación lo requiere, se realiza un pinzamiento hiliar intermitente en períodos de 15

minutos, con intervalos de cinco minutos de reperfusión. Los pequeños vasos se coagulan con pinzas bipolares, y los de mayor tamaño se ligan en el lado a resecar con clips metálicos y en el remanente con una ligadura de seda o punto de sutura monofilamento. Posteriormente se procede a la sección de la vena suprahepática derecha realizando una sutura continua con prolene o endoGIA y la extracción del hemihígado. Tras la fase de transección se completa la hemostasia mediante coagulación con argón y/o TissueLink. Se comprueba la biliestasia mediante la inyección de azul de metileno o solución de lípidos a través del conducto cístico y se cubre el área de transección del parénquima con un sellante hemostático (Tachosil®; Takeda Pharmaceuticals International GmbH, Zurich, Switzerland).

Para finalizar se procede a la colocación de un drenaje a nivel del lecho de resección, revisión de la hemostasia y cierre de la pared abdominal con PDS doble con sutura continua y colocación de una malla de Prolene fijada con sutura continua de Prolene 2.0, drenaje a nivel subcutáneo y cierre de la piel con ágrafes.

### 5.1.3 Parámetros evaluados

Todos los pacientes sometidos a este estudio han sido evaluados preoperatoriamente por un equipo multidisciplinar. La quimioterapia neoadyuvante se indicó en casos de enfermedad bilobular inicialmente irresecable y en aquellos pacientes con factores de mal pronóstico, según el Score Nordlinger (T4 tumor primario, metástasis sincrónicas y/o múltiples, lesiones mayores a 5cm y/o altos niveles de marcadores tumorales). La quimioterapia adyuvante se recomendó en todos los casos.

Para evaluar la eficacia y seguridad de la hepatectomía derecha mediante la técnica sin movilización hepática y con maniobra de suspensión en pacientes intervenidos por metástasis hepáticas de CCR, se ha realizado la determinación de los siguientes parámetros:

#### A/ Parámetros generales preoperatorios

- Datos demográficos: edad, sexo, peso
- Hepatopatía previa: cirrosis hepática, hepatopatía crónica, resección hepática previa.
- Diagnóstico etiológico que justifica la resección hepática
- Quimioterapia preoperatoria: tipo y duración
- Embolización portal preoperatoria
- Datos analíticos generales: Hemograma, función hepática, función renal.

#### B/ Parámetros intraoperatorios

- N° de concentrados de hematíes transfundidos intraoperatoriamente
- N° de pool de plaquetas transfundidas intraoperatoriamente
- N° de Unidades de plasma fresco transfundidas intraoperatoriamente
- Tipo de resección hepática
- Necesidad de pinzamiento vascular
- Tiempo de pinzamiento vascular
- Complicaciones intraoperatorias
- Causa de imposibilidad de realización de la técnica
- Recuento de volumen del aspirador y peso de gasas

#### C/ Parámetros postoperatorios

- Datos analíticos: Se determinaron alanina aminotransferasa (ALT), bilirrubina (BI), tiempo de protrombina (TP), gammaglutamiltransferasa (GGT) y fosfatasa alcalina (FA). La recogida de estos datos se llevó a cabo de forma seriada durante el postoperatorio los días 1, 3, 5, 7, 10, 15 y 30 post cirugía.
- Número de concentrados de hematíes transfundidos en el postoperatorio
- Grado de esteatosis hepática (<30% o >30%) del parénquima resecado, basándose en el estudio anatomopatológico
- Estancia hospitalaria

- Reingreso del paciente y motivo de éste
- Mortalidad postoperatoria
- Necesidad de reintervención quirúrgica y motivo de ésta
- Complicaciones postoperatorias específicas de la cirugía resectiva hepática: ascitis, insuficiencia hepática, fístula biliar, hemorragia y absceso intraabdominal.
- Complicaciones postoperatorias generales ante cualquier procedimiento quirúrgico.
- Éxito (seguimiento mínimo de 2 años)
- Recidiva tumoral (hepática o extrahepática) (seguimiento mínimo de 2 años).

La mortalidad operatoria se ha definido como la muerte durante los primeros 60 días postoperatorios.

Se ha considerado ascitis postoperatoria la salida de más 500 ml/día a través de los drenajes intraabdominales o aquella ascitis que requiera tratamiento y control médico.

El diagnóstico de insuficiencia hepática se estableció cuando el tiempo de protrombina resultó inferior al 50% del valor normal y/o los niveles plasmáticos de bilirrubina fueron mayores de 50µmol/L después de transcurridos 5 días del postoperatorio (50-50criteria)[24]. Así mismo, se utilizó la clasificación del *International Study Group of Liver Surgery*, para valorar el grado de insuficiencia hepática (A, B o C) en función de su repercusión clínica y analítica, y el manejo que se requirió en cada caso[24].

La fístula biliar se ha definido por la presencia de uno o más de los siguientes hallazgos postoperatorios: salida de bilis a través de la herida quirúrgica o salida de líquido con tinte biliar a través del drenaje con un valor de bilirrubina superior a los niveles plasmáticos, bilioma intraabdominal diagnosticado durante una reintervención o a través de un drenaje percutáneo, o evidencia colangiográfica de una fístula biliar. De la misma forma que en la insuficiencia hepática, se han clasificado los casos de fístula biliar en A, B o C en función de los parámetros descritos por el *International Study Group of Liver Surgery* [35]

La hemorragia intraoperatoria se ha evaluado mediante el control del hematocrito y la hemoglobina intraoperatoria, peso de las gasas utilizadas durante la cirugía y el volumen hemático en el aspirador. La hemorragia postoperatoria se ha establecido a partir de la cuantificación del débito del drenaje quirúrgico intraabdominal así como de los parámetros analíticos. Se ha clasificado la hemorragia postoperatoria en 3 grados, A, B o C según la clasificación descrita por el *International Study Group of Liver Surgery* [14]

## **5.2 Método estadístico**

Para la comparación entre variables cualitativas se ha utilizado el test de la Chi cuadrado de Pearson o el test exacto de Fisher cuando fue necesario. En la comparación entre variables cuantitativas se utilizó el test de la “t” de Student para variables independientes (en caso de comparación entre los dos grupos), y para datos apareados (cuando se realizaron comparaciones dentro del mismo grupo en diferentes tiempos del estudio). Las variables cuantitativas se expresaron como media  $\pm$  desviación estándar y mediana con rango. En los casos en que los parámetros no siguieron la distribución normal, se utilizaron pruebas no paramétricas.

Las curvas de supervivencia se han elaborado empleando el método de Kaplan-Meier y para las comparaciones entre curvas se aplicó el test de Long Rank.

En todos los casos se consideró que existían diferencias estadísticamente significativas cuando la p fue inferior a 0.05. El análisis estadístico se ha realizado mediante el paquete informático SPSS 23.0 para Windows (SPSS Inc., Chicago.IL).

El tamaño muestral se calculó con el software PS: Power and Sample Size 3.1.2, 2014, (William D Dupont and Walton D Plummer). Se estableció la estancia hospitalaria como end-point para definir el tamaño de la muestra (media; 12 días en nuestra experiencia). Para demostrar una disminución de al menos 2 días con el uso de la técnica en estudio comparada con la técnica estándar, considerando una potencia de 0,8 y un error de probabilidad tipo I de 0,05, se calculó un requerimiento de 42 pacientes en

cada grupo. Asumiendo una pérdida del 5 %, se decidió incluir un total de 44 pacientes en el grupo a estudio.

Como se ha mencionado, el grupo control está constituido por los últimos 88 pacientes consecutivos (en una relación 2:1) sometidos a hepatectomía derecha según la técnica convencional antes de enero de 2009. Los pacientes fueron identificados en una base de datos recogida de forma prospectiva en el mismo centro y por el mismo equipo de cirujanos.

Para reducir el sesgo de selección y de tratamiento, así como de posibles factores de confusión, se llevó a cabo un ajuste por las características basales de los pacientes mediante el cálculo de la puntuación de propensión (Propensity Score). Este modelo se utilizó para obtener una relación uno-a-uno usando el método del emparejamiento del valor más cercano, con una diferencia aceptable del 0.05.

Los pacientes que el Propensity Score no emparejó fueron excluidos del análisis, de manera que cada grupo de estudio final incluyó 33 pacientes.

Finalmente, se realizó un análisis multivariante mediante regresión logística para identificar variables predictivas de la evolución postoperatoria.

## **6. RESULTADOS**





## **6. RESULTADOS**

### **6.1 Descripción de la muestra y homogeneidad de los grupos**

Desde enero de 2009 hasta agosto de 2012 se realizaron 275 hepatectomías (mayores y menores) por metástasis hepáticas de carcinoma colorrectal en nuestro centro, siendo la hepatectomía derecha la cirugía indicada en 57 de los casos. Todos los casos fueron valorados por un equipo multidisciplinar en el comité clínico-radiológico de cirugía hepatobiliopancreática.

En la Figura 1 se describe el diagrama de flujos de los pacientes durante el período de estudio. Se indicó una hepatectomía derecha con abordaje anterior y maniobra de suspensión a 57 pacientes. Cinco de ellos fueron excluidos intraoperatoriamente debido a la evidencia de contacto tumoral con la cara anterior de la vena cava inferior durante la ecografía intraoperatoria en un caso, y a un cambio en la planificación quirúrgica intraoperatoria en los otros cuatro, optando por la posibilidad de realizar una cirugía más conservadora mediante resecciones limitadas no anatómicas, por lo que no se realizó la cirugía inicialmente planeada.

Finalmente, del global de cirugías, se intentó la realización de un abordaje anterior con maniobra de suspensión en 52 casos siendo factible finalmente en 44 de ellos. En ocho de los pacientes no se pudo completar la técnica debido a: un sangrado durante la disección retrohepática en dos de los casos, una atrofia del hígado derecho después de una embolización portal en dos casos y a dificultades técnicas para conseguir el paso correcto en el plano avascular retrohepático en cuatro de ellos. Ninguno de estos pacientes tuvo complicaciones postoperatorias relacionadas con el intento del abordaje anterior ni con la maniobra de suspensión.

De esta forma, podemos considerar que la aplicabilidad de la hepatectomía derecha con abordaje anterior y con maniobra de suspensión en pacientes con metástasis hepáticas de carcinoma colorrectal en nuestra serie ha sido del 85% de los casos.

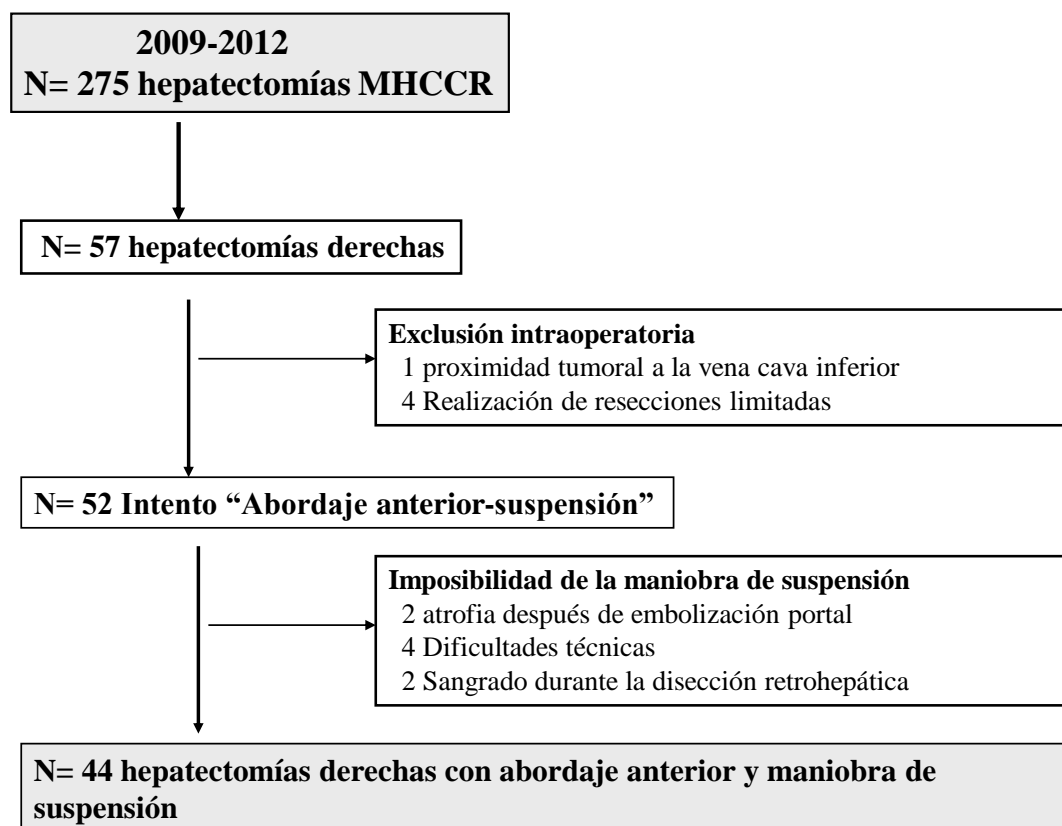


Figura1. Diagrama de flujos de los pacientes entre el 2009-2012

Durante el estudio se evaluaron un total de 44 pacientes en el grupo AH (abordaje anterior con maniobra de suspensión) y 88 en el grupo Conv (cirugía convencional). Antes del emparejamiento y la aplicación del Propensity Score, se evidenció que la mayoría de los pacientes intervenidos eran varones, y que los pacientes en el grupo AH tenían una edad mayor respecto al grupo Conv (AH:  $64 \pm 9$  vs Con;  $60 \pm 10$ ;  $p= 0.06$ ) aunque sin diferencias estadísticamente significativas.

Las características del tumor primario fueron similares en ambos grupos, y se describen en la Tabla 1. El colon fue la localización del tumor primario con más frecuencia y no se encontraron diferencias por lo que respecta a la estadificación del tumor primario.

Tal y como podemos observar en la Tabla 1, los pacientes del grupo AH presentaron una mayor puntuación del score Nordlinger (Bajo/medio/alto riesgo) (AH: 12/30/56 % vs Conv: 11/56/32 %; p=0.01), y una mayor proporción de metástasis hepáticas sincrónicas (aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa). Debido a la presencia de estos factores de mal pronóstico, un mayor porcentaje de pacientes de este grupo recibió quimioterapia neoadyuvante (AH: 84% vs Conv: 48 %; P=0.0001), requirió embolización portal (AH: 39% vs Conv: 14%; p=0.001), y se planificó para cirugía en dos tiempos (AH: 12% vs Conv: 2% p=0.03).

No se evidenciaron diferencias entre grupos por lo que respecta a la bilobularidad, nivel en sangre del marcador tumoral (Antígeno Carcinoembrionario) antes de la cirugía hepática, ni en cuanto a la presencia de enfermedad extrahepática reseccable.

Las incidencias de resección hepática contralateral por enfermedad bilobular, así como de realización de radiofrecuencia intraoperatoria contralateral de forma simultánea a la hepatectomía derecha, fueron similares en ambos grupos.

<b><u>Serie Global</u></b>			
	AH (n=44)	Conv (n=88)	<b>P</b>
Edad	64,1 ±9	60±10	0.06
Sexo (H/M) (%)	29 (66) / 15 (34)	58 (66) / 30 (34)	1
<b>Tumor primario</b>			
▪ Colon/recto n (%)	28 (64) / 16 (36)	43 (49) / 40 (45)	0.12
▪ pT (1/2/3/4)	0/2/29/13	1/9/58/20	0.54
▪ pN (0/1/2)	14/12/18	31/30/27	0.47
<b>Metástasis hepáticas</b>			
▪ Sincr/metacrónicas n (%)	34 (77) / 10 (23)	55 (63) / 33 (37)	0.09
▪ Bilobulares n (%)	20 (45)	38 (43)	0.8

▪ Embolización portal n (%)	17 (39)	12 (14)	<b>0.001</b>
▪ Neoadyuvancia n (%)	37 (84)	42 (48)	<b>0.000</b>
▪ Adyuvancia n (%)	27 (61)	57(65)	0.8
▪ CEA antes cir prim, media± DE	48±84	20±49	0.28
▪ CEA antes cir hep, media± DE	18±26	30±66	0.28
▪ Número de MH, media ± DE	3.9±3.9	2.9±2.5	0.09
▪ Enfermedad extrahep n (%)	6 (14)	17(19)	0.42
▪ Inicialmente irressec n (%)	6(14)	19 (22)	0.27
▪ Cir en 2 tiempos n (%)	5 (12)	2(2)	<b>0.03</b>
▪ Score Nordlinger (Bajo/Medio/Alto) n (%)	5/13/25 (12/30/56)	9/48/28 (11/56/32)	<b>0.01</b>
▪ Resección hepática contralateral simultánea n (%)	16 (36)	25 (28)	0.35
▪ Radiofrecuencia intraoperatoria contralateral n (%)	3 (7)	6 (7)	0.69

Tabla 1. Parámetros preoperatorios del global de la serie.

A la vista de estas diferencias observadas en algunas variables entre los dos grupos de estudio, se decidió aplicar un emparejamiento 1 a 1 de los casos mediante el cálculo de a puntuación de propensión (Propensity Score). De esta forma se puede corregir la heterogeneidad de los grupos y soslayar los sesgos de selección y tratamiento,

Después de la aplicación del Propensity score, se obtuvieron 33 parejas de pacientes, cuyas características preoperatorias de presentan en la Tabla 2. Al repetir las comparaciones entre grupos no se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas en las características basales entre los grupos emparejados mediante este método. Por lo tanto, puede afirmarse que los grupos resultantes son homogéneos por lo que respecta a la edad, sexo, características del tumor primario y características de la enfermedad tumoral hepática.

Como puede verse en la Tabla 2, las lesiones sincrónicas predominan en ambos grupos, con una tasa igual de lesiones bilobulares y un porcentaje similar de embolizaciones portales previas.

Tampoco encontramos diferencias en los valores de CEA preoperatorios (tanto previos a la cirugía de colon como previos a la cirugía hepática), número de metástasis hepáticas, evidencia de enfermedad extrahepática, lesiones inicialmente irresecables ni en las necesidades de realizar la cirugía hepática en dos tiempos.

Por lo que respecta a la clasificación basada en el sistema de puntuación Nordlinger, no evidenciamos diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos, sin embargo, un mayor % de pacientes se clasificaron en un nivel alto de puntuación en esta escala en el grupo AH respecto al grupo convencional, siendo en global, pacientes más complejos desde el punto de vista oncológico.

<b><u>Propensity score-parámetros preoperatorios</u></b>			
	AH (n=33)	Conv (n=33)	<b>P</b>
Edad	63,9 ± 10	63.9 ± 10	0.90
Sexo (H/M) (%)	22 (67) / 11 (33)	23 (70) / 10 (30)	0.79
<b>Tumor primario</b>			
▪ Colon/recto n (%)	21 (64) / 12 (36)	20 (61) / 13 (39)	0.80
▪ pT (1/2/3/4)	0/1/21/11	0/1/24/8	0.71
▪ pN (0/1/2)	11/8/14	11/9/13	0.95
<b>Metástasis hepáticas</b>			
▪ Sincr/metacrónicas n (%)	25 (76) / 8 (24)	26 (79) / 7 (21)	0.77
▪ Bilobulares n (%)	16 (48)	16 (48)	1
▪ Embolización portal n (%)	11 (33)	5 (15)	0.08
▪ Neoadyuvancia n (%)	26 (79)	26 (79)	1
▪ Adyuvancia n (%)	22 (69)	17 (51)	0.15
▪ CEA antes cir prim, media± DE	21.1± 25	40±80	0.29

▪ CEA antes cir hep, media± DE	10.9 ± 15	36.3 ± 80	0.12
▪ Número de MH, media ± DE	3.6 ± 2.8	3.1 ± 2.9	0.47
▪ Enfermedad extrahep n (%)	6 (18)	5(15)	0.74
▪ Inicialmente irress n (%)	6 (18)	9 (28)	0.38
▪ Cir en 2 tiempos n (%)	4 (12)	1(3)	0.16
▪ Nordlinger score (Bajo/Medio/Alto) n (%)	3/10/20 (9/30/61)	2/18/13 (6/55/39)	0.14

Tabla 2. Propensity score sobre parámetros preoperatorios.

Es importante destacar que casi un 80% de los pacientes estudiados presentaban metástasis hepáticas sincrónicas, y que casi un 50% de los pacientes tenían enfermedad bilobular. Estos datos explican que un 79% de los pacientes recibieran quimioterapia neoadyuvante, sin encontrar diferencias entre grupos. Los pacientes del grupo AH recibieron una media de  $6 \pm 2.4$  ciclos de quimioterapia neoadyuvante, similar a los  $7 \pm 2.9$  ciclos que recibieron los pacientes del grupo Conv ( $p=0.1$ ). En ambos grupos el tratamiento quimioterápico con oxaliplatino fue la pauta de elección (AH: 19 (60 %) vs Conv: 25 (75%);  $p= 0.57$ ). La tasa de quimioterapia adyuvante administrada también fue similar en ambos grupos, tal y como se observa en la tabla 2.

## 6.2 Características intraoperatorias de los pacientes

En la Tabla 3 se presentan los datos correspondientes a las características intraoperatorias de los pacientes, una vez realizado el emparejamiento.

<b><u>Propensity score - parámetros operatorios</u></b>			<b>p</b>
	<b>AH (n=33)</b>	<b>Conv (n=33)</b>	
Peso de la pieza	826±181	797±211	0.43
Procedimientos quirúrgicos asociados n (%)	3 (9)	4 (12)	0.9
Cirugía asociada del tumor primario n (%)	1 (3)	1 (3)	1
Tiempo quirúrgico, media ± DE	305± 49	312± 63	0.62
Pinzamiento hiliar, n (%)	26 (79)	21 (63)	0.45
Tiempo isquemia, media ± DE	16 ±15	14 ±16	0.61
Margen menor 1mm, n (%)	9 (27)	10 (30)	0.78
Hemorragia intraoperatoria, media ± DE	941± 348	1145± 807	0.19
Hemorragia mayor 2l, n (%)	0	3 (9)	0.13
Pacientes trasfundidos, n (%)	5 (15)	3 (9)	0.13
Unidades de concentrados de hematíes	0.2 ±0.6	0.3 ±0.8	0.39
Transfusión de más de 4 concentrados de hematíes	0	2 (6)	0.5

Tabla 3. Propensity score- parámetros operatorios



El peso medio de la pieza resecada fue de unos 800g (AH: 826±181 vs Conv: 797±211, p=0.43) y el tiempo medio quirúrgico total fue de unas cinco horas, sin diferencias entre ambos grupos.

El pinzamiento hiliar y el tiempo de isquemia fueron equiparables en los dos grupos, con un tiempo medio de isquemia de unos 15 minutos. Los datos de pinzamiento hiliar se presentan en la tabla 4.

	AH (n=33)	Conv (n=33)	P
<b>Pinzamiento vascular</b>	26 (79)	21 (64)	0.45
• Maniobra de Pringle, n (%)	20 (60)	18 (54)	
• Oclusión vascular de entrada y salida, n (%)	6 (18)	3 (9)	
• No oclusión vascular, n (%)	7 (21)	12 (36)	

Tabla 4. Pinzamiento vascular

Tampoco se han encontrado diferencias por lo que respecta a la afectación del margen quirúrgico (margen inferior a un milímetro) (AH: 9 (27%) vs Conv: 10 (30%), p=0.78). Cuando se apreció la afectación del margen durante la cirugía, se trató mayoritariamente mediante la aplicación de Tissuelink® y en algunos casos con ampliación quirúrgica de los márgenes.

La hemorragia intraoperatoria fue similar en ambos grupos (AH: 941±348 vs Conv: 1145±807, p=0.19). Sin embargo, ningún paciente del grupo AH tuvo una hemorragia masiva (definida como una pérdida sanguínea mayor a 2000ml), comparado con tres pacientes del grupo Conv que sí lo presentaron (9%, p=0.13).

De la misma forma, no hubo diferencias entre ambos grupos en lo que refiere al porcentaje de pacientes que requirieron transfusión de concentrados de hematíes ni otros hemoderivados. A destacar, que ningún paciente en el grupo AH requirió una transfusión mayor a cuatro concentrados de hematíes comparado con dos casos en el

grupo Conv, aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas (Conv: 2 (6%) p=0.39).

Los procedimientos quirúrgicos asociados fueron equiparables en ambos grupos. La tabla 5 muestra el tipo de cirugía asociada, siendo la resección diafragmática la cirugía asociada más frecuentemente realizada.

	AH (n=33)	Conv (n=33)	<b>P</b>
<b>Procedimientos quirúrgicos asociados</b>	3 (9)	4 (12)	0.9
• Resecciones diafragmáticas, n (%)	3 (100)	3 (75)	
• Sutura vascular, n (%)	0	1 (25)	

Tabla 5. Procedimientos quirúrgicos asociados

La frecuencia de cirugía simultánea del tumor primario fue igual en ambos grupos, con la realización de una hemicolectomía derecha en el grupo Conv y una resección anterior baja de recto en el grupo AH (AH: 1 (3%) vs Conv: 1 (3%), p=1).

No hubo ninguna complicación intraoperatoria relacionada con el abordaje anterior o con la maniobra de suspensión, ni morbimortalidad intraoperatoria relacionada con la técnica.

## 6.3 Evolución postoperatoria

### 6.3.1 Parámetros analíticos

Después del emparejamiento de los pacientes, no se observaron diferencias significativas en la evolución de los niveles de transaminasas (parámetros bioquímicos que traducen signos de citólisis por isquemia hepática) durante el postoperatorio inmediato.

Los niveles de ALT y AST descendieron de forma equiparable en ambos grupos desde el primer día postoperatorio hasta alcanzar sus valores de normalidad. La evolución de niveles de ALT pueden observarse en la Figura 2.

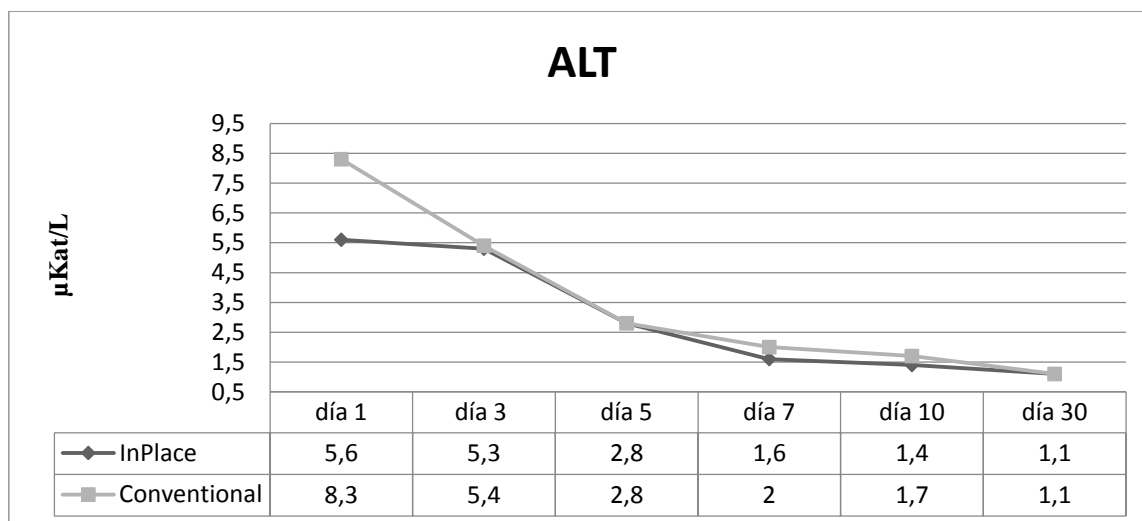


Figura 2. Curva de ALT postoperatoria (valores normales  $\leq 0.9 \mu\text{Kat/L}$ )

Por lo que respecta a los niveles de bilirrubina en plasma, fueron inferiores en el grupo AH con unas diferencias estadísticamente significativas en el primer y tercer día postoperatorio (Día 1: AH 26 vs Conv 47, Día 3: AH 44 vs Conv 62,  $p \leq 0.05$ ). Después del tercer día los niveles son similares (Figura 3).

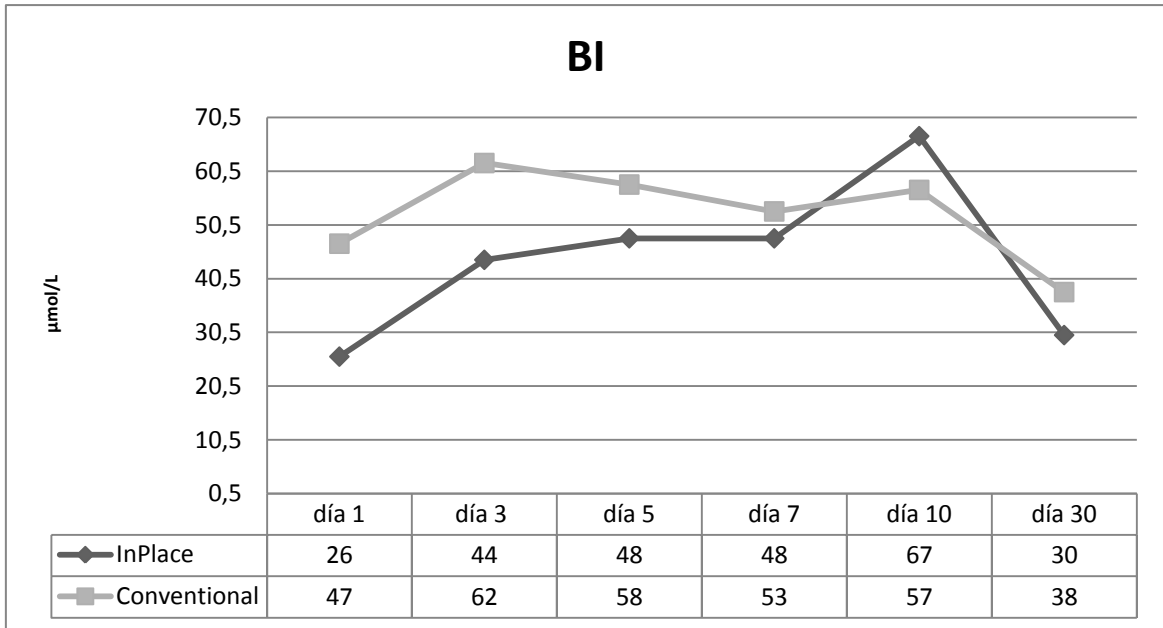


Figura 3. Curva de bilirrubina postoperatoria (valores normales 6-20 µmol/L)

Los valores postoperatorios de la ratio del tiempo de protrombina (Figura 4), presentaron una evolución similar en ambos grupos sin que se aprecien diferencias significativas entre ambos.

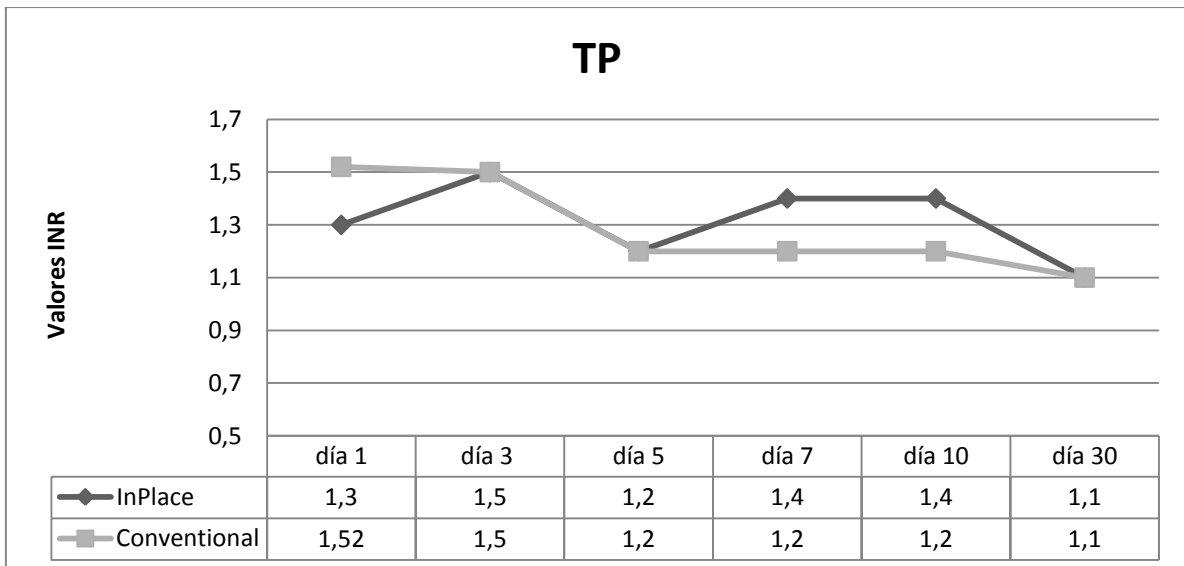


Figura 4. Evolución de los niveles de Tiempo de protrombina (valores normales INR = 0.8-1.2)

En el 5º día del postoperatorio, el % de pacientes que presentaron niveles de bilirrubina mayores de 50 µmol/mL (AH: 7 (21 %) vs Conv: 11 (33%); p= 0.27) o niveles del TP

inferiores al 50% (AH: 2 (6 %) vs Conv: 1 (3%);  $p= 0.55$ ), o ambas situaciones (AH: 1 (3 %) vs Conv: 1 (3 %);  $p=1$ ) fueron similares en ambos grupos.

Tampoco se encontraron diferencias entre grupos en la evolución postoperatoria de los niveles de GGT ni FA, tal y como se muestra en las Figuras 5 y 6.

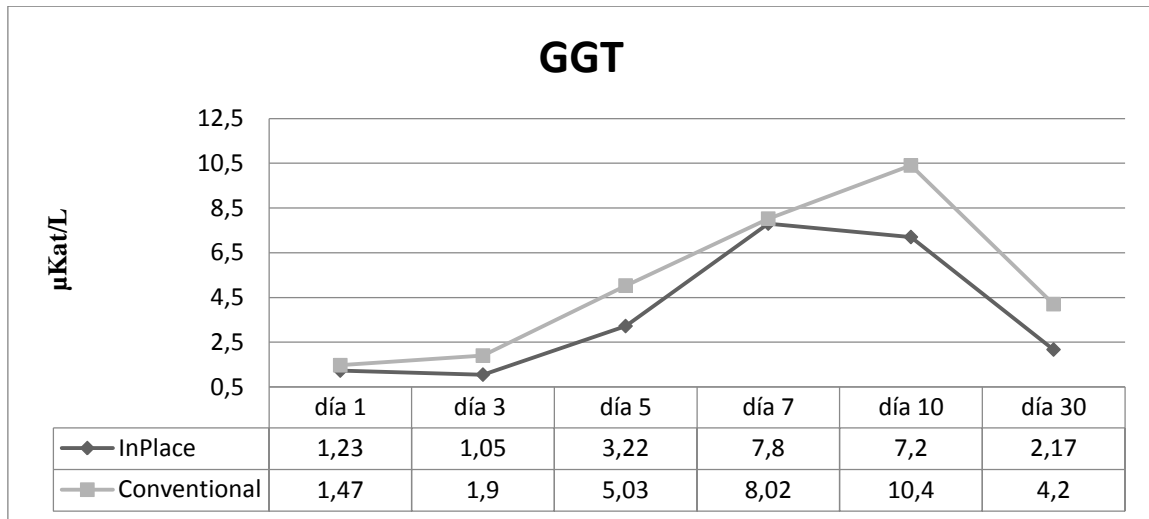


Figura 5. Evolución de los niveles de GGT postoperatorios ( $\mu\text{Kat/L}$ )

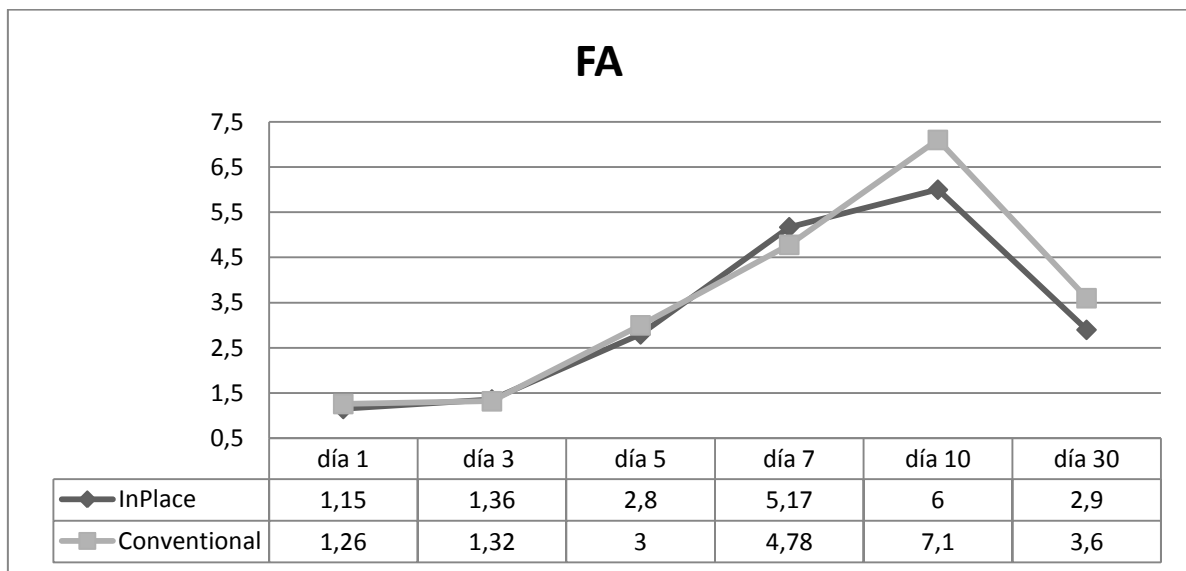


Figura 6. Evolución de los niveles de Fosfatasa Alcalina postoperatorios ( $\mu\text{Kat/L}$ )

### 6.3.2 Morbilidad postoperatoria

Las complicaciones postoperatorias en los grupos emparejados se presentan en la Tabla 6. Tal como se puede observar, la morbilidad postoperatoria global de ambos grupos fue similar.

<b><u>Propensity score – Complicaciones postoperatorias</u></b>			
	AH (n=33)	Conv (n=33)	<b>P</b>
Morbilidad n (%)	14 (42)	17 (51)	0.46
Ascitis n (%)	6 (18)	18 (54)	<b>0.002</b>
Fístula biliar n (%)	1 (3)	3 (9)	0.30
A/B/C	1/0/0	2/1/0	0.36
Insuficiencia hepática n (%)	5 (15)	8 (24)	0.35
A/B/C	1/3/1	1/4/3	0.47
Colección intraabdominal, n (%)	2 (6)	1 (3)	0.55
Neumonía, n (%)	0	1 (3)	0.31
Infección de herida, n (%)	1 (3)	0	0.31
Hemorragia, n (%)	0	0	-
Reintervención, n (%)	0	1 (3)	0.31
Otras complicaciones, n (%)	6 (18)	7 (21)	0.76
Estancia hospitalaria, media±DE	10.9 ± 5.7	14.4 ± 8.1	<b>0.05</b>
Muerte intrahospitalaria, n (%)	1 (3)	3 (9)	0.30

Tabla 6. Propensity score – Complicaciones postoperatorias

No se apreciaron diferencias significativas entre los grupos de estudio en lo que respecta a la incidencia de complicaciones biliares, colecciones intraabdominales, ni de infección de herida. Tampoco se evidenciaron diferencias respecto a las complicaciones médicas generales. En la tabla 7 se muestran los casos de fístula biliar, separados por grados según la clasificación del *International Study Group of Liver Surgery*. Ambos grupos

son comparables en lo que se refiere a presencia de fístula biliar, aunque la gravedad de las fístulas fue algo superior en el grupo Conv. Uno de los tres casos descritos se clasificó como fístula biliar de tipo B.

<b>Grado de fístula biliar</b>	<b>AH (n=33)</b>	<b>Conv (n=33)</b>	<b>p</b>
Fístula biliar, n (%)	1 (3)	3 (9)	0.30
Según <i>ISGLS</i>			0.36
Tipo A, n (%)	1 (3)	2 (6)	
Tipo B, n (%)	0 (0)	1 (3)	
Tipo C, n (%)	0 (0)	0 (0)	

Tabla 7. Clasificación de la fístula biliar según el “*International Study Group of Liver Surgery*”

El % de pacientes que presentaron ascitis fue significativamente menor en el grupo AH que en el grupo convencional (AH 6 (18%) vs Conv 18 (54%),  $p=0.002$ ).

En la siguiente tabla se presenta la media de días de drenaje así como el volumen de ascitis en ambos grupos. Todos los pacientes con ascitis postoperatoria requirieron tratamiento con diuréticos.

<b>Ascitis postoperatoria</b>	<b>AH (n=33)</b>	<b>Conv (n =33)</b>	<b>p</b>
Ascitis n (%)	6 (18)	18 (54)	0.002
• Volumen ascitis (media±DE)	1664±52434 Mediana 300	2613±3807 Mediana 1770	0.413
• Días drenaje (media±DE)	7.03±5 Mediana 5	9.5±4 Mediana 9	0.04

Tabla 8. Ascitis postoperatoria

El porcentaje de pacientes con insuficiencia hepática postoperatoria y el grado de insuficiencia hepática valorada según la clasificación del *ISGLS* fue similar en ambos grupos. Los resultados se muestran en la Tabla 9. Sin embargo, cabe remarcar, que la mortalidad relacionada con la insuficiencia hepática fue discretamente inferior en el grupo AH (3%) respecto a un 9% en el grupo convencional. La mortalidad intrahospitalaria fue debida en todos los casos a insuficiencia hepática grado C, y se produjo en un caso (3%) en el grupo AH y en tres casos (9%) en el grupo Conv, sin diferencias estadísticamente significativas.

<b>Grado de Insuficiencia hepática</b>	<b>AH (n=33)</b>	<b>Conv (n=33)</b>	<b>p</b>
IH, n (%)	5 (15)	8 (24)	0.35
Según <i>ISGLS</i>			0.47
Tipo A, n (%)	1 (20)	1 (12)	
Tipo B, n (%)	3 (60)	4 (50)	
Tipo C, n (%)	1 (20)	3 (37)	
Éxito asociado a IH	1 (3)	3 (9)	

Tabla 9. Clasificación de la Insuficiencia hepática según el “*International Study Group of Liver Surgery*”

En cuanto a la necesidad de reintervención, no se observaron diferencias significativas entre grupos. Sin embargo, ningún paciente del grupo AH requirió una reintervención, mientras que en el grupo Conv se indicó en un caso (3%) para desbridar un absceso perihepático no drenable percutáneamente.

La estancia hospitalaria fue significativamente inferior en el grupo AH, con una media de  $11 \pm 5.7$  (mediana 9) días respecto a  $14 \pm 8$  (mediana 12) días de estancia en el grupo Conv.

La tasa de reingreso fue del 12% sin diferencias estadísticamente significativas entre grupos (AH: 4 (12%) vs Conv: 10 (12%);  $p= 1$ ). La causa más frecuente de reingreso en



ambos grupos fue la presencia de colección intraabdominal/bilioma, seguida de otras causas que se describen en la siguiente tabla.

	AH (n=33)	Conv (n=33)	<b>p</b>
Reingreso n (%)	4 (12)	4 (12)	1
<b>Causas de reingreso</b>			
• Infección líquido ascítico	1	0	
• Colección intraabdominal-bilioma	2	2	
• Pielonefritis	1	0	
• Fístula intestinal	0	1	
• Empiema	0	1	

Tabla 10. Causas de reingreso hospitalario

### 6.3.3 Análisis multivariante

Para confirmar que la técnica quirúrgica utilizada en el grupo de estudio (AH) representa realmente un factor protector de la aparición de ascitis en el postoperatorio, se realizó un análisis multivariante utilizando el modelo de regresión logística. Los resultados se muestran en la tabla 11. En dicha tabla puede observarse que en el análisis univariante solo el abordaje anterior con maniobra de suspensión obtuvo un resultado estadísticamente significativo. En el análisis multivariante se incluyeron también las variables que obtuvieron una p inferior a 0.1 en el análisis univariante (la edad, la administración de quimioterapia preoperatoria y la transfusión perioperatoria).

Así mismo, se incluyó la embolización portal ya que este procedimiento se realizó con más frecuencia en el grupo AH con una diferencia cercana a la significación estadística (Tabla 2) y ello podría también contribuir a explicar la menor incidencia de ascitis en el grupo AH.

En el análisis multivariante sólo la técnica quirúrgica del grupo de estudio con abordaje anterior y maniobra de suspensión resultó un factor protector para la aparición de ascitis.

		Análisis univariante		Análisis multivariante	
		HR (IC 95%)	p	HR (IC 95%)	p
Edad > 70 años, n (%)	45 (68.2)	2.14 (0.75-6.12)	<b>0.15</b>	1.69 (0.52-5.56)	0.38
Sexo masculino, n (%)	22(33.3)	1 (0.33-3)	1		
Inicialmente irrecable, n %	15 (22.7)	0.67 (0.18-2.39)	0.53		
Embolización portal, n %	16 (24.2)	0.59 (1.67-2.11)	0.42		
Quimioterapia preoperatoria, n %	52 (78.8)	0.40 (0.12-1.36)	<b>0.14</b>	1.04 (0.22-5.03)	0.96
Pinzamiento hiliar , n %	47 (71.2)	1.12 (0.36-3.49)	0.85		
Trasfusión perioperatoria , n %	12 (18.2)	2.37 (0.66-8.49)	<b>0.18</b>	2.65 (0.61-11.5)	0.19
Abordaje anterior con m.suspensión, n %	33 (50)	0.17(0.05-0.54)	<b>0.003</b>	0.15 (0.04-0.56)	<b>0.005</b>
Tiempo operatorio, min (>300 min)	28 (42.4)	1.20 (0.43-3.38)	0.72		
Esteatosis (sí), n %	30 (45.5)	1.32 (0.27-3.67)	0.60		

Tabla 11. Análisis multivariante de factores pronósticos de la ascitis

#### 6.4 Recidiva tumoral y supervivencia

La proporción de pacientes que recibieron quimioterapia adyuvante después de la hepatectomía fue similar en ambos grupos (AH: 22 (70 %) vs Conv: 17 (51 %);  $p=0.15$ ). La pauta de tratamiento adyuvante administrado con más frecuencia incluyó el oxaliplatino.

Los pacientes del grupo AH recibieron una media de  $7 \pm 4$  ciclos de quimioterapia adyuvante, similar a los  $9 \pm 3$  ciclos que recibieron los pacientes del grupo control ( $p=0.1$ ).

Tras un seguimiento medio de 39 meses, un 76% de pacientes en cada grupo presentó recidiva de la enfermedad ( $p=1$ ). Tal como se observa en la Tabla 12, la aparición de recidiva a nivel hepático fue similar en ambos grupos. Tampoco se encontraron diferencias en cuanto a la recidiva a nivel pulmonar o locorregional entre ambos grupos.

<b>Recidiva de la enfermedad</b>	<b>AH (n=33)</b>	<b>Conv (n=33)</b>	<b>p</b>
Recidiva hepática n (%)	13 (39)	16 (48)	0.45
Recidiva pulmonar n (%)	15 (45)	16 (48)	0.80
Recidiva locorregional n (%)	4 (12)	4 (12)	1

Tabla 12. Recidiva de la enfermedad según el análisis del Propensity Score

Antes de la aplicación del Propensity Score no se encontraron diferencias en lo que respecta a la supervivencia actuarial a los 2 años (AH: 52% vs Conv: 69%,  $p=0.85$ ) ni a la supervivencia libre de enfermedad (SLE) a los 2 años (AH: 34% vs Conv: 33%,  $p=0.98$ ).

Los resultados de supervivencia en los grupos ya emparejados se muestran en la Figura 7. No se aprecian diferencias significativas entre grupos ( $p=0,85$ ) y la supervivencia a los 2 años fue del 69 % en el grupo AH y 70 % en el grupo convencional.

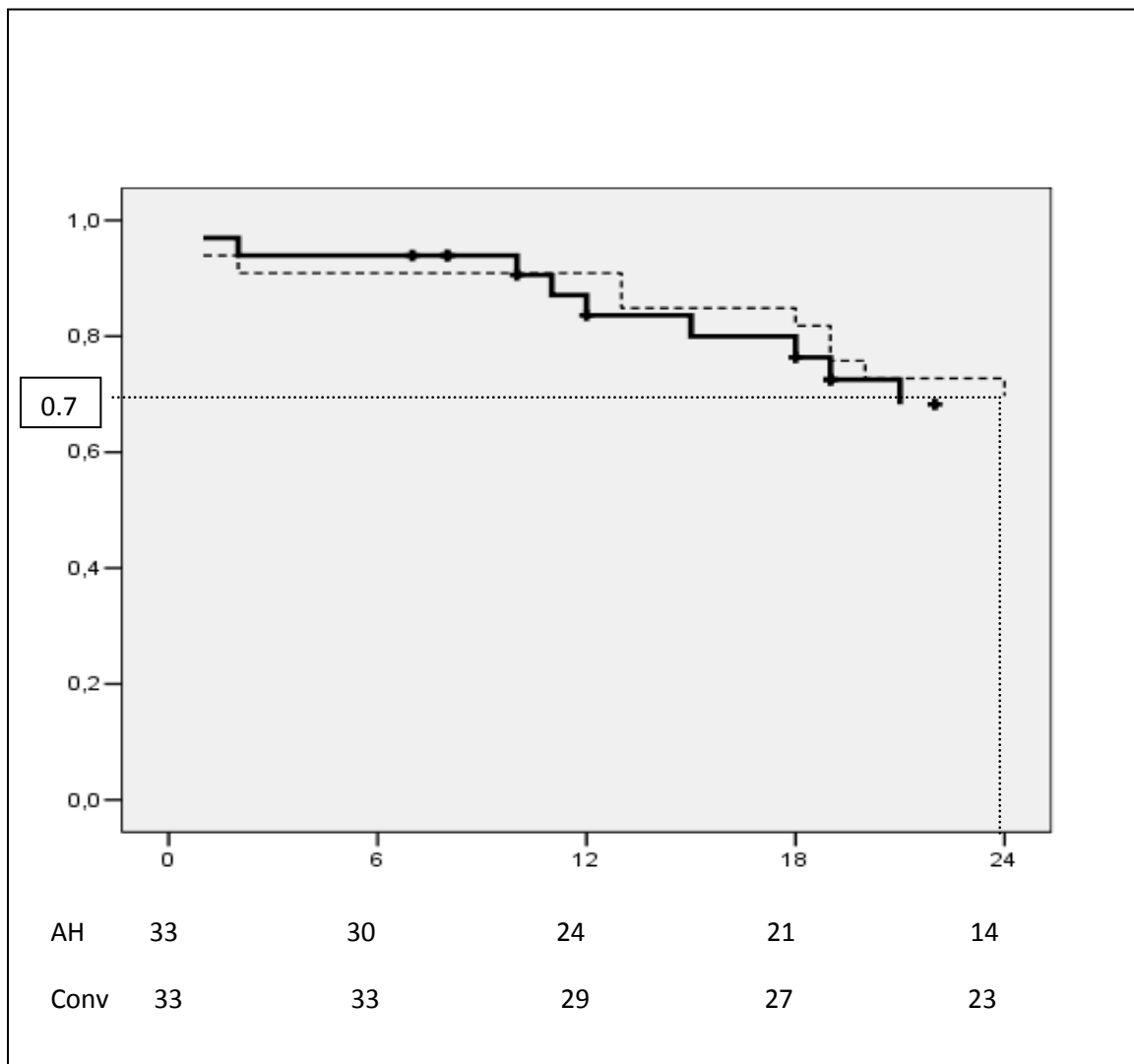


Figura 7: Supervivencia después de la hepatectomía derecha según el análisis por el Propensity Score (AH: línea continua (n=33) vs Conv: línea discontinua (n=33)  $p=0.85$ ).

En la Figura 8, encontramos el gráfico que corresponde a la supervivencia libre de enfermedad. No se apreciaron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos ( $p=0.98$ ). La SLE a los 2 años fue cercana al 33 % y 30 % respectivamente.

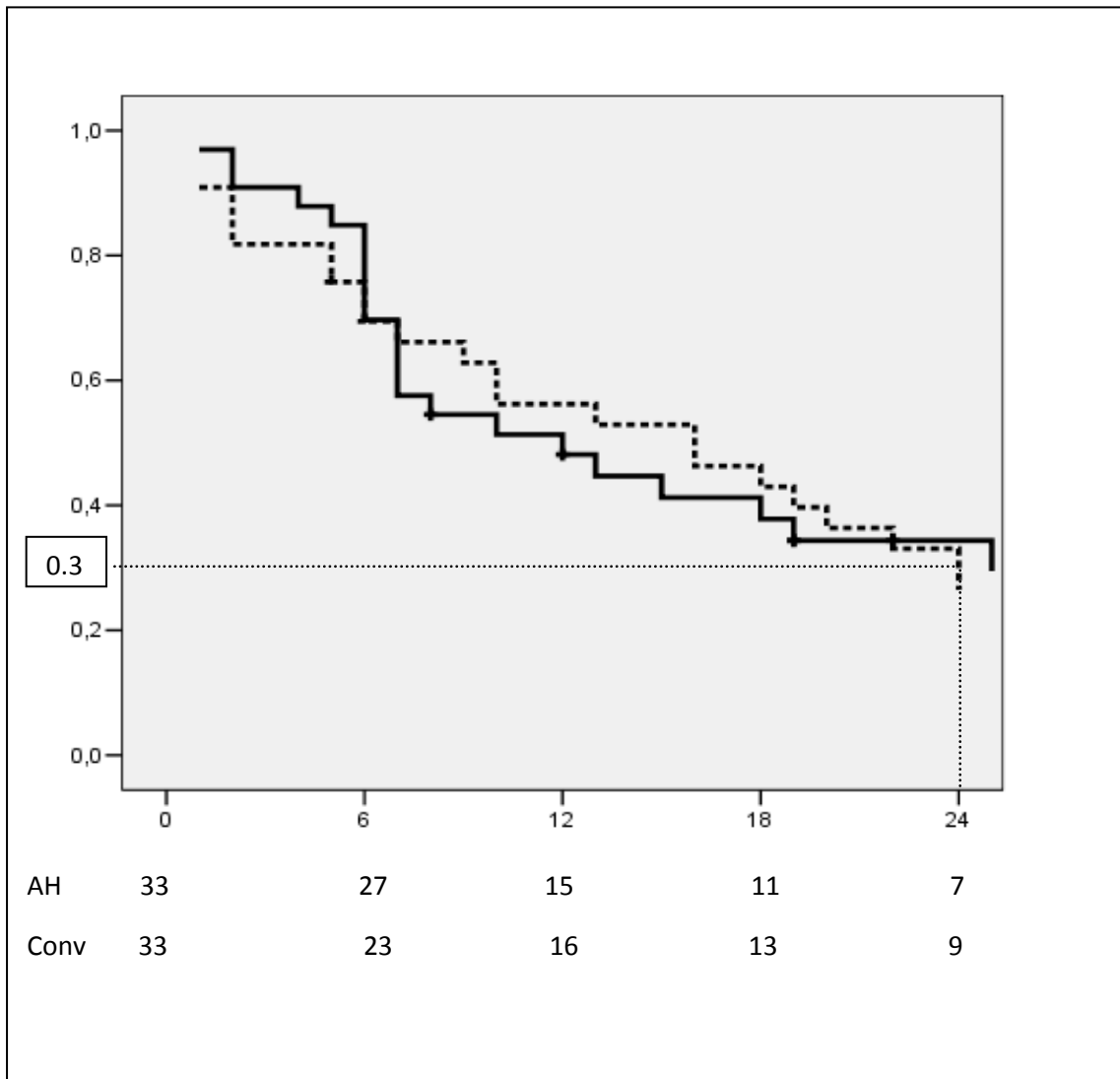


Figura 8. Supervivencia libre de enfermedad después de la hepatectomía derecha según el análisis del Propensity score (AH: línea continua (n=33) vs Conv: línea discontinua (n=33), p=0.98).

## **7. DISCUSIÓN**



## 7. DISCUSIÓN

### 7.1 Descripción de la muestra y criterios de homogeneidad de los grupos

Actualmente, tal y como ya se ha comentado, el manejo multidisciplinar de los pacientes oncológicos con metástasis hepáticas de carcinoma colorrectal ha permitido aumentar el número de pacientes candidatos a someterse a una cirugía resectiva. Sin embargo, este aumento del número de indicaciones quirúrgicas también podría condicionar un aumento en la morbimortalidad y en la tasa de recidiva.

Actualmente se intervienen pacientes de mayor edad, con más patología de base, enfermedad hepática más extensa y con frecuencia daño hepático debido al aumento de ciclos de quimioterapia administrada. Para minimizar este riesgo añadido, es necesaria la valoración de los pacientes con MH de CCR por equipos multidisciplinarios. Se requieren nuevas estrategias (entre las que encontramos la embolización portal, la cirugía en dos tiempos, el ALPPS, etc...), y nuevas técnicas quirúrgicas para minimizar el daño intraoperatorio.

Dentro de estas técnicas quirúrgicas es donde encontramos la hepatectomía derecha con abordaje anterior, que ha demostrado beneficios por lo que respecta a parámetros intraoperatorios y supervivencia en pacientes con hepatocarcinoma [69].

La maniobra de suspensión o de “hanging” descrita por Belguiti et al., facilita la transección hepática en los casos de cirugía con abordaje anterior. Esta técnica ha sido descrita para facilitar la transección hepática, y aunque parece tener beneficios disminuyendo el tiempo quirúrgico, mejorando la transección hepática con un mejor control de la hemostasia, mejorando la función en el remanente hepático y reduciendo la diseminación tumoral [34, 73], sus indicaciones y ventajas comparadas con el método convencional (movilización hepática previa a la transección) siguen siendo controvertidas. Pese a todo, sus ventajas han permitido que sea una técnica utilizada tanto en cirugías hepáticas mayores como en el trasplante hepático de donante vivo [114].

Hay escasos estudios comparativos entre la técnica convencional y la técnica sin movilización con maniobra de suspensión. No existen otras publicaciones que se basen



en la utilidad de la maniobra de suspensión en hepatectomías derechas específicamente en pacientes con metástasis hepáticas de carcinoma colorrectal. El único estudio randomizado publicado se ha realizado en pacientes con hepatocarcinoma [69].

Por otra parte, los estudios relacionados más recientes, como los publicados por el grupo de Nanashima et al. en el 2008 y posteriormente en el 2014, son heterogéneos e incluyen diferentes tipos de hepatectomías, diferentes modificaciones técnicas y diferentes tipos de indicaciones, centrándose en la aplicabilidad y características técnicas más que en las ventajas, seguridad y complicaciones asociadas [34, 115, 119].

De la misma forma, el grupo de Ogata et al. en 2007 realizó un estudio observacional de doscientos pacientes sometidos a una hepatectomía mayor mediante un abordaje anterior con maniobra de suspensión, pero al igual que el estudio de Nanashima, el diagnóstico etiológico fue diverso y el tipo de cirugía también, realizando tanto hepatectomías derechas como hepatectomías izquierdas extendidas en pacientes con diferentes patologías [73].

La hepatectomía derecha vía anterior con maniobra de suspensión tiene unas bases anatómicas bien conocidas, y su seguridad técnica ha sido demostrada en varios estudios [74, 79], por lo que se ha convertido en el método estándar para la realización de la hepatectomía derecha en nuestro centro.

No hemos realizado un estudio randomizado debido a que después de evaluar los resultados presentados por el grupo de Liu et al.[69] y los de Belghiti et al. [6], consideramos que las ventajas eran suficientemente claras como para que el abordaje anterior con maniobra de suspensión fuera nuestra técnica rutinaria para la realización de la hepatectomía derecha. Después de dos años de aplicar esta técnica, para corregir el sesgo debido a la curva de aprendizaje, iniciamos el estudio en el 2009.

Una vez diseñado el estudio, obtuvimos un grupo de 57 pacientes a los que se indicó una hepatectomía derecha, sin embargo, cinco de ellos fueron excluidos de forma intraoperatoria descartándose la realización de una cirugía mayor, y ocho debido a dificultades técnicas en el momento de realizar la maniobra de suspensión. Así pues,

finalmente se realizó una hepatectomía derecha con abordaje anterior y con maniobra de suspensión a un grupo de 44 pacientes.

Dado que en ocho pacientes no se pudo realizar la hepatectomía derecha vía anterior y con maniobra de suspensión, la aplicabilidad de la técnica fue del 85%. Si comparamos estos resultados con los obtenidos por otros grupos, vemos como los resultados son similares. Así pues, Liu et al. en el 2006 describen una aplicabilidad del 89% en pacientes con hepatocarcinoma, Ogata et al. en 2007 del 88 al 94%, teniendo en cuenta la inicial curva de aprendizaje, Gaujoux et al. en 2009 del 95% y Nanashima et al. en el 2014 del 90% [69, 73,74,119],

En nuestro estudio, los casos en que la maniobra de suspensión no fue posible no presentaron complicaciones intra o postoperatorias relacionadas con la técnica.

Respecto a los casos en que no fue posible realizar la técnica, sólo destacaríamos que en dos ellos se había realizado una embolización portal previa con una significativa atrofia del hígado derecho, que probablemente influyó en la dificultad de localizar adecuadamente el plano anterior a la vena cava. En los otros seis casos no se objetivó ninguna causa específica, y, como hemos comentado en ningún caso el intento de realizar la maniobra no condicionó un aumento de la morbilidad perioperatoria.

La comparación de las variables preoperatorias en la serie global no mostró diferencias respecto a las características del tumor primario, pero sí una mayor puntuación en el Score Nordlinger y un aumento de casos de embolización portal, quimioterapia neoadyuvante y cirugía en dos tiempos en el grupo AH que explicarían el manejo actual en pacientes con factores de mal pronóstico. Todos estos factores reflejan las características de la mayor parte de los pacientes intervenidos en nuestro centro en los últimos años. Estas variaciones se deben a que en los últimos años, el número de pacientes sometidos a una cirugía resectiva ha aumentado. Este aumento en el número de indicaciones parte de aquellos pacientes con mayor enfermedad, mayor afectación parenquimatosa y mayor edad, que previamente se consideraban de alto riesgo para someterse a una cirugía hepática. Sin embargo, gracias al manejo multidisciplinar que reciben este tipo de pacientes, a las mejoras en el tratamiento quimioterápico administrado (que permite una mayor respuesta tumoral), y a las mejoras en el cuidado

pre y postoperatorio, actualmente es posible ofrecer una cirugía con intención curativa a pacientes a quienes previamente se habría descartado.

En nuestro caso, esta evolución a lo largo de los años también ha sido evidente. Actualmente se incluyen como pacientes candidatos a una cirugía resectiva aquellos pacientes que aunque presentan mayores factores de mal pronóstico, mayor edad y mayor comorbilidades, tienen una buena respuesta al tratamiento quimioterápico administrado. En estos casos, la planificación y el manejo multidisciplinar son vitales, ya que si la respuesta al tratamiento neoadyuvante es buena, se pueden beneficiar de las ventajas de la embolización portal, la cirugía en dos tiempos y la quimioterapia adyuvante en caso necesario.

Dada la heterogeneidad entre grupos en el análisis general (teniendo en cuenta que ambos grupos presentaban un riesgo oncológico distinto), y para minimizar los sesgos de selección y tratamiento, se aplicó un análisis estadístico utilizando el Propensity Score para comparar los dos abordajes quirúrgicos para la hepatectomía derecha (con o sin abordaje anterior y maniobra de suspensión). De esta forma obtuvimos dos grupos de 33 pacientes cada uno, homogéneos y comparables.

Una vez homogeneizados los grupos mediante la aplicación del Propensity Score no se obtuvieron diferencias en lo que respecta a los parámetros preoperatorios, incluyendo edad, sexo, características del tumor primario ni características de las metástasis hepáticas, siendo ambos grupos de características similares y homogéneos por lo que respecta a sus características basales.

La necesidad de aplicar el Propensity Score para obtener un grupo de pacientes comparables, permite realizar un estudio comparativo de forma rigurosa sin la necesidad de realizar un estudio prospectivo randomizado, estudio randomizado que en su momento no consideramos éticamente correcto dado que la técnica de hepatectomía derecha sin movilización y maniobra de suspensión era nuestra técnica de rutina. Sin embargo, considerando que el cálculo del tamaño muestral realizado indicaba que era necesario 42 pacientes para observar una diferencia significativa en la estancia hospitalaria, la inclusión final de 33 pacientes tras la selección para el Propensity Score

podría condicionar una limitación en el estudio por disminuir su potencia, pues ello disminuye la potencia del estudio, siendo del 0,6.

## **7.2 Características intraoperatorias de los pacientes**

Una de las principales ventajas que se atribuyen a la realización de la hepatectomía derecha con abordaje anterior y con maniobra de suspensión es la mejoría en la transección del parénquima, permitiendo una reducción del tiempo quirúrgico y una disminución del riesgo de hemorragia [34, 69, 78, 79, 118]. No son muchos los estudios publicados recientemente que comparen los aspectos técnicos y la evolución postoperatoria en pacientes intervenidos mediante esta técnica quirúrgica respecto a la técnica convencional[34,71-73, 119].

Entre ellos destacan el estudio dirigido por Nanashima en 2008 y posteriormente un retrospectivo en el 2014 realizado por el mismo grupo[34, 118]. Este grupo utilizó una población con unas indicaciones y una etiología tumoral diversa (patología benigna, hepatocarcinoma, colangiocarcinoma intrahepático y metástasis de carcinoma colorrectal entre otros). Se incluyeron en el estudio todos los pacientes que requirieron una resección hepática, realizando la maniobra de suspensión no solo en hepatectomías derechas, sino también en hepatectomías izquierdas y en trisecterectomías.

No evidenciaron diferencias significativas por lo que respecta a la hemorragia intraoperatoria, tiempo quirúrgico ni necesidad de transfusión de concentrados de hematíes, sin embargo, evidenciaron una disminución del tiempo de transección hepática en el grupo donde se realizaron hepatectomías vía anterior y con maniobra de suspensión respecto al grupo convencional [34, 119]. Este hecho se podría explicar al mejor control del plano de transección mediante la maniobra de suspensión.

En nuestro caso, igual que en el estudio de Nanashima, no observamos diferencias entre grupos por lo que respecta al tiempo quirúrgico, al requerimiento de pinzamiento hiliar ni en el tiempo de isquemia. A destacar que en nuestra serie el tiempo quirúrgico fue inferior al descrito por Nanashima, sin embargo, dado que el tipo de cirugía realizada en

el grupo de Nanashima fue variada e incluyó no solo hepatectomías derechas, sino hepatectomías izquierdas y trisecterectomías, no son estrictamente comparables.

Dado que no hemos calculado el tiempo transcurrido durante la transección hepática, no hemos podido demostrar, tal y como sí han hecho otros grupos, que el tiempo de transección hepática en los casos en los que se ha realizado un abordaje anterior con maniobra de suspensión sea menor.

Por lo que respecta a los aspectos técnicos de la maniobra de suspensión, al igual que otras series relacionadas, no hemos evidenciado ninguna complicación intraoperatoria ni en el postoperatorio inmediato relacionada con la técnica[6, 34, 71, 119] , por lo que podemos asumir que su realización en estos casos es factible y técnicamente segura.

Desde el punto de vista de la hemorragia intraoperatoria, no encontramos diferencias estadísticamente significativas entre grupos por lo que respecta a la necesidad de transfusión ni al número de concentrados de hematíes trasfundidos. Sin embargo, cabe remarcar que ningún paciente del grupo AH presentó una hemorragia intraoperatoria mayor en comparación con tres pacientes del grupo control que sí la tuvieron. De esta forma se entiende que ningún paciente del grupo AH requirió transfusión de más de cuatro concentrados de hematíes respecto a dos casos en el grupo control. Tal y como describen Liu et al.[69], estos hallazgos podrían estar en relación al sangrado ocasionado por la movilización hepática en aquellos casos con tumores de gran tamaño, próximos a la vena cava inferior o al óstium de la vena suprahepática derecha, o debido a la avulsión de algunas venas de drenaje durante la movilización del hígado derecho. Este es un punto importante a tener en cuenta, ya que la hemorragia masiva intraoperatoria puede ocasionar inestabilidad hemodinámica y una peor perfusión del remanente hepático durante la cirugía, y por lo tanto, un empeoramiento en la función hepática postoperatoria y un aumento en la morbimortalidad. De la misma forma, al aumentar los requerimientos trasfusionales, se aumentaría el riesgo de recidiva tumoral pudiendo disminuir la supervivencia y el tiempo libre de enfermedad.

El volumen de hemorragia intraoperatoria fue similar a el descrito por otros grupos [34, 69], aunque la hemorragia mayor a dos litros fue inferior a la descrita en otras publicaciones[34, 69]. El volumen de hemorragia intraoperatoria a menudo va relacionado con la necesidad de transfusión de concentrados de hematíes y otros hemoderivados. En nuestro caso el 85% de los pacientes en el grupo AH y el 91% en el grupo Conv no requirieron transfusión de hemoderivados, resultados similares a otros grupos[69, 72] y discretamente superiores al grupo de Nanashima[34].

Con estos resultados, podemos considerar que aplicando correctamente la técnica de la maniobra de suspensión como propuso el grupo de Belgithi en 2001 [6], y una vez superada la curva de aprendizaje, el volumen de hemorragia es similar al de la técnica convencional realizada por el mismo equipo, si bien el riesgo de hemorragia mayor es inferior con la técnica de hepatectomía sin movilización y maniobra de suspensión.

### **7.3 Evolución postoperatoria**

Otra de las hipotéticas ventajas de la realización de la hepatectomía derecha sin movilización y con maniobra de suspensión es que permite una transección parenquimatosa sin movilizar el hígado, de manera que no se produce una compresión del remanente hepático durante la cirugía. Esta ausencia de compresión se ha relacionado con una mejor función hepática postoperatoria y a una menor tasa de pacientes con complicaciones relacionadas con la insuficiencia hepática.

La morbilidad global en el grupo sometido a una hepatectomía derecha con abordaje anterior y maniobra de suspensión fue del 42%. Incluimos como morbilidad relacionada con la hepatectomía a las complicaciones biliares (como fístula biliar o bilioma postoperatorio), la insuficiencia hepática, abscesos y colecciones intraabdominales, complicaciones hemorrágicas y otras complicaciones médicas.

Comparando la morbilidad general con otras series que comparan específicamente el abordaje anterior con maniobra de suspensión respecto a la técnica convencional[69, 72] obtenemos valores superiores. Esto se podría explicar debido a que en estos estudios no se ha definido de la misma forma la aparición de ciertas complicaciones como serían la

ascitis, la fístula biliar o la insuficiencia hepática. Si comparamos nuestros resultados con la morbilidad asociada a una cirugía hepática mayor, sin tener en cuenta la técnica quirúrgica, los valores encontrados son de similares características [18-21, 116].

En nuestro caso, las complicaciones más frecuentes fueron las relacionadas con la ascitis postoperatoria, destacando una disminución estadísticamente significativa de la tasa de aparición de ascitis postoperatoria en el grupo sometido a una hepatectomía derecha con abordaje anterior y maniobra de suspensión, con resultados similares a otros grupos [34].

La frecuencia de fístula biliar e insuficiencia hepática fue del 3% y del 15% respectivamente en el grupo AH. Esta frecuencia coincide con la literatura mundial, donde el riesgo de fístula biliar se encuentra entre el 3.6-12%, y el de insuficiencia hepática oscila entre el 1.2-32% en función del tipo de paciente, tipo de cirugía y estado basal del parénquima hepático [24, 35].

Centrándonos en la fístula biliar, no obtuvimos resultados estadísticamente significativos entre grupos, con una tasa de fístula biliar del 3% en el grupo AH. Tampoco encontramos diferencias separando los casos de fístula biliar según la clasificación propuesta por el *“International Study Group of Hepatic Surgery”*. Estos resultados no pueden ser comparados con otros estudios publicados, ya que en ellos no se recoge de forma específica los casos de fístula biliar postoperatoria [34, 69, 72]. En otros estudios más recientes no se recoge específicamente la tasa de fístula biliar [119].

Por lo que respecta a las colecciones intraabdominales, encontramos valores inferiores a otros grupos tanto en el grupo AH como en el grupo Conv (6% vs 3%), ya que su rango de aparición está comprendido entre el 2.1 al 26% [42, 45]. Es una complicación a tener en cuenta, ya que la asociación de un foco infeccioso asociado a un volumen hepático disminuido como consecuencia de una cirugía resectiva, puede predisponer y agravar la insuficiencia hepática postoperatoria.

La tasa de reintervención fue del 0% en el grupo AH y ligeramente superior en el grupo convencional (3%) sin diferencias desde el punto de vista estadístico entre ellos. La causa principal de reintervención en el grupo sometido a la cirugía convencional fue por la presencia de un absceso intraabdominal no drenable percutáneamente. No hemos podido comparar estos resultados con otros grupos ya que en otros estudios relacionados no se especifica la necesidad de reintervención [34, 69, 72, 119].

La mortalidad postoperatoria fue del 3% en el grupo AH respecto al 9% en el grupo convencional sin diferencias entre ellos. El único paciente fallecido en el grupo al que se realizó una hepatectomía derecha con abordaje anterior y maniobra de suspensión fue debido a insuficiencia hepática grado C.

Los resultados obtenidos en el grupo AH son comparables con las grandes series de referencia, siendo sus resultados un valor importante de control de calidad [1, 102]. En el grupo convencional, estas cifras son ligeramente superiores y se deben en todos los casos a muertes debidas a insuficiencia hepática grado C.

Comparando los resultados con estudio similares, el grupo de Liu et al., en su estudio publicado en 2006, encontró una disminución significativa en la mortalidad hospitalaria en el grupo sometido a un abordaje anterior respecto a la técnica convencional. Sin embargo este estudio se realizó en pacientes con hepatocarcinomas sometidos a una hepatectomía derecha, y la mortalidad del grupo a los que se realizó un abordaje convencional fue superior a la esperable [69]. Otros grupos como el dirigido por Wu no obtuvo diferencias significativas, con una mortalidad inferior al 5% en ambos grupos [72].

En nuestro caso, pese a tener una tasa de mortalidad inferior al 5%, hemos obtenido unos resultados inferiores a los publicados por el grupo de Nanashima (que no refieren ningún éxito en ninguno de ambos grupos) [34].

La mortalidad en nuestro estudio en el grupo control fue del 9%, ligeramente superior a las series de referencia. Se podría justificar este aumento debido a que al no realizar un estudio caso control como tal, y utilizar un grupo control intervenido en un período histórico previo durante los años 2005 a 2008, las opciones de diagnóstico y tratamiento



de complicaciones postoperatorias podrían no ser las mismas que en el período consecutivo, pese a que la infraestructura hospitalaria y el equipo quirúrgico fueron los mismos en ambos casos, y que los grupos a estudio eran homogéneos para las características basales gracias a la aplicación del Propensity score.

### 7.3.1. Función hepática

Uno de los aspectos relevantes descritos en la maniobra de suspensión, es que evita la compresión del hígado remanente al evitar la rotación del hígado, mejorando la evolución de la función hepática en el postoperatorio.

En la literatura encontramos escasos estudios [34, 69, 72] en los que se valore específicamente la función hepática postoperatoria (en base a analíticas seriadas con niveles de bilirrubina, ALT/AST y coagulación), comparando el abordaje anterior con maniobra de suspensión realizado en hepatectomías mayores respecto al método convencional.

El estudio publicado por el grupo de Nanashima en el 2008[34], incluyó solamente once pacientes a los que se realizó una hepatectomía derecha en el grupo con abordaje anterior con maniobra de suspensión y veinticuatro pacientes en el grupo con abordaje convencional (siendo los demás casos otros tipos de cirugía mayor). Así mismo, se incluyeron en el estudio todos los pacientes sometidos a una cirugía hepática mayor durante el período de estudio sin tener en cuenta la etiología. De esta manera, podemos considerar que es un estudio heterogéneo por lo que respecta a la etiología tumoral y técnica quirúrgica a estudio. Concretamente, por lo que respecta a la función hepática, este grupo define como insuficiencia hepática la presencia de niveles de bilirrubina mayores a 5mg/dl al séptimo día postoperatorio, y no clasifica la severidad de la insuficiencia hepática en grados según el *International Study Group of Liver Surgery*[24] (debido a que ésta clasificación se publicó en 2011). Así pues no evidencia diferencias estadísticamente significativas, con tasas de insuficiencia hepática del 6% en el grupo con abordaje anterior y maniobra de suspensión respecto a un 7% en el grupo convencional. Si comparamos estos resultados con los obtenidos en nuestro estudio encontramos una gran diferencia, ya que en nuestro caso, como ya hemos comentado,

un 15% de pacientes en el grupo AH presentaron insuficiencia hepática postoperatoria en alguno de sus grados. Esta diferencia podría explicarse debido a que hemos considerado como insuficiencia hepática al aumento de los niveles de bilirrubina y INR por encima de los parámetros estándares más allá del quinto día postoperatorio, y según la clasificación del ISGLS se han registrado las alteraciones analíticas aun en su forma más leve, clasificándose como insuficiencia hepática grado A, aumentando así el porcentaje obtenido.

El estudio publicado por Wu en el 2010 incluye 71 pacientes a los que se realizó una hepatectomía derecha por hepatocarcinoma de gran tamaño (mayor a 5cm). Refieren una morbilidad en el grupo anterior con suspensión del 24% respecto al 42% en el grupo convencional, sin diferencias estadísticamente significativas. Sin embargo, no especifican a qué es debida esta morbilidad[72].

En el estudio dirigido por Liu et al. en el 2006, donde se incluyen 120 pacientes sometidos a una hepatectomía derecha por hepatocarcinomas de gran tamaño, encontramos una morbilidad en el grupo anterior con maniobra de suspensión del 26,7%, sin especificar las causas y sin encontrar diferencias entre ambos grupos[69].

Está descrito que la curva de la bilirrubina en el postoperatorio inmediato (en nuestro caso, determinada a los días uno, tres, cinco, siete, diez, quince y treinta), es un buen marcador para determinar la evolución de la función hepática después de una hepatectomía [2, 117]. En nuestro caso se confirmó, evidenciándose una mejoría inicial en el primer y tercer día postoperatorio en los parámetros de función hepática, principalmente de los valores de bilirrubina, aunque sin encontrar diferencias en los días posteriores.

En el grupo de Nanashima se publican los resultados analíticos según los valores máximos y mínimos obtenidos en el postoperatorio, sin encontrar diferencias entre grupos[34].

### 7.3.2 Ascitis

Otra complicación relacionada con la función hepática postoperatoria es la presencia de ascitis, ya que ocasiona un aumento en la estancia hospitalaria, mayores requerimientos de diuréticos y la imposibilidad de retirar el drenaje abdominal quirúrgico de forma precoz, aumentando la morbilidad de un paciente ya sometido a una cirugía mayor.

Nuestros resultados muestran una disminución estadísticamente significativa de los pacientes con ascitis postoperatoria en el grupo AH (definida como la salida de líquido intraabdominal mayor a 500ml/día o aquella ascitis que requiera tratamiento y control médico).

En la literatura publicada relacionada solo hemos encontrado dos estudios que evalúan los niveles de ascitis en el postoperatorio, y ambos son del mismo grupo [34, 119].

Nanashima et al., definieron la ascitis como la presencia de líquido intraabdominal con tratamiento con diuréticos durante un período de dos semanas. Pese a que los parámetros establecidos para definir si un paciente presenta o no ascitis en el postoperatorio son diferentes a los establecidos por nuestro grupo, los resultados son similares, evidenciando una disminución de la tasa de ascitis postoperatoria de los pacientes intervenidos mediante abordaje anterior con maniobra de suspensión [34, 119]. Estos autores describen una tasa de ascitis postoperatoria del 17% en el grupo anterior con maniobra de suspensión y del 40% en el grupo convencional. Para justificar los resultados, se consideró que la disminución en la tasa de ascitis postoperatoria podía estar en relación a la menor lesión de los conductos linfáticos de los ligamentos hepáticos al realizar un abordaje anterior y evitar la movilización hepática[34]. Este mismo grupo en una publicación realizada en el 2014, describen una tasa de ascitis del 10% en el grupo AH, pero sin diferencias estadísticamente significativas[119].

Desde nuestro punto de vista, esta reducción en la tasa de pacientes con ascitis postoperatoria puede estar relacionada no solamente con la reducción de la lesión de los conductos linfáticos, sino también a la mayor estabilidad hemodinámica intraoperatoria, al mejor drenaje venoso hepático que se presenta al realizar el abordaje anterior y a la reducción de la compresión en el hígado remanente durante la movilización.

Consideramos que nuestros resultados son ligeramente superiores a los citados en el grupo de Nanashima[34] dado que hemos considerado como ascitis postoperatoria niveles de líquido intraabdominal y durante períodos de tiempo inferiores a los descritos por ellos. Probablemente la disminución del porcentaje de pacientes con ascitis, ha sido uno de los hallazgos más relevantes del estudio.

Teniendo en cuenta que en la aparición de la ascitis pueden influir muchos aspectos, especialmente la embolización portal preoperatoria u otros como la quimioterapia neoadyuvante, se ha realizado un estudio multivariante de los factores de riesgo para el desarrollo de ascitis (entre los que se incluyeron la embolización portal preoperatoria, la tasa de quimioterapia neoadyuvante administrada, el pinzamiento hiliar, la transfusión perioperatoria, el tiempo y la técnica quirúrgica entre otras) en el que hemos evidenciado que la hepatectomía sin movilización y con abordaje anterior es un factor protector contra la aparición de ascitis.

### 7.3.3 Estancia hospitalaria

El coste en la estancia hospitalaria es un factor importante desde el punto de vista de gestión hospitalaria, probablemente más en los últimos años.

Dado que las hepatectomías mayores se asocian a una elevada morbilidad, la reducción de sus posibles complicaciones condiciona una menor estancia hospitalaria y un menor coste por paciente y día.

En nuestro caso, hemos podido reducir la estancia hospitalaria en las hepatectomías derechas realizadas con abordaje anterior y maniobra de suspensión tres días en comparación con el grupo control, con un resultado estadísticamente significativo, siendo la media en la estancia en este grupo de once días. Comparado con otros estudios publicados, obtuvimos resultados similares al grupo de Liu y Wu, y muy inferiores respecto al grupo de Nanashima (que describen una estancia media de 20 días)[34, 69, 72].

Probablemente esta reducción en la estancia va relacionada a la disminución de la ascitis postoperatoria. La mejora en el manejo postoperatorio y la menor tasa de ascitis no sólo permite reducir la necesidad de ingreso debido a la necesidad de mantener el drenaje quirúrgico o los requerimientos de tratamiento diurético, sino que al reducir las complicaciones asociadas a la ascitis, como la infección del líquido ascítico, la descompensación en la función hepática o la malnutrición, se favorece el alta precoz con control ambulatorio.

Aunque la potencia final del estudio es inferior a la inicialmente planeada debido a la disminución del tamaño muestral debido a la aplicación del Propensity Score, vemos que la variable principal en la que se basó el cálculo del tamaño muestral (estancia hospitalaria) presenta un resultado estadísticamente significativo, con diferencias entre grupos, por lo que aunque menor, la potencia del estudio es suficiente para encontrar las diferencias inicialmente planteadas.

Sin embargo, y pese a que la ascitis es un factor directamente relacionado con el alargamiento en la estancia hospitalaria, dado que el grupo que presenta esta disminución en la estancia es un grupo intervenido en un período más reciente, no se puede descartar que hayan podido intervenir otros factores, como los nuevos conocimientos técnicos o las mejoras en el manejo postoperatorio.

#### **7.4 Recidiva /Supervivencia libre de enfermedad**

Una de las posibles ventajas descritas para la realización del abordaje anterior con maniobra de suspensión es la reducción de la diseminación tumoral por vía hematológica durante la movilización hepática, consiguiendo un aumento del tiempo libre de enfermedad y una disminución en el riesgo de recidiva.

Varios estudios han intentado demostrar que la manipulación tumoral durante la cirugía conlleva un aumento del riesgo intraoperatorio de diseminación de células tumorales, tanto por lo que respecta al tumor primario como a la cirugía de las lesiones metastásicas a nivel hepático. Sin embargo, los resultados muestran que la detección por sí sola de células tumorales en el torrente sanguíneo no necesariamente predica una

subsecuente enfermedad metastásica ya que la implantación de células tumorales circulantes es muy ineficiente y la mayoría acaban siendo destruidas, por lo que concluyen que la prevención en la manipulación tumoral, y especialmente en la movilización hepática podrían disminuir este riesgo [35, 109].

En el año 2000, el grupo de Weitz et al., realizó un estudio en el que se analizaba la Cytokeratina 20 RT-PCR en el torrente sanguíneo y en la médula ósea de los pacientes sometidos a cirugía por metástasis hepáticas de carcinoma colorrectal. Observaron un aumento en la detección de células tumorales en sangre periférica que se relacionaba con la manipulación del tumor durante la cirugía. De esta forma, describieron un aumento del riesgo en aquellos pacientes sometidos a una hepatectomía mayor, a los cuales se realizaba la movilización del parénquima hepático antes de la sección del pedículo hepático derecho (en casos de hepatectomías derechas). Para intentar disminuir este riesgo, una de las principales alternativas propuestas fue la utilización de alternativas en la técnica quirúrgica, como la hepatectomía derecha con abordaje anterior [109].

También se ha descrito que el riesgo de diseminación tumoral aumenta en los casos de cirugía hepática mayor, y que la propia detección de diseminación tumoral hematogena durante la cirugía se asocia a un peor pronóstico [35]. Una de las hipótesis es que al realizar una cirugía mayor, debido a que el drenaje venoso durante la movilización hepática permanece inalterado se podría aumentar el número de células tumorales que se dispersan por el torrente sanguíneo. Esta hipótesis fue descrita inicialmente por el grupo de Liu et al. en pacientes con hepatocarcinomas, y aceptada posteriormente por otros grupos [69, 109].

En nuestro estudio, realizamos un seguimiento mediante visitas en consultas externas durante un mínimo de dos años a todos los pacientes sometidos a una hepatectomía derecha por metástasis hepáticas de carcinoma colorrectal. No encontramos diferencias significativas entre grupos en la tasa de recidiva, sin diferencias por lo que respecta a la recidiva a nivel hepático, pulmonar o locorregional. Los valores de recidiva hepática encontrados coinciden con otras series de referencia, donde se describe una tasa de recidiva hepática del 30-40% a los 30 meses [18, 29, 66, 80, 83, 85, 87, 93, 94]. Tampoco hemos evidenciado diferencias en la supervivencia ni tiempo libre de

enfermedad, por lo que no hemos podido demostrar la hipótesis descrita por Liu. Tal y como describe Nanashima en el 2016, se requieren estudios randomizados y multicéntricos para poder demostrar el efecto de la maniobra de suspensión en la supervivencia [118, 119].

En lo que respecta a la quimioterapia administrada, vemos como las pautas y ciclos del grupo AH concuerdan con las recomendaciones actuales. En el grupo convencional encontramos más ciclos de quimioterapia administrada, probablemente debido a que es un grupo histórico.

Pese a que está descrito que el abordaje anterior con maniobra de suspensión puede condicionar la recidiva de la enfermedad, actualmente se intervienen pacientes de mayor edad, mayor complejidad y con mayor enfermedad, por lo que es difícil considerar que la sola modificación de una técnica quirúrgica pueda tener tanta relevancia como para disminuir el riesgo de recidiva y aumentar por sí sola el tiempo supervivencia.

## **8. CONCLUSIONES**





## 8. CONCLUSIONES

- La hepatectomía derecha sin movilización y con maniobra de suspensión en pacientes con metástasis hepáticas de carcinoma colorrectal es técnicamente segura y tiene una elevada aplicabilidad.
- Su uso mejora la evolución postoperatoria, con disminución del riesgo de hemorragia mayor, de ascitis postoperatoria y de mortalidad relacionada con la insuficiencia hepática.
- La mejora en la evolución postoperatoria conlleva a una disminución en la estancia hospitalaria.
- Esta técnica quirúrgica puede considerarse la mejor opción en el tratamiento de pacientes con metástasis hepáticas de carcinoma colorrectal que precisen una hepatectomía derecha.
- No se ha podido demostrar ninguna influencia de esta técnica en la incidencia de recidiva tumoral durante el seguimiento realizado.



## **9. ANEXOS**



## 9. ANEXOS

### 9.1. Listado de tablas, figuras y abreviaciones

#### Abreviaciones:

HD: Hepatectomía derecha

AH: Abordaje anterior con maniobra de suspensión o “hanging”

MHCCR: Metástasis hepáticas de carcinoma colorrectal

MH: Metástasis hepáticas

CCR: Carcinoma colorrectal

TC: Tomografía computarizada

RM: Resonancia magnética

ECO: Ecografía

ALPPS: *Associating liver Partition and Portal vein Ligation for Staged hepatectomy*

IMC: Índice de masa corporal

INR: *International normalized ratio*

CPRE: Colangiopancreatografía Retrógrada endoscópica

CTPH: Colangiografía Transhepática percutánea

PVC: Presión venosa central

EP: Embolización portal

PET: Tomografía con emisión de positrones

CEA: Antígeno carcinoembrionario

EGFR: Anticuerpos monoclonales del receptor del factor de crecimiento antiepidérmico

VEGF: Anticuerpos anti factor de crecimiento vascular

ALT: Alanina aminotransaminasa

BI: Bilirrubina

FA: Fosfatasa alcalina

GGT: Gamma glutamil transpeptidasa

IH: insuficiencia hepática

ISGLS: *“International Study Group of Liver Surgery”*

Tablas y figuras:

Figura 1: Página 81. Diagrama de flujos de los pacientes entre 2009-2012

Tabla 1: Página 82. Parámetros preoperatorios del global de la serie

Tabla 2: Página 84. Propensity score sobre parámetros preoperatorios

Tabla 3: Página 86. Propensity score- parámetros operatorios

Tabla 4: Página 87. Pinzamiento vascular

Tabla 5: Página 88. Procedimientos quirúrgicos asociados

Figura 2: Página 89. Curva de ALT postoperatoria

Figura 3: Página 90. Curva de bilirrubina postoperatoria

Figura 4: Página 90. Evolución de los niveles de Tiempo de protrombina

Figura 5: Página 91. Evolución de los niveles de GGT

Figura 6: Página 91. Evolución de los niveles de Fosfatasa alcalina postoperatorios

Tabla 6: Página 92. Propensity score-complicaciones postoperatorias

Tabla 7: Página 93. Clasificación de la fístula biliar según el *“International Study Group of Liver Surgery”*

Tabla 8: Página 93. Ascitis postoperatoria

Tabla 9: Página 94. Clasificación de la Insuficiencia hepática según el *“International Study Group of Liver Surgery”*

Tabla 10: Página 95. Causas de reingreso hospitalario

Tabla 11. Página 96. Análisis multivariante de factores pronósticos de la ascitis

Tabla 12. Página 97. Recidiva de la enfermedad según el análisis del Propensity Score

Figura 7. Página 98. Supervivencia después de la hepatectomía derecha según el análisis por el Propensity Score.

Figura 8. Página 99. Supervivencia libre de enfermedad después de la hepatectomía derecha según el análisis por el Propensity Score.





## 9.2 Informe del comité de ética de investigación clínica sobre proyectos de investigación



### INFORME DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA SOBRE PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN

El Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitari de Bellvitge, en su reunión de fecha 28 de Abril de 2011 (Acta 08/11), tras examinar toda la documentación presentada sobre el proyecto de investigación con nuestra ref. **PR075/11**, titulado:

**“ESTUDIO DE INTERVENCIÓN SOBRE LA EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA HEPATECTOMÍA DERECHA SIN MOVILIZACIÓN Y CON MANIOBRA DE “HANGING”**

Presentado por la Dra. Laura Lladó Garriga del Servicio de Cirugía General y Digestiva del Hospital Universitari de Bellvitge – Fundació IDIBELL, como investigadora principal, ha acordado emitir INFORME FAVORABLE al mencionado proyecto.

Fdo. Dr. Enric Sospedra Martínez  
Secretario del CEIC

L'Hospitalet de Llobregat, 28 de Abril de 2011



Hospital Universitari de Bellvitge  
Feixa Llarga s/n  
08907 L'Hospitalet de Llobregat  
Tel. 932 607 500  
Fax 932 607 561  
www.bellvitgehospital.cat



## 9.3 Artículo generado



Available online at [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)

ScienceDirect

EJSO 42 (2016) 176–183

EJSO  
the Journal of Cancer Surgery

[www.ejso.com](http://www.ejso.com)



# The anterior hanging-approach improves postoperative course after right hepatectomy in patients with colorectal liver metastases. Results of a prospective study with propensity-score matching comparison

L. Llado\*, A. Muñoz, E. Ramos, J. Torras, J. Fabregat, A. Rafecas

Department of Surgery, Hospital Universitari de Bellvitge, IDIBELL, University of Barcelona, Barcelona, Spain

Accepted 9 November 2015

Available online 30 November 2015

### Abstract

**Purpose:** To establish the role of the anterior approach with liver hanging maneuver for right hepatectomy in patients with colorectal liver metastases (CRLM).

**Summary background data:** The indications for hepatectomy in patients with CRLM are expanding. The liver remnant must be protected to avoid morbidity.

**Methods:** We prospectively enrolled all patients with the diagnosis of CRLM requiring right hepatectomy from 2009 to 2012. In all cases right hepatectomy with an anterior-hanging maneuver approach was attempted. We compared the group of patients who underwent this procedure with a group of patients who had previously undergone a conventional right hepatectomy. To minimize selection bias, propensity score matching was performed, based on baseline patient characteristics.

**Results:** A right hepatectomy was planned in 57 cases. The anterior-hanging approach was feasible in 85% of cases. Overall morbidity was similar. In-hospital mortality due to hepatic insufficiency was 2.3% in anterior-hanging group compared to 9% in the conventional group ( $p = 0.30$ ). The incidence of ascites was significantly greater in the conventional group (AH: 18% vs Conv: 54%;  $p = 0.002$ ), and hospital stay was longer (AH:  $10.9 \pm 5.7$  vs Conv:  $14.4 \pm 8.1$  days;  $p = 0.05$ ). Bilirubin levels were significantly lower in anterior-hanging group in day 1 and 3. There were no differences on recurrence nor survival.

**Conclusions:** The anterior-hanging approach for right hepatectomy in patients with CRLM can be used safely with a high feasibility rate. Its use contributes to improve postoperative course.

© 2015 Elsevier Ltd. All rights reserved.

**Keywords:** Postoperative complications; Liver surgery; Ascites; Technique

### Introduction

Liver resection is the standard treatment of colorectal liver metastases (CRLM). The criteria for resectability have been expanded to include any patient in whom all disease can be removed with a negative margin while leaving an adequate liver remnant.<sup>1,2</sup> Nevertheless, recurrence is observed in up to 50–75% of patients after resections with curative intent.<sup>3</sup>

Postoperative mortality is less than 5% in most reported series. However, postoperative morbidity rates related to hepatectomy, range from 20% to 40%.<sup>4,5</sup> Preoperative chemotherapy is increasingly used before hepatic resection.<sup>6,7</sup> In the context of widened indications for hepatectomy in patients with CRLM it is important to protect the remnant liver to avoid morbidity, and reduce recurrence.

The anterior approach for performing a right hepatectomy has been suggested to have beneficial effects on operative results and recurrence rates in patients with hepatocellular carcinoma.<sup>8,9</sup> Belghiti et al., established the general feasibility of a liver hanging maneuver for major hepatectomy as an adjunct to the anterior approach.<sup>10</sup>

\* Corresponding author. Department of Surgery, Hospital Universitari de Bellvitge, 08907, Barcelona, Spain. Tel.: +34 932607940; fax: +34 932607603.

E-mail address: [31513lg@comb.cat](mailto:31513lg@comb.cat) (L. Llado).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ejso.2015.11.009>

0748-7983/© 2015 Elsevier Ltd. All rights reserved.

However, no study till now has evaluated the feasibility, influence on hepatectomy related morbidity and influence on recurrence of the anterior approach with hanging maneuver right hepatectomy in patients who are operated for CRLM.

This study has two aims: first, to establish the feasibility of the anterior-hanging approach for right hepatectomy for CRLM; and second, to evaluate the postoperative and mid-term results compared to the conventional technique.

### Patients and methods

From January 2009 to 2012 we prospectively enrolled all patients with CRLM scheduled to undergo elective right hepatectomy based on the preoperative imaging. In all cases the anterior-hanging approach was planned.

This study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki. The research review board of our hospital approved the protocol, and informed written consent was obtained from each patient before surgery.

#### *Surgical technique*

A J-shaped incision was used in all cases. An intraoperative ultrasound study was performed, during which special attention was given to confirm the absence of tumor infiltration of the anterior face of the caval vein. Thereafter the control of the right portal triad was achieved by the Glissonian pedicle approach.<sup>11</sup> The upper surface of the liver was then exposed to dissect the space between the right and middle hepatic vein. A long curved dissector was inserted behind the caudate lobe cranially to the space between the right and middle hepatic veins. A rubber tape was seized with the dissector and pulled down through the retrohepatic space.

Transection of the liver was performed under intermittent clamping.

#### *Protocol design*

All patients were preoperatively evaluated in our multidisciplinary meeting. Neoadjuvant chemotherapy was indicated in cases of unresectable bilobar metastases and in patients with poor prognosis factors (primary T4 grade, synchronous metastases and/or 4 CRLM). Adjuvant post-hepatectomy chemotherapy was advised in all cases.

For the purpose of the study, this prospective study group operated with the anterior-hanging approach (AH group,  $n = 44$ ) was compared with a group of patients who had previously undergone conventional right hepatectomy for CRLM at our own institution in the previous period of time (Conv group,  $n = 88$ ). All patients from the conventional group were operated during a similar period time (2004–2008). Data regarding the conventional group had been also prospectively recorded at our database. It was considered “conventional” approach the mobilization of the liver previously to right pedicle suture. All the other

part of the surgical procedure was performed similarly as described.

All the patients had similar postoperative follow-up. Patient postoperative liver function, demographic data, complications, postoperative evolution, hospital stay and results of histopathological study were prospectively introduced in a computer database. All patients were followed in the out-patients clinic at one, 3 months and every 6 months thereafter with blood biochemistry and spiral CT-scan of the abdomen.

All patients had a minimum follow-up of 2 years. No patient was lost to follow-up.

#### *Definitions*

Operative mortality was defined as death regardless of cause, within 60 days after surgery. Biliary leak was defined as any drainage through the catheter with a bilirubin content higher than the plasma levels. Biliary leak was graded according to the International Study Group of Liver Surgery criteria.<sup>12</sup> Hepatic insufficiency was defined by a prothrombin time of less than 50% of normal and/or by serum bilirubin more than 50  $\mu\text{mol/L}$  on postoperative day 5 or thereafter and or encephalopathy.<sup>13</sup> Hepatic insufficiency was graded according to the International Study Group of Liver Surgery criteria.<sup>14</sup> Postoperative ascites was defined by an abdominal output greater than 500 mL/d or ascites that required medical treatment to be controlled.

Disease-free survival time was calculated from the date of hepatectomy to the date when recurrence was diagnosed.

#### *Statistical analysis*

Continuous data were analyzed using the Student *t* test. The chi-square or the Fisher exact tests were used to analyze categorical data. Survival curves were constructed using Kaplan–Meier estimates and compared by means of the log rank test.  $P < 0.05$  was considered statistically significant.

Sample size was calculated with the PS (Power and Sample Size) program by William D Dupont and Walton D Plummer. Sample size needed to detect a true difference of 2 days in population postoperative hospital stay, with the specified power and Type I error probability of 0.05, given a standard deviation of 4 and a control patient mean of 12 days (mean of hospital stay after major hepatectomy at our institution), is 42 patients per group. Assuming the possibility of some missing from protocol after randomization, we decided to include 44 patients.

The control group consisted of the last 88 consecutive patients undergoing right hepatectomy for CRLM with the conventional technique before 2009. The patients were identified from a prospectively managed database.

To reduce treatment selection bias and potential confounding, rigorous adjustment was performed for baseline

characteristics of patients listed in Table 1. Propensity scores were estimated using multiple logistic regression analysis. The model was used to obtain a one-to-one match by using the nearest-neighbor matching method with an acceptable difference of 0.05. Patients in whom the propensity score was not matchable were excluded from further analysis. Each final study group included 33 patients.

## Results

### Surgical feasibility

In total, 275 patients underwent hepatectomy for CRLM at our institution during the study period, of which 57 underwent right hepatectomy. In one case, the anterior-hanging approach was discharged preoperatively due to proximity of the tumor to the anterior face of the caval vein. In four cases intraoperative evaluation led to the right hepatectomies being canceled, and non-anatomic resections were performed instead. Thus, the anterior-hanging approach was attempted in 52 cases. In eight cases the hanging maneuver was abandoned for the following reasons: minor bleeding during retrohepatic dissection ( $n = 2$ ), right liver atrophy after portal vein embolization ( $n = 2$ ), and technical difficulties to achieve the correct plane ( $n = 4$ ). The overall feasibility of the procedure was 85% (Fig. 1). There were no major intraoperative complications related to the procedure. The two cases of minor bleeding stopped spontaneously.

### Preoperative and intraoperative characteristics

The patients characteristics are shown in Table 1. Before matching, patients in the anterior-hanging group tended to

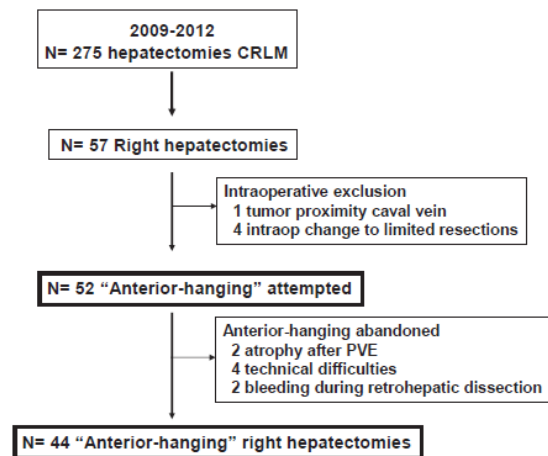


Figure 1. Indication of right hepatectomy for CRLM and anterior-hanging feasibility.

be older. Patients in the anterior-hanging group had more severe disease, as evaluated by the Nordlinger score. In view of these poor prognosis factors, more patients in the anterior-hanging group received neoadjuvant chemotherapy, two-stage hepatectomy and/or portal vein embolization. The rate of bilobular disease was similar between groups; simultaneous contralateral hepatic resection was similar (AH: 16 (36%) vs Conv: 25 (28%);  $p = 0.35$ ), as well as intraoperative associated contralateral radiofrequency (AH: 3 (7%) vs Conv: 6 (7%);  $p = 0.69$ ).

After propensity score matching, there were 33 matched pairs of patients (Table 1) and no significant differences in baseline clinical characteristics existed between them. The

Table 1  
Preoperative characteristics of the patients.

	Overall series			Propensity-score matched pairs		
	AH (n = 44)	Conv (n = 88)	p	AH (n = 33)	Conv (n = 33)	p
Age Mean $\pm$ SD	64.1 $\pm$ 9	60 $\pm$ 10	0.06	63.9 $\pm$ 10	63.9 $\pm$ 10	0.90
Sex (M/F) (%)	29 (66)/15 (34)	58 (66)/30 (34)	1	22 (67)/11(33)	23(70)/10(30)	0.79
<b>Primary tumor</b>						
Colon/rectum n (%)	28 (64)/16 (36)	43(49)/40 (45)	0.12	21(64)/12(36)	20(61)/13(39)	0.80
pT (0/1/2/3/4)	0/2/29/13	1/9/58/20	0.54	0/1/21/11	0/1/24/8	0.71
pN (0/1/2)	14/12/18	31/30/27	0.47	11/8/14	11/9/13	0.95
<b>Liver metastases</b>						
Synchr/Metachr n (%)	34(77)/10(23)	55 (63)/33 (37)	0.09	25/8 (76/24)	26/7 (79/21)	0.77
Bilobularity n (%)	20 (45)	38 (43)	0.80	16 (48)	16 (48)	1
Portal embolization n (%)	17 (39)	12 (14)	0.001	11 (33)	5 (15)	0.08
Neoadjuvancy n (%)	37 (84)	42 (48)	0.000	26 (79)	26 (79)	1
Adjuvancy n (%)	27 (61)	57 (65)	0.80	22 (69)	17 (51)	0.15
CEA BeforeCh Mean $\pm$ SD	43 $\pm$ 84	20 $\pm$ 49	0.10	21.1 $\pm$ 25	40 $\pm$ 80	0.29
CEA BeforeHep Mean $\pm$ SD	18 $\pm$ 26	30 $\pm$ 66	0.28	10.9 $\pm$ 15	36.3 $\pm$ 80	0.12
N CRLM Mean $\pm$ SD	3.9 $\pm$ 3.9	2.9 $\pm$ 2.5	0.09	3.6 $\pm$ 2.8	3.1 $\pm$ 2.9	0.47
Extrahepatic disease n (%)	6 (14)	17 (19)	0.42	6 (18)	5 (15)	0.74
Initially unresectable n (%)	6 (14)	19 (22)	0.27	6 (18)	9 (28)	0.38
Two-stage hep. n (%)	5 (12)	2 (2)	0.03	4 (12)	1 (3)	0.16
Nordlinger score (l/m/h) n (%)	5/13/25 (12/30/56)	9/48/28 (11/56/32)	0.01	3/10/20 (9/30/61)	2/18/13 (6/55/39)	0.14

propensity-matched evaluated subjects received neoadjuvant chemotherapy in 79% of cases, without differences between groups. Patients from the anterior-hanging group received  $6 \pm 2.4$  cycles of neoadjuvant chemotherapy, similarly to  $7 \pm 2.9$  cycles in patients from Conv group ( $p = 0.1$ ). Oxaliplatin based regimens were the most frequent chemotherapy, with 19 (60%) and 25 (75%) cases in the anterior-hanging and conventional groups respectively ( $p = 0.57$ ).

In the population matched by propensity score, there were no differences in any intraoperative data (Table 2). Intraoperative blood loss was comparable; however, no patient in the anterior-hanging group had massive intraoperative bleeding (defined as blood loss higher than 2000 mL), which compared to 3 patients (9%) in the conventional group. Nor did any patient in the anterior-hanging group require transfusion of four or more packed red cell units, compared to 2 patients in the conventional group.

The proportion of patients who received adjuvant chemotherapy after hepatectomy was similar between groups.

#### Postoperative evolution

In the population matched by propensity score, the overall operative morbidity in the two groups was comparable. The incidence of ascites requiring the use of diuretics was significantly greater in the conventional group (Table 3). The percentage of patients with postoperative hepatic insufficiency as well as the grade of hepatic insufficiency was similar between groups. All in-hospital mortality was due to hepatic insufficiency, with 1 case (2.3%) in the anterior-hanging and 3 patients (9%) in the conventional group.

Postoperative stay was significantly lower in the anterior-hanging group. The overall rate of re-admission was 10%, with no differences between groups (AH: 4 (12%) vs Conv 10 (12);  $p = 1$ ).

Fig. 2 (a–c) shows the main results of postoperative liver function results. On postoperative day five, a similar

proportion of patients had bilirubin levels higher than  $50 \mu\text{mol/L}$  (AH: 7 (21%) vs Conv: 11 (33);  $p = 0.27$ ), PT lower than 50 (AH: 2 (6%) vs Conv: 1 (3%);  $p = 0.55$ ), or both (AH: 1 (3%) vs Conv: 1 (3%);  $p = 1$ ).

#### Tumor recurrence and survival

After a minimum follow-up of 2 years, 76% of patients in both groups had recurrence ( $p = 1$ ). They had also similar rates of hepatic recurrence (AH: 13 (39%) vs Conv: 16 (48%);  $p = 0.45$ ), pulmonary recurrence (AH: 15 (45%) vs Conv 16 (48%);  $p = 0.80$ ) and locoregional recurrence (AH: 4 (12%) vs Conv 4 (12%),  $p = 1$ ).

There were no differences in the 2-year actuarial survival rates (AH: 52% vs Conv 69%;  $p = 0.85$ ) and 2-year actuarial disease-free survival rates (AH: 34% vs Conv 33%;  $p = 0.98$ ). Fig. 3.

#### Multivariate analysis affecting postoperative evolution

The main finding of our analysis was that the incidence of ascites requiring the use of diuretics was significantly lower in patients who underwent right hepatectomy with the anterior-hanging approach. We decided to reanalyze the data to elucidate which factors could be associated with the development of ascites. At the univariate analysis only the anterior-hanging approach showed to be statistically significant (Table 4). Characteristics with  $p$  value of 0.1 or lower and portal embolization, that could have some influence on the development of ascites, were subjected to multivariate analysis. The anterior-hanging approach showed to be an independent protective factor of ascites (Table 4).

#### Discussion

In the modern era of multidisciplinary managing of patients with CRLM, surgery is increasingly performed on older patients, with more advanced disease and often

Table 2  
Operative characteristics of the patients.

	Overall series			Propensity-score matched pairs		
	AH (n = 44)	Conv (n = 88)	p	AH (n = 33)	Conv (n = 33)	p
Specimen weight, g, Mean $\pm$ SD	812 $\pm$ 210	822 $\pm$ 232	0.81	826 $\pm$ 181	787 $\pm$ 211	0.43
Associated surgical procedures n (%)	15 (34)	22 (25)	0.27	3 (13)	4 (12)	0.9
Associated surgery primary tumor n (%)	1 (2)	3 (3.4)	0.72	1 (3)	1 (3)	1
Operative time, min, Mean $\pm$ SD	301 $\pm$ 53	312 $\pm$ 53	0.28	305 $\pm$ 49	312 $\pm$ 63	0.62
Hilar clamping n (%)	34 (77)	57 (65)	0.14	26 (78)	21 (63)	0.45
Ischemic duration, min, Mean $\pm$ SD	21 $\pm$ 12	22 $\pm$ 14	0.65	16 $\pm$ 15	14 $\pm$ 16	0.61
Margin <1 mm, n (%)	10 (22)	21 (24)	0.88	9 (27)	10 (30)	0.78
Intraoperative blood loss, Mean $\pm$ SD	927 $\pm$ 365	1080 $\pm$ 51	0.16	941 $\pm$ 348	1145 $\pm$ 807	0.19
Blood loss $\geq$ 2 L, n (%)	0	7 (8)	0.07	0	3 (9)	0.13
Patients transfused n (%)	8 (18)	15 (17)	0.87	5 (15)	6 (18)	0.74
Packed red cell units, Mean $\pm$ SD	0.4 $\pm$ 0.8	0.5 $\pm$ 1.1	0.4	0.2 $\pm$ 0.6	0.3 $\pm$ 0.8	0.39
Packed red cells units $\geq$ 4, n (%)	0	5 (5.7)	0.1	0	2 (6)	0.5

Table 3  
Complications and hospital evolution.

	Overall series			Propensity-score matched pairs		
	AH (n = 44)	Conv (n = 88)	p	AH (n = 33)	Conv (n = 33)	p
Morbidity n (%)	20 (45)	42 (48)	0.80	14 (42)	17 (51)	0.46
Ascites n (%)	10 (22)	35 (40)	<b>0.05</b>	6 (18)	18 (54)	<b>0.002</b>
Bile leak n (%)	3 (7)	5 (6)	0.79	1 (3)	3 (9)	0.30
Grade A/B/C	3/0/0	3/2/0	0.21	1/0/0	2/1/0	0.36
Hepatic insufficiency n (%)	7 (16)	15 (17)	0.87	5 (15)	8 (24)	0.35
Grade A/B/C	1/5/1	2/6/0	0.59	1/3/1	1/4/3	0.47
Abscess n (%)	2 (4.5)	5 (6)	0.78	2 (6)	1 (3)	0.55
Nemoma n (%)	0	1 (3)	0.48	0	1 (3)	0.31
Wound infection n (%)	1 (2)	0	0.61	1 (3)	0	0.31
Hemorrhage n (%)	0	0	0.48	0	0	–
Reoperation n (%)	0	3 (3)	0.21	0	1 (3)	0.31
Other complications n (%)	6 (14)	19 (22)	0.27	6 (18)	7 (21)	0.76
In-hospital stay, days, Mean ± SD	11.3 ± 5.9	13.2 ± 8.9	0.21	10.9 ± 5.7	14.4 ± 8.1	<b>0.05</b>
In-Hospital death, n (%)	1 (2)	5 (6)	0.37	1 (3)	3 (9)	0.30

Statistically significant p values are represented in bold.  
AH: anterior-hanging group; Conv: conventional group.

following the use of chemotherapy.<sup>1,2</sup> This scenario may lead to poorer outcomes, such as increased morbidity, mortality and recurrence rates.<sup>7,15</sup> To prevent this worsening of results, many strategies have been developed including, portal vein embolization, two-stage hepatectomy, portal flow modulation, intra-arterial chemotherapy.<sup>16</sup>

Anterior right hepatectomy<sup>8</sup> has proven to be beneficial for patients with hepatocellular carcinoma.<sup>9</sup> The liver hanging maneuver has been proposed to facilitate right hepatectomy without the need for liver mobilization, and may

have potential advantages in terms of shortened operative time, reduced malignant dissemination, improved remnant liver function, better surgical exposure, transection, and hemostasis.<sup>17,18</sup> However, its true indication and surgical advantages over the conventional liver mobilization approach remain controversial.

In our opinion, the targeted advantages of the anterior-hanging approach may be particularly relevant in patients who undergo right hepatectomy for CRLM. No other published study has focused on this indication, with most

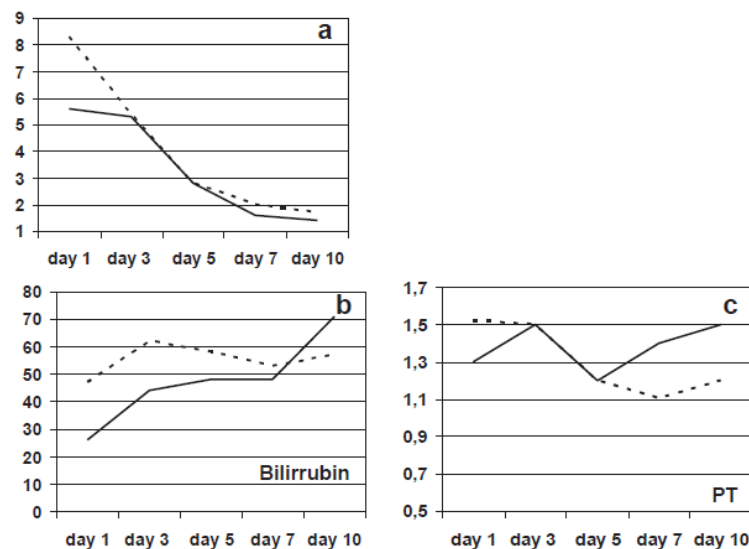


Figure 2. a. Postoperative evolution of plasma alanine aminotransferase levels (ALT) (normal values < 0.60  $\mu\text{kat/L}$ ). propensity-score matching comparison (Anterior-hanging approach (n = 33) (solid line) vs conventional approach (n = 33) (dashed line); p = 0.85. b. Postoperative evolution of plasma bilirubin levels (normal values < 28  $\mu\text{mol t/L}$ ). propensity-score matching comparison (Anterior-hanging approach (n = 33) (solid line) vs conventional approach (n = 33) (dashed line); day 1 (p = 0.006); day 3 (p = 0.007). c. Postoperative evolution of plasma prothrombin time (INR). propensity-score matching comparison (Anterior-hanging approach (n = 33) (solid line) vs conventional approach (n = 33) (dashed line).



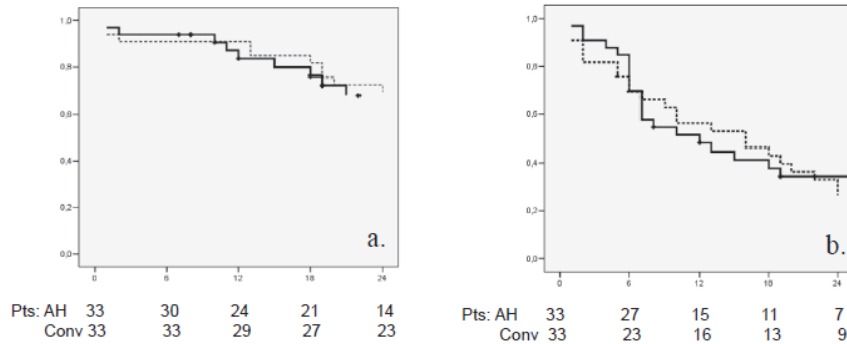


Figure 3. a. Actuarial survival rates after right hepatectomy for CRLM; propensity-score matching comparison (Anterior-hanging approach (n = 33) (solid line) vs conventional approach (n = 33) (dashed line); p = 0.85. b. Actuarial disease-free survival after right hepatectomy for CRLM; propensity-score matching comparison (Anterior-hanging approach (n = 33) (solid line) vs conventional approach (n = 33) (dashed line); p = 0.98.

previous published reports being quite heterogeneous.<sup>18,21–26</sup> The histological basis and safety of the liver hanging maneuver have been shown in several previous studies.<sup>19,20</sup> In this study, we describe our clinical experience that suggests a feasibility of 84%, which is certainly comparable to previous studies.<sup>17,19,21</sup> The attempt to perform the anterior-hanging approach had no negative impact on evolution. The eight patients in whom hanging maneuver was not feasible had no intraoperative nor postoperative complications related to the attempt.

In this study, we prospectively compared the anterior-hanging approach in a group of patients with CRLM undergoing right hepatectomy over a three-year period, with a group of patients operated conventionally in a similar period immediately preceding the study. However, the groups did not have comparable oncological risk. A propensity score-matched analysis was therefore used to reduce the bias inherent when comparing with a historical control group.

The first potential advantage of the anterior-hanging approach was that it may facilitate the procedure allowing to reduce transection time<sup>18</sup> and hemorrhage.<sup>9,22,27</sup> We found no statistical differences in any intraoperative data,

but it should be noted that blood loss greater than 2000 mL occurred mostly in the conventional group.

Another relevant advantage of the anterior-hanging approach is that it avoids compressing the remnant liver. The absence of such compression has been advocated to improve postoperative liver function. To date, just only one study that has specifically evaluated postoperative liver function tests<sup>18</sup> between the anterior-hanging and conventional approach, but found no differences. However, this study included only 11 patients undergoing anterior-hanging right hepatectomy. Our results, in the specific group of patients undergoing right hepatectomy for CRLM, the anterior-hanging approach showed better initial postoperative liver function as reflected by bilirubin levels.<sup>13,26</sup> More relevant is the reduction in the proportion of patients with ascites following the anterior-hanging approach. Nanashima et al.,<sup>18</sup> described a similar tendency. We believe that the reduction in ascites may not only be related to reduced lymphatic duct injury, but also to better intraoperative stability, better hepatic outflow and reduced injury of the hepatic remnant. The reduction in ascites might influence the length of hospitalization, which was lower in the anterior-hanging group.

Table 4  
Multivariate analysis of prognostic factors of ascites.

		Univariate analysis		Multivariate analysis	
		HR (IC 95%)	p	HR (IC 95%)	p
Age > 70 years, n (%)	45 (68.2)	2.14 (0.75–6.12)	<b>0.15</b>	1.69 (0.52–5.56)	0.38
Male gender, n (%)	22 (33.3)	1 (0.33–3)	1		
Initially unresectable, n %	15 (22.7)	0.67 (0.18–2.39)	0.53		
Portal vein embolization, n %	16 (24.2)	0.59 (1.67–2.11)	0.42		
Preoperative Chemotherapy, n %	52 (78.8)	0.40 (0.12–1.36)	<b>0.14</b>	1.04 (0.22–5.03)	0.96
Hilar clamping, n %	47 (71.2)	1.12 (0.36–3.49)	0.85		
Perioperative transfusion, n %	12 (18.2)	2.37 (0.66–8.49)	<b>0.18</b>	2.65 (0.61–11.5)	0.19
Anterior-hanging, n %	33 (50)	0.17 (0.05–0.54)	<b>0.003</b>	0.15 (0.04–0.56)	<b>0.005</b>
Operative time, min (>300 min)	28 (42.4)	1.20 (0.43–3.38)	0.72		
Steatosis (Yes), n	30 (45.5)	1.32 (0.27–3.67)	0.60		

Statistically significant p values are represented in bold.  
HR: hazard ratio; CI: confidence interval.

All these factors (reduced lymphatic duct injury, intraoperative stability, better hepatic outflow and reduced injury of the hepatic remnant) may also be improved by laparoscopic approach. Thus, we think that our results should be considered in the recent development of hepatic laparoscopic surgery. In this setting, anterior-hanging approach should be evaluated in future studies.

PVE indication has evolved over the years. Higher complexity of the patients, higher oncological risk, higher use of chemotherapy and the disponibility to use volumetric evaluation has probably led us to increase PVE indication. All these factors try to be modulated with the use of the propensity score analysis. As PVE has probably a relevant role on postoperative evolution, mainly on the incidence of ascites and hepatic insufficiency, we performed a post hoc evaluation of this fact.

There were no statistically significant differences between group on the rate of PVE, but the in the HA group 33% of patients received a PVE versus 18% of patients in the conventional group. Differences in the proportion of patients with ascites, and in hepatic insufficiency, were confirmed only in patients without previous PVE (Ascites: AH: 3/22 (13%) vs Conv 17/28 (61%);  $p = 0.001$  and Hepatic insufficiency: AH: 2/22 (9%) vs Conv 8/28 (29%);  $p = 0.08$ ). However, the multivariate analysis of risk factors of ascites confirmed that the anterior-hanging approach was an independent protective factor of development of ascites.

The last aim of the anterior-hanging approach is to reduce recurrence rates because it may reduce the potential for tumor-cell dissemination into the circulation during tumor mobilization when the venous outflow is still intact.<sup>28</sup> We did not find any difference between groups neither on recurrence rates, survival or disease-free survival.

Although this is not a prospective randomized study, the propensity score matching allowed us to evaluate two groups of comparable patients. We did not perform a randomized study because, after the study from Liu et al.,<sup>9</sup> we decided to use the anterior-hanging approach as our standard practice.

In conclusion, the anterior-hanging approach for right hepatectomy in patients with CRLM can be used safely with a high feasibility rate. Its use contributes to improve postoperative course, reducing the risk of hemorrhage, ascites and mortality related to hepatic failure and therefore is another adjuvant to the evolution of surgical management of patients undergoing right hepatectomy for colorectal liver metastases.

#### Conflict of interest statement

None declared.

#### Source of funding

None declared.

#### Acknowledgments

We want to thank Michael Maudsley for reviewing the English language.

#### References

- Adams RB, Aloia TA, Loyer E, Pawlik TM, Vauthey JN. Selection for hepatic resection of colorectal liver metastases: expert consensus statement. *HBP* 2013;15:91–103.
- Adam R, De Gramont A, Figueras J, et al. The oncosurgery approach to managing liver metastases from colorectal cancer: a multidisciplinary international consensus. *Oncologist* 2012;17(10):1225–39.
- Smith MD, McCall JL. Systematic review of tumour number and outcome after radical treatment of colorectal liver metastases. *Br J Surg* 2009;96:1101–13.
- Poon RT, Fan ST, Lo CM, et al. Improving perioperative outcome expands the role of hepatectomy of benign and malignant hepatobiliary diseases: analysis of 1222 consecutive patients from a prospective database. *Ann Surg* 2004;240:698–710.
- Jarnagin WR, Gonen M, Fong Y, et al. Improvement in perioperative outcome after hepatic resection: analysis of 1,803 consecutive cases over the past decade. *Ann Surg* 2002;236:397–406.
- Karoui M, Penna C, Amin-Hashem M, et al. Influence of preoperative chemotherapy on the risk of major hepatectomy for colorectal liver metastases. *Ann Surg* 2006;243:1–7.
- Robinson SM, Wilson CH, Burt AD, Manas DM, White SA. Chemotherapy-associated liver injury in patients with colorectal liver metastases: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg Oncol* 2012;19:4287–99.
- Lai EC, Fan ST, Lo CM, et al. Anterior approach for difficult major right hepatectomy. *World J Surg* 1996;20:314–7.
- Liu CL, Fan ST, Cheung ST, Lo CM, Ng IO, Wong J. Anterior approach versus conventional approach right hepatic resection for large hepatocellular carcinoma. A prospective randomized controlled study. *Ann Surg* 2006;244:194–203.
- Belghiti J, Guevara OA, Noun R, Saldinger PF, Kianmanesh R. Liver hanging maneuver: a safe approach to right hepatectomy without liver mobilization. *Jam Coll Surg* 2001;193:109–11.
- Figueras J, López-Ben S, Lladó L, et al. Hilar dissection versus the 'Glissonian' approach and stapling of the pedicle for major hepatectomies: a prospective, randomized trial. *Ann Surg* 2003;238:111–9.
- Koch M, Garden J, Padbury R, et al. Bile leakage after hepatobiliary and pancreatic surgery: a definition and grading of severity by the international study group of liver surgery. *Surgery* 2011;149:680–8.
- Balzan S, Belghiti J, Farges O, et al. The "50-50 criteria" on postoperative day 5: an accurate predictor of liver failure and death after hepatectomy. *Ann Surg* 2005;242:824–8.
- Rahbari NN, Garden J, Padbury R, et al. Post hepatectomy liver failure: a definition and grading by the International Study Group of Liver Surgery (ISGLS). *Surgery* 2011;201(149):713–24.
- Soubrane O, Brouquet A, Zalinski S, et al. Predicting high grade lesions of sinusoidal obstruction syndrome related to oxaliplatin-based chemotherapy for colorectal liver metastases: correlation with post-hepatectomy outcome. *Ann Surg* 2010;251:454–60.
- Golse N, Bucur PO, Adam R, Castaing D, Sa Cunha A, Vibert E. New paradigms in post-hepatectomy liver failure. *J Gastrointest Surg* 2013;17:593–605.
- Ogata S, Belghiti J, Varma D, et al. Two hundred liver hanging maneuvers for major hepatectomy. A single-center experience. *Ann Surg* 2007;245:31–5.

18. Nanashima A, Sumida Y, Abo T, Nagayasu T, Sawai T. Usefulness and application of the liver hanging maneuver for anatomical liver resections. *World J Surg* 2008;32:2070–6.
19. Gaujoux S, Barbet P, Ettorre GM, Chevallier JM, Delmas V, Douard R. Histological basis of the liver hanging maneuver. *Surg Radiol Anat* 2009;31:205–9.
20. Gaujoux S, Douard R, Ettorre GM, Demas V, Chevallier JM, Cugnenc PH. Liver hanging maneuver: an anatomic and clinical review. *Am J Surg* 2007;193:488–92.
21. Chen XP, Zhang WG, Lau WY, Qiu FZ. Right hepatectomy using the liver double-hanging maneuver through the retrohepatic avascular tunnel on the right of the inferior vena cava. *Surgery* 2008;144:830–3.
22. Akamatsu N, Sugamura Y, Shin N, et al. Modified liver-hanging maneuver designed to minimize blood loss during hepatic parenchymal transection in hemihepatectomy. *Surg Today* 2010;40:239–44.
23. Aydin U, Yazici P, Zeytinlu M, Kilic M, Coker A. Bimanual ‘bi-finger’ liver hanging maneuver: an alternative and safe technique for liver hanging. *HBP* 2007;9:195–8.
24. Kim SH, Park SJ, Lee SA, et al. Various liver resections using hanging maneuver by three glisson’s pedicles and three hepatic veins. *Ann Surg* 2007;245:201–5.
25. Lee KW. Hanging maneuver by Glisson’s approach before parenchymal dissection in living donor right hepatectomy under the upper midline incision. *World J Surg* 2012;36:2746–7.
26. Reissfelder C, Rahbari NN, Koch M, et al. Postoperative course and clinical significance of biochemical blood tests following hepatic resection. *Br J Surg* 2011;98:836–44.
27. Ishizawa T, Kokudo N, Maluuchi M. Right hepatectomy for hepatocellular carcinoma. Is the anterior approach superior to the conventional approach?. (Letter to the Editor). *Ann Surg* 2008;247:390–1.
28. Koch M, Kienle P, Hinz U, et al. Detection of hematogenous tumor cell dissemination predicts tumor relapse in patients undergoing surgical resection of colorectal liver metastases. *Ann Surg* 2005;241:199–205.

## **10. BIBLIOGRAFÍA**



## 10. BIBLIOGRAFÍA

1. Belghiti, J., et al., *Seven hundred forty-seven hepatectomies in the 1990s: an update to evaluate the actual risk of liver resection*. J Am Coll Surg, 2000. **191**(1): p. 38-46.
2. Balzan, S., et al., *The "50-50 criteria" on postoperative day 5: an accurate predictor of liver failure and death after hepatectomy*. Ann Surg, 2005. **242**(6): p. 824-8, discussion 828-9.
3. Figueras, J., et al., *[Clinical study of 437 consecutive hepatectomies]*. Med Clin (Barc), 2001. **117**(2): p. 41-4.
4. McClusky, D.A., 3rd, et al., *Hepatic surgery and hepatic surgical anatomy: historical partners in progress*. World J Surg, 1997. **21**(3): p. 330-42.
5. Sutherland, F. and J. Harris, *Claude Couinaud: a passion for the liver*. Arch Surg, 2002. **137**(11): p. 1305-10.
6. Belghiti, J., et al., *Liver hanging maneuver: a safe approach to right hepatectomy without liver mobilization*. J Am Coll Surg, 2001. **193**(1): p. 109-11.
7. Hardy, K.J., *Liver surgery: the past 2000 years*. Aust N Z J Surg, 1990. **60**(10): p. 811-7.
8. Lortat-Jacob, J.L. and H.G. Robert, *[Well defined technic for right hepatectomy]*. Presse Med, 1952. **60**(26): p. 549-51.
9. Couinaud, C., *Liver anatomy: portal (and suprahepatic) or biliary segmentation*. Dig Surg, 1999. **16**(6): p. 459-67.
10. Strasberg, S.M., *Nomenclature of hepatic anatomy and resections: a review of the Brisbane 2000 system*. J Hepatobiliary Pancreat Surg, 2005. **12**(5): p. 351-5.
11. Agrawal, S. and J. Belghiti, *Oncologic resection for malignant tumors of the liver*. Ann Surg. **253**(4): p. 656-65.
12. McCormack, L., et al., *Hepatic steatosis is a risk factor for postoperative complications after major hepatectomy: a matched case-control study*. Ann Surg, 2007. **245**(6): p. 923-30.
13. Gomez, D., et al., *Steatosis predicts postoperative morbidity following hepatic resection for colorectal metastasis*. Br J Surg, 2007. **94**(11): p. 1395-402.

14. Rahbari, N.N., et al., *Post-hepatectomy haemorrhage: a definition and grading by the International Study Group of Liver Surgery (ISGLS)*. HPB (Oxford), 2011. **13**(8): p. 528-35.
15. Yamazaki, S., et al., *Criteria for drain removal following liver resection*. Br J Surg, 2012. **99**(11): p. 1584-90.
16. Belghiti, J., et al., *Drainage after elective hepatic resection. A randomized trial*. Ann Surg, 1993. **218**(6): p. 748-53.
17. Rahbari, N.N., et al., *Infrahepatic inferior vena cava clamping for reduction of central venous pressure and blood loss during hepatic resection: a randomized controlled trial*. Ann Surg, 2011. **253**(6): p. 1102-10.
18. Karoui, M., et al., *Influence of preoperative chemotherapy on the risk of major hepatectomy for colorectal liver metastases*. Ann Surg, 2006. **243**(1): p. 1-7.
19. Schroeder, R.A., et al., *Predictive indices of morbidity and mortality after liver resection*. Ann Surg, 2006. **243**(3): p. 373-9.
20. Ito, H., et al., *Effect of postoperative morbidity on long-term survival after hepatic resection for metastatic colorectal cancer*. Ann Surg, 2008. **247**(6): p. 994-1002.
21. Khuri, S.F., et al., *Determinants of long-term survival after major surgery and the adverse effect of postoperative complications*. Ann Surg, 2005. **242**(3): p. 326-41; discussion 341-3.
22. Lesurtel, M., et al., *How should transection of the liver be performed?: a prospective randomized study in 100 consecutive patients: comparing four different transection strategies*. Ann Surg, 2005. **242**(6): p. 814-22, discussion 822-3.
23. Shirabe, K., et al., *Risk factors for massive bleeding during major hepatectomy*. World J Surg, 2010. **34**(7): p. 1555-62.
24. Rahbari, N.N., et al., *Posthepatectomy liver failure: a definition and grading by the International Study Group of Liver Surgery (ISGLS)*. Surgery, 2011. **149**(5): p. 713-24.
25. Jin, S., et al., *Management of post-hepatectomy complications*. World J Gastroenterol, 2013. **19**(44): p. 7983-91.

26. Ribeiro, H.S., et al., *Prognostic factors for survival in patients with colorectal liver metastases: experience of a single brazilian cancer center.* Arq Gastroenterol. **49**(4): p. 266-72.
27. Golse, N., et al., *New paradigms in post-hepatectomy liver failure.* J Gastrointest Surg, 2013. **17**(3): p. 593-605.
28. Belghiti, J. and S. Ogata, *Assessment of hepatic reserve for the indication of hepatic resection.* J Hepatobiliary Pancreat Surg, 2005. **12**(1): p. 1-3.
29. Grundmann, R.T., *Current state of surgical treatment of liver metastases from colorectal cancer.* World J Gastrointest Surg, 2011. **3**(12): p. 183-96.
30. Hamady, Z.Z., et al., *Fatty liver disease as a predictor of local recurrence following resection of colorectal liver metastases.* Br J Surg, 2013. **100**(6): p. 820-6.
31. Nitta, H., et al., *Poor outcomes after hepatectomy in patients with ascites infected by methicillin-resistant staphylococci.* J Hepatobiliary Pancreat Sci, 2014.
32. Ishii, M., et al., *Comprehensive review of post-liver resection surgical complications and a new universal classification and grading system.* World J Hepatol, 2014. **6**(10): p. 745-51.
33. Chung, C. and Y. Iwakiri, *The lymphatic vascular system in liver diseases: its role in ascites formation.* Clin Mol Hepatol, 2013. **19**(2): p. 99-104.
34. Nanashima, A., et al., *Usefulness and application of the liver hanging maneuver for anatomical liver resections.* World J Surg, 2008. **32**(9): p. 2070-6.
35. Koch, M., et al., *Bile leakage after hepatobiliary and pancreatic surgery: a definition and grading of severity by the International Study Group of Liver Surgery.* Surgery, 2011. **149**(5): p. 680-8.
36. Antolovic, D., et al., *Hepaticojejunostomy--analysis of risk factors for postoperative bile leaks and surgical complications.* J Gastrointest Surg, 2007. **11**(5): p. 555-61.
37. Figueras, J., et al., *Application of fibrin glue sealant after hepatectomy does not seem justified: results of a randomized study in 300 patients.* Ann Surg, 2007. **245**(4): p. 536-42.



38. Nagano, Y., et al., *Risk factors and management of bile leakage after hepatic resection*. World J Surg, 2003. **27**(6): p. 695-8.
39. Stephenson, K.R., et al., *Perioperative blood transfusions are associated with decreased time to recurrence and decreased survival after resection of colorectal liver metastases*. Ann Surg, 1988. **208**(6): p. 679-87.
40. Gruttadauria, S., et al., *Impact of blood transfusion on early outcome of liver resection for colorectal hepatic metastases*. J Surg Oncol, 2011. **103**(2): p. 140-7.
41. Kooby, D.A., et al., *Influence of transfusions on perioperative and long-term outcome in patients following hepatic resection for colorectal metastases*. Ann Surg, 2003. **237**(6): p. 860-9; discussion 869-70.
42. Kobayashi, S., et al., *Risk factors of surgical site infection after hepatectomy for liver cancers*. World J Surg, 2009. **33**(2): p. 312-7.
43. Rohrer, M.J. and A.M. Natale, *Effect of hypothermia on the coagulation cascade*. Crit Care Med, 1992. **20**(10): p. 1402-5.
44. Nanashima, A., et al., *Functional liver reserve parameters predictive for posthepatectomy complications*. J Surg Res, 2013.
45. Moreno Elola-Olaso, A., et al., *Predictors of surgical site infection after liver resection: a multicentre analysis using National Surgical Quality Improvement Program data*. HPB (Oxford), 2011. **14**(2): p. 136-41.
46. Fong, Y., et al., *Drainage is unnecessary after elective liver resection*. Am J Surg, 1996. **171**(1): p. 158-62.
47. Gurusamy, K.S., et al., *Routine abdominal drainage for uncomplicated laparoscopic cholecystectomy*. Cochrane Database Syst Rev, 2007(3): p. CD006004.
48. Nanashima, A., et al., *Usefulness of vessel-sealing devices combined with crush clamping method for hepatectomy: a retrospective cohort study*. Int J Surg, 2013. **11**(9): p. 891-7.
49. Savlid, M., et al., *Transection of the liver parenchyma with an ultrasound dissector or a stapler device: results of a randomized clinical study*. World J Surg, 2013. **37**(4): p. 799-805.

50. Riediger, C., et al., *Comparative analysis of different transection techniques in minor and major hepatic resections: a prospective cohort study*. Int J Surg, 2013. **11**(9): p. 826-33.
51. Lin, T.Y., *A simplified technique for hepatic resection: the crush method*. Ann Surg, 1974. **180**(3): p. 285-90.
52. Scalzone, R., S. Lopez-Ben, and J. Figueras, *How to transect the liver? A history lasting more than a century*. Dig Surg, 2012. **29**(1): p. 30-4.
53. Rahbari, N.N., et al., *Meta-analysis of the clamp-crushing technique for transection of the parenchyma in elective hepatic resection: back to where we started?* Ann Surg Oncol, 2009. **16**(3): p. 630-9.
54. Ikeda, M., et al., *The vessel sealing system (LigaSure) in hepatic resection: a randomized controlled trial*. Ann Surg, 2009. **250**(2): p. 199-203.
55. Belghiti, J. and L. Benhaim, *Portal vein occlusion prior to extensive resection in colorectal liver metastasis: a necessity rather than an option!* Ann Surg Oncol, 2009. **16**(5): p. 1098-9.
56. Lau, W.Y., E.C. Lai, and S.H. Lau, *Methods of vascular control technique during liver resection: a comprehensive review*. Hepatobiliary Pancreat Dis Int, 2010. **9**(5): p. 473-81.
57. Jarnagin, W.R., et al., *Improvement in perioperative outcome after hepatic resection: analysis of 1,803 consecutive cases over the past decade*. Ann Surg, 2002. **236**(4): p. 397-406; discussion 406-7.
58. Belghiti, J., J. Marty, and O. Farges, *Techniques, hemodynamic monitoring, and indications for vascular clamping during liver resections*. J Hepatobiliary Pancreat Surg, 1998. **5**(1): p. 69-76.
59. Figueras, J., et al., *Complete versus selective portal triad clamping for minor liver resections: a prospective randomized trial*. Ann Surg, 2005. **241**(4): p. 582-90.
60. Kinoshita, H., et al., *Preoperative portal vein embolization for hepatocellular carcinoma*. World J Surg, 1986. **10**(5): p. 803-8.
61. Makuuchi, M., et al., *Preoperative portal embolization to increase safety of major hepatectomy for hilar bile duct carcinoma: a preliminary report*. Surgery, 1990. **107**(5): p. 521-7.

62. Abulkhir, A., et al., *Preoperative portal vein embolization for major liver resection: a meta-analysis*. *Ann Surg*, 2008. **247**(1): p. 49-57.
63. Aussilhou, B., et al., *Right portal vein ligation is as efficient as portal vein embolization to induce hypertrophy of the left liver remnant*. *J Gastrointest Surg*, 2008. **12**(2): p. 297-303.
64. Farges, O., et al., *Portal vein embolization before right hepatectomy: prospective clinical trial*. *Ann Surg*, 2003. **237**(2): p. 208-17.
65. Adam, R., et al., *The oncosurgery approach to managing liver metastases from colorectal cancer: a multidisciplinary international consensus*. *Oncologist*, 2012. **17**(10): p. 1225-39.
66. Vauthey, J.N., et al., *Chemotherapy regimen predicts steatohepatitis and an increase in 90-day mortality after surgery for hepatic colorectal metastases*. *J Clin Oncol*, 2006. **24**(13): p. 2065-72.
67. Shindoh, J., et al., *Significance of liver hanging maneuvers for invasive liver lesions in no-routine anterior approach policy*. *J Gastrointest Surg*, 2011. **15**(6): p. 988-95.
68. van den Broek, M.A., et al., *Liver manipulation during liver surgery in humans is associated with hepatocellular damage and hepatic inflammation*. *Liver Int*, 2013. **33**(4): p. 633-41.
69. Liu, C.L., et al., *Anterior approach versus conventional approach right hepatic resection for large hepatocellular carcinoma: a prospective randomized controlled study*. *Ann Surg*, 2006. **244**(2): p. 194-203.
70. Lai, E.C., et al., *Anterior approach for difficult major right hepatectomy*. *World J Surg*, 1996. **20**(3): p. 314-7; discussion 318.
71. Liu, C.L., et al., *Anterior approach for major right hepatic resection for large hepatocellular carcinoma*. *Ann Surg*, 2000. **232**(1): p. 25-31.
72. Wu, T.J., et al., *Right hepatectomy by the anterior method with liver hanging versus conventional approach for large hepatocellular carcinomas*. *Br J Surg*, 2010. **97**(7): p. 1070-8.
73. Ogata, S., et al., *Two hundred liver hanging maneuvers for major hepatectomy: a single-center experience*. *Ann Surg*, 2007. **245**(1): p. 31-5.

74. Gaujoux, S., et al., *Liver hanging maneuver: an anatomic and clinical review*. Am J Surg, 2007. **193**(4): p. 488-92.
75. Schmidt, T., et al., *Influence of two different resection techniques (conventional liver resection versus anterior approach) of liver metastases from colorectal cancer on hematogenous tumor cell dissemination - prospective randomized multicenter trial*. BMC Surg, 2008. **8**: p. 6.
76. Trotovsek, B., et al., *Anatomical basis of the liver hanging maneuver*. Hepatogastroenterology, 2005. **52**(63): p. 728-30.
77. Meng, W.C., et al., *Anatomical justification of Belghiti's 'liver hanging manoeuvre' in right hepatectomy with anterior approach*. ANZ J Surg, 2003. **73**(6): p. 407-9.
78. Akamatsu, N., et al., *Modified liver-hanging maneuver designed to minimize blood loss during hepatic parenchymal transection in hemihepatectomy*. Surg Today, 2010. **40**(3): p. 239-44.
79. Gaujoux, S., et al., *Histological basis of the liver hanging maneuver*. Surg Radiol Anat, 2009. **31**(3): p. 205-9.
80. Stein, A. and H.J. Schmoll, *Systemic treatment of liver metastases from colorectal cancer*. Ther Adv Med Oncol, 2013. **5**(3): p. 193-203.
81. Schmoll, H.J., et al., *ESMO Consensus Guidelines for management of patients with colon and rectal cancer. a personalized approach to clinical decision making*. Ann Oncol, 2012. **23**(10): p. 2479-516.
82. Ercolani, G., et al., *Effectiveness and cost-effectiveness of peri-operative versus post-operative chemotherapy for resectable colorectal liver metastases*. Eur J Cancer, 2011. **47**(15): p. 2291-8.
83. Meriggi, F., P. Bertocchi, and A. Zaniboni, *Management of potentially resectable colorectal cancer liver metastases*. World J Gastrointest Surg, 2013. **5**(5): p. 138-45.
84. Benoist, S., et al., *Treatment strategy for patients with colorectal cancer and synchronous irresectable liver metastases*. Br J Surg, 2005. **92**(9): p. 1155-60.
85. Figueras, J., et al., *Effect of subcentimeter nonpositive resection margin on hepatic recurrence in patients undergoing hepatectomy for colorectal liver*

- metastases. Evidences from 663 liver resections. Ann Oncol, 2007. 18(7): p. 1190-5.*
86. Benoist, S. and B. Nordlinger, *The role of preoperative chemotherapy in patients with resectable colorectal liver metastases. Ann Surg Oncol, 2009. 16(9): p. 2385-90.*
  87. Shaw, I.M., et al., *Repeat hepatic resection for recurrent colorectal liver metastases is associated with favourable long-term survival. Br J Surg, 2006. 93(4): p. 457-64.*
  88. Nordlinger, B., 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(9617): p. 1007-16.*
  89. Adam, R., et al., *Complete pathologic response after preoperative chemotherapy for colorectal liver metastases: myth or reality? J Clin Oncol, 2008. 26(10): p. 1635-41.*
  90. Gallinger, S., et al., *Liver resection for colorectal cancer metastases. Curr Oncol, 2013. 20(3): p. e255-65.*
  91. Devaud, N., et al., *Liver resection after chemotherapy and tumour downsizing in patients with initially unresectable colorectal cancer liver metastases. HPB (Oxford), 2013.*
  92. Adam, R., et al., *Tumor progression while on chemotherapy: a contraindication to liver resection for multiple colorectal metastases? Ann Surg, 2004. 240(6): p. 1052-61; discussion 1061-4.*
  93. Gonzalez, H.D. and J. Figueras, *Practical questions in liver metastases of colorectal cancer: general principles of treatment. HPB (Oxford), 2007. 9(4): p. 251-8.*
  94. Mitry, E., et al., *Adjuvant chemotherapy after potentially curative resection of metastases from colorectal cancer: a pooled analysis of two randomized trials. J Clin Oncol, 2008. 26(30): p. 4906-11.*
  95. Farges, O. and J. Belghiti, *Repeat resection of liver metastases. Br J Surg, 2006. 93(4): p. 387-8.*

96. Nordlinger, B., et al., *Surgical resection of colorectal carcinoma metastases to the liver. A prognostic scoring system to improve case selection, based on 1568 patients. Association Francaise de Chirurgie. Cancer*, 1996. **77**(7): p. 1254-62.
97. Hamady, Z.Z., et al., *One-millimeter cancer-free margin is curative for colorectal liver metastases: a propensity score case-match approach. Ann Surg*, 2014. **259**(3): p. 543-8.
98. Primrose, J.N., *Surgery for colorectal liver metastases. Br J Cancer*, 2010. **102**(9): p. 1313-8.
99. Nordlinger, B., 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**(6): p. 985-92.
100. Abbott, D.E., et al., *Optimizing clinical and economic outcomes of surgical therapy for patients with colorectal cancer and synchronous liver metastases. J Am Coll Surg*, 2012. **215**(2): p. 262-70.
101. Mentha, G., et al., *'Liver first' approach in the treatment of colorectal cancer with synchronous liver metastases. Dig Surg*, 2008. **25**(6): p. 430-5.
102. Fong, Y., et al., *Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases. Ann Surg*, 1999. **230**(3): p. 309-18; discussion 318-21.
103. Figueras, 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**(4): p. 478-88.
104. Rees, M., et al., *Evaluation of long-term survival after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: a multifactorial model of 929 patients. Ann Surg*, 2008. **247**(1): p. 125-35.
105. Robinson, S.M., et al., *Chemotherapy-associated liver injury in patients with colorectal liver metastases: a systematic review and meta-analysis. Ann Surg Oncol*, 2012. **19**(13): p. 4287-99.
106. Chua, T.C., et al., *Systematic review of randomized and nonrandomized trials of the clinical response and outcomes of neoadjuvant systemic chemotherapy for resectable colorectal liver metastases. Ann Surg Oncol*, 2010. **17**(2): p. 492-501.

107. Soubrane, O., et al., *Predicting high grade lesions of sinusoidal obstruction syndrome related to oxaliplatin-based chemotherapy for colorectal liver metastases: correlation with post-hepatectomy outcome.* Ann Surg, 2010. **251**(3): p. 454-60.
108. Bennett, J.J. and L.H. Blumgart, *Assessment of hepatic reserve prior to hepatic resection.* J Hepatobiliary Pancreat Surg, 2005. **12**(1): p. 10-5.
109. Weitz, J., et al., *Detection of hematogenic tumor cell dissemination in patients undergoing resection of liver metastases of colorectal cancer.* Ann Surg, 2000. **232**(1): p. 66-72.
110. Portier, G., et al., *Multicenter randomized trial of adjuvant fluorouracil and folinic acid compared with surgery alone after resection of colorectal liver metastases: FFCD ACHBTH AURC 9002 trial.* J Clin Oncol, 2006. **24**(31): p. 4976-82.
111. Karanicolas, P.J., et al., *Hepatic arterial infusion pump chemotherapy in the management of colorectal liver metastases: expert consensus statement.* Curr Oncol, 2014. **21**(1): p. e129-36.
112. D'Angelica, M., et al., *Effect on outcome of recurrence patterns after hepatectomy for colorectal metastases.* Ann Surg Oncol. **18**(4): p. 1096-103.
113. Figueras, J., et al., *Hilar dissection versus the "glissonian" approach and stapling of the pedicle for major hepatectomies: a prospective, randomized trial.* Ann Surg, 2003. **238**(1): p. 111-9.
114. Lee, K.W., *Hanging maneuver by Glisson's approach before parenchymal dissection in living donor right hepatectomy under the upper midline incision.* World J Surg, 2012. **36**(11): p. 2746-7; author reply 2748-9.
115. Chen, X.P., et al., *Right hepatectomy using the liver double-hanging maneuver through the retrohepatic avascular tunnel on the right of the inferior vena cava.* Surgery, 2008. **144**(5): p. 830-3.
116. Rahbari, N.N., et al., *The predictive value of postoperative clinical risk scores for outcome after hepatic resection: a validation analysis in 807 patients.* Ann Surg Oncol, 2011. **18**(13): p. 3640-9.

117. Reissfelder, C., et al., *Postoperative course and clinical significance of biochemical blood tests following hepatic resection*. Br J Surg, 2011. **98**(6): p. 836-44.
118. Nanashima, A et al., *Development and clinical usefulness of the liver hanging maneuver in various anatomical hepatectomy procedures*. Surg Today, 2016.46:398-404.
119. Nanashima, A et al., *Prognostic influence of the liver hanging maneuver for patients with hepatobiliary malignancies who underwent hepatic resections*. ESJO 40(2014)1540-1549.