

MANEJO DE LAS METÁSTASIS HEPÁTICAS DE ORIGEN COLORRECTAL

D. Díaz-Gómez, P. Parra-Membrives, D. Martínez-Baena

Unidad de Cirugía Hepato-Bilio-Pancreática. Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo.
Hospital Universitario Ntra. Sra. de Valme. Sevilla.

Introducción

El cáncer colorrectal (CCR) es una de las neoplasias malignas más comunes y aun responsable de una importante cuota de mortalidad. Se estima que alrededor de 140000 nuevos casos de CCR son diagnosticados en los Estados Unidos cada año y que, de ellos, unos 58000 mueren cada año por esta causa^{1, 2}. En Andalucía, el CCR constituye la segunda causa de mortalidad por cáncer, detrás del de pulmón en hombres y del de mama en mujeres, permaneciendo este ranking estabilizado desde 1975. Este cáncer es más frecuente en la población de edad avanzada, con un pico de incidencia en la séptima década de la vida. Tan sólo el 5% de los CCR aparecen antes de los 40 años de edad y más del 70% de ellos se originan a partir de pólipos adenomatosos esporádicos^{3, 4}.

Las metástasis hepáticas del cáncer colorrectal (MHC) se presentan en el 15-25% de los casos en el momento del diagnóstico del tumor primario, mientras que entre el 25 y el 50% de los casos aparecerán de forma metacrónica, especialmente en los siguientes 3 años tras la extirpación de la enfermedad primaria¹.

Con los datos de los que hoy disponemos podemos asegurar que la única posibilidad real de supervivencia a largo plazo que tienen los pacientes con MHC pasa por conseguir la eliminación completa de las mismas mediante su exéresis. La quimioterapia o los tratamientos de destrucción local deben ser considerados complementarios a la cirugía o alternativas a esta cuando la misma no es posible, nunca como opciones

potencialmente curativas. Este protagonismo de la cirugía es un tema cerrado al debate, desde que en 1976 Wilson y Adson demostrasen la mejoría de la supervivencia en los pacientes con MHC que se resecaron frente a los que se dejaron a su evolución espontánea, tanto en aquéllos con lesiones hepáticas únicas como en los que presentaban metástasis múltiples⁵.

Resecabilidad

El principal objetivo de la cirugía de las MHC es la eliminación completa de las lesiones hepáticas, pues el resultado final en cuanto a supervivencia para aquellos pacientes en los que no se logra la extirpación total es similar a la de los enfermos que no se operan⁶. El principal problema radica en que la mayoría de los pacientes tienen lesiones no reseables en el momento de ser diagnosticados, de manera que siguiendo los criterios actualmente en vigor, apenas un 20% de los enfermos resultan finalmente candidatos para la exéresis². Sin embargo, el número de pacientes que se benefician finalmente de una cirugía potencialmente curativa está creciendo de forma continuada gracias a los avances logrados en las técnicas de imagen, la propia técnica quirúrgica, los tratamientos quimioterápicos de última generación o las técnicas de embolización vascular selectiva del árbol portal⁷.

Factores como el número y el tamaño de las lesiones, la capacidad de proporcionar unos márgenes apropiados a la resección, el periodo de tiempo libre de enfermedad tras la resección del tumor primario, los niveles de CEA o la presencia de enfermedad extrahepática tienen un impacto importante tanto en la propia reseabilidad como en la probabilidad de supervivencia tras la cirugía y, en base a estos factores, se han establecido varias escalas pronósticas (ver más adelante)^{8, 9}. Sin embargo, nadie ha sugerido que exista una contraindicación absoluta para la cirugía en presencia de dichos factores de

CORRESPONDENCIA

Daniel Díaz Gómez
c/ Albaida, 9
Sevilla- 41008

danieldiaz@aecirujanos.es

pronóstico desfavorable¹⁰. Según la clasificación propuesta por Adam², se diferencian distintas causas por las que las lesiones hepáticas pueden ser consideradas irresecables en su primera valoración.

a) Irresecabilidad según los criterios clásicos.

Los criterios que se argumentaron en el pasado para rechazar a posibles candidatos a hepatectomía por MHC se basaban en el número o el tamaño de las lesiones. Es conocido que los pacientes con metástasis múltiples tienen peor pronóstico que los que tienen lesiones únicas⁸ y, para algunos grupos, la presencia de 4 ó más lesiones ha sido considerada tradicionalmente una contraindicación para la resección¹¹. En relación con el tamaño de las lesiones, los criterios han cambiado de forma similar, ya que las mayores de 4 ó 5 cm, que en el pasado suponían una contraindicación quirúrgica, se enmarcan hoy con el resto de factores pronósticos negativos con implicaciones en la supervivencia^{12, 13}. Actualmente existen suficientes estudios para asegurar que ni el número, ni la bilateralidad ni el tamaño de las lesiones deben ser consideradas contraindicaciones para la cirugía por sí mismos, ya que la supervivencia es posible a largo plazo aun cuando coincidan múltiples lesiones bilaterales y de gran tamaño, siempre que pueda alcanzarse su eliminación completa².

b) Irresecabilidad tumoral. Hace referencia a la presencia de enfermedad extrahepática o a la imposibilidad de respetar los márgenes libres de enfermedad tras la resección. Tradicionalmente se ha considerado la necesidad de asegurar un margen mínimo de 1 cm. de tejido sano en las lesiones hepáticas extirpadas como uno de los factores más determinantes de la supervivencia tras la resección. Sin embargo, varios trabajos han demostrado recientemente que el principal factor pronóstico para obtener sobrevida tras la cirugía es la obtención de un margen libre de enfermedad, independientemente de su espesor^{2, 8}. Además, en los casos en que las lesiones queden muy próximas a estructuras vasculares mayores o sean múltiples, el margen libre superior a 1 cm se hace difícil de mantener, no por ello siendo desaconsejable el tratamiento quirúrgico¹⁴. Parece que incluso la necesidad de conseguir un resección RO está dejando de ser una máxima gracias a la mejora en los resultados del tratamiento quimioterápico. En un estudio sobre 436 pacientes del Hospital Paul Brousse de París, compararon los resultados entre resecciones RO y R1, y obtuvieron unos datos de supervivencia similares en ambos grupos, si bien la recurrencia fue más alta en el grupo de R1¹⁵.

La presencia de enfermedad metastásica extrahepática también se asocia con un pronóstico desfavorable, aunque han sido publicadas supervivencias a largo plazo en pacientes a los que se consiguió extirpar su enfermedad extrahepática por completo, en especial cuando estaba confinada al pulmón¹⁶. Elias y cols. plantearon la posibilidad de que el factor más determinante de la supervivencia de los pacientes a los que se consiguió reseccionar tanto las MHC como las lesiones extrahepáticas fuese el número total de éstas, independientemente de su localización en el hígado o fuera del mismo, incluyendo la carcinomatosis peritoneal o las

metástasis viscerales en pulmón, adrenales, ovario o bazo¹⁷.

También se ha considerado un criterio de mal pronóstico la presencia de ganglios linfáticos regionales invadidos. Sin embargo, cuando la enfermedad metastásica ganglionar queda limitada al hilio hepático y esta ha sido controlada mediante quimioterapia preoperatoria, la hepatectomía con linfadenectomía hilar puede ser una opción válida, con cifras de supervivencia a largo plazo aceptables y no constituye una contraindicación para la cirugía en la actualidad¹⁸. No ocurre así con las adenopatías del tronco celiaco, cuya invasión prácticamente impide una supervivencia a largo plazo y representa una contraindicación formal para la resección de las MHC para la mayoría de los grupos aun cuando sean técnicamente resecables¹⁹.

c) Irresecabilidad técnica. Actualmente es la causa más frecuente de irresecabilidad y, generalmente, está relacionada con la cantidad de tejido hepático que es preciso eliminar para conseguir una cirugía radical. Con frecuencia se debe a un número elevado de lesiones y/o a su localización. En otras ocasiones se relaciona con la afectación de estructuras vasculares mayores tales como las venas suprahepáticas de forma simultánea, la vena cava retrohepática o el tronco común de la porta o la arteria hepática a nivel del hilio. En la práctica cotidiana constituye el único límite real a la hepatectomía por MHC, al existir una imposibilidad de extirpar la totalidad de la enfermedad, manteniendo un margen sano y dejando una cantidad de tejido hepático sano suficiente como para evitar la insuficiencia hepática en el postoperatorio. Esta cantidad de tejido hepático se ha estimado de al menos el 26,5-30% del volumen hepático total en hígado sano o del 31-40% en los que tengan una función hepática mermada²⁰. La volumetría hepática mediante reconstrucción por tomografía computerizada permite predecir con fiabilidad este porcentaje tras la realización de "hepatectomías virtuales"²¹.

Métodos para incrementar la resecabilidad

A pesar de que los criterios de resecabilidad se han ampliado, solo una cuarta parte de los pacientes diagnosticados de MHC son susceptibles de resección de entrada^{22, 23}. Por ello, se han desarrollado diferentes estrategias, detalladas a continuación, con las que entre un 13% y un 19% de los pacientes considerados previamente como no candidatos a cirugía logran finalmente ser rescatados para la eliminación quirúrgica de sus lesiones hepáticas^{22, 24}.

a) Quimioterapia: La revolución que la cirugía de las MHC ha experimentado en los últimos años no sería posible sin la aparición de los nuevos agentes quimioterápicos. Las tasas de respuesta de hasta el 70%²⁴ han hecho que sea posible el rescate de pacientes considerados previamente como irresecables. Los esquemas quimioterápicos habituales incluyen el 5-fluoruracilo (5-FU) (o su forma oral, la capecitabina) y el ácido folínico o leucovorin, a los que se une el oxaliplatino (formando el esquema FOLFOX)^{22, 25-28} o el irinotecan

(FOLFIRI)^{29, 30}. Los buenos resultados obtenidos con estos fármacos, con una tasa de resección quirúrgica tras la neoadyuvancia de entre un 13 y un 33%, animaron a la utilización conjunta de oxaliplatino e irinotecan en el esquema FOLFOXIRI. Aunque la adición de los dos quimioterápicos aumenta la toxicidad, también se ha logrado aumentar la tasa de respuesta entre un 64-72%, con un porcentaje de rescate quirúrgico tras la neoadyuvancia de un 43-56% en dos estudios prospectivos en fase II¹⁰.

En los últimos años, el arsenal terapéutico se ha visto ampliado con la llegada de los agentes biológicos, el cetuximab y el bevacizumab. El cetuximab es un anticuerpo monoclonal con especificidad para el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), cuya tasa de respuesta a tratamiento está entre un 41 y 72% cuando se emplea en combinación con oxaliplatino o irinotecan, con una tasa de resecabilidad del 19 al 30%. El estudio CRYSTAL (ensayo clínico que empleó FOLFIRI + cetuximab) mostró un menor riesgo de progresión, una mayor respuesta y un mayor número de pacientes rescatados para cirugía que con irinotecán solo, mientras que el grupo de Paul Brousse logró un rescate adicional del 7% añadiendo cetuximab a un esquema inicial de FOLFOX^{10, 22}.

El bevacizumab es un anticuerpo monoclonal dirigido al factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF). Su tasa de respuesta en estudios preliminares, cuando se añadió al esquema FOLFIRI, fue de un 45 a 70%, si bien hay que resaltar que su empleo tiene el problema añadido de precisar que la cirugía se difiera entre 5 y 8 semanas tras la finalización del tratamiento, dado su efecto retardante sobre la regeneración hepática^{10, 31}.

El tiempo y los resultados de ensayos clínicos más amplios revelarán el esquema quimioterápico óptimo, aunque la tendencia actual parece apuntar, cada vez más, hacia el uso de tres fármacos (5-FU, irinotecan y oxaliplatino) o de dos fármacos y un agente biológico (FOLFOX o FOLFIRI con bevacizumab o cetuximab); incluso existen estudios en marcha sobre el uso de los dos agentes biológicos empleados de forma conjunta.

Algunos estudios han mostrado una supervivencia del grupo de pacientes rescatados similar a la publicada para aquellos que de entrada fueron candidatos a cirugía (supervivencia global a 5 años de un 42% y libre de enfermedad del 29%)²⁴.

No existe un protocolo consensuado respecto al tiempo que debe mantenerse la quimioterapia. Parece claro que el número de ciclos debe ser el suficiente para hacer las metástasis resecables, pero debe suspenderse antes de que estas desaparezcan y se hagan ilocalizables durante la exploración quirúrgica. Aunque la desaparición tumoral histológica tras la quimioterapia permite una supervivencia a 5 años del 76%³², la desaparición radiológica de las lesiones no presupone una desaparición histológica, por lo que es imposible predecir cuando se ha alcanzado ésta. De hecho, la respuesta completa radiológica oculta enfermedad histológica residual hasta en un 83% de los casos³³. Por ello, la neoadyuvancia no debe

mantenerse tanto tiempo como para impedir la resección de las MHC ya que, como ya se ha mencionado, el tratamiento exclusivo con quimioterapia comporta un peor pronóstico y una menor supervivencia a largo plazo que la cirugía²². La pauta habitual consiste en administrar entre 3 y 4 ciclos y evaluar la respuesta mediante una prueba de imagen. Si la respuesta pone en peligro la identificación de las metástasis debe interrumpirse el tratamiento e indicarse la cirugía. Si la regresión tumoral es adecuada pero insuficiente se continuara hasta completar los 6 ciclos antes de evaluarse para resección. Si la enfermedad no regresa pasados 8 ciclos, no debe esperarse ya el rescate para cirugía. Por último, en aquellos pacientes cuya enfermedad progresa o permanece estable durante la administración de la neoadyuvancia se opta por modificar la pauta de la misma, empleando sucesivamente regímenes más agresivos con 4 ó 5 drogas. Si se mantiene la progresión de la enfermedad metastásica una vez agotadas todas las líneas de quimioterapia, el pronóstico vital es desalentador, aun cuando la resección de las metástasis sea posible, con una supervivencia a 5 años libre de enfermedad del 3%, por lo que hoy por hoy se acepta que implica una contraindicación para la cirugía³⁴. Aun así, incluso este dogma aceptado de forma general por todos, ha sido puesto en duda por algunos autores en fecha reciente, habiendo obtenido resultados aceptables tras la cirugía practicada pese a la progresión.

b) Embolización portal: La principal causa de mortalidad operatoria y el límite más importante para la resección de lesiones en el hígado es la posibilidad de aparición de una insuficiencia hepática en el postoperatorio, por dejar un remanente menor de un 30% de hígado sano o un 40% de hígado dañado (por quimioterapia, hepatopatía o esteatosis). Una estrategia muy empleada para lograr un hígado residual de mayor volumen consiste en la embolización del aporte vascular portal del tejido hepático que va a ser resecado, dejando el arterial íntegro. De esta forma se induce la hipertrofia del lado no embolicado en un 8 a 16%³⁵. Este procedimiento puede realizarse de forma percutánea transhepática con control radiológico³⁶ o bien mediante una pequeña laparotomía, a través de las venas ileocólicas. De modo alternativo, cuando la oclusión portal se realiza durante una laparotomía, por ejemplo durante la resección del tumor primario, también puede llevarse a cabo una ligadura portal³⁷. Algunos cirujanos prefieren realizar además una sección portal, ya que la ligadura simple parece tener un mayor grado de repermeabilización, alcoholizando también la porta seccionada para evitar una neovascularización distal que dificulte una futura transección. Entre 4 y 6 semanas tras el procedimiento se debe realizar un control TAC y una volumetría que documente el crecimiento de la porción hepática que teóricamente va a respetarse. Mientras tanto, a las 2-3 semanas de la embolización puede reiniciarse un tratamiento quimioterápico de mantenimiento en espera del momento de la cirugía, puesto que la embolización portal parece inducir el crecimiento de las metástasis³⁸. Debido a ello, si la embolización se realiza en pacientes con metástasis múltiples y bilaterales, se hace necesario algún procedimiento resectivo o de ablación local complementario en el futuro hígado remanente, que debe llevarse a cabo a la vez tiempo que la embolización portal, para evitar así la aceleración del crecimiento tumoral en el futuro hígado remanente. Las series

publicadas de resecciones con esta técnica demuestran que la supervivencia a largo plazo no es diferente de aquellos pacientes resecados de entrada, permitiendo incluso la reducción de las tasas de recurrencia intrahepática^{36, 39}.

c) Resección en dos etapas: Cuando la enfermedad metastásica, a pesar de haber sido tratada con quimioterapia, afecta de forma extensa a ambos lóbulos, aun puede lograrse, en ocasiones, una resección completa de las metástasis con una estrategia en dos etapas. Se realizan, de forma consecutiva, dos hepatectomías, permitiendo una regeneración hepática y una hipertrofia hepática parcial entre una y otra hepatectomía, de forma que ninguna de ellas suponga una resección masiva de más del 70% del hígado. En la primera hepatectomía debe abordarse el lóbulo menos afectado eliminando por completo las lesiones que lo afectan. Este será considerado el hígado remanente. Cuando se logre su hipertrofia, se realizará la segunda hepatectomía, eliminando por completo el lóbulo con mayor número de lesiones o de mayor tamaño. Para evitar que las metástasis residuales progresen entre una y otra hepatectomía, puede iniciarse los ciclos de quimioterapia tras 3 semanas de la primera resección^{40, 41}.

Como quiera que el periodo de espera entre una y otra hepatectomía pretende generar una hipertrofia hepática, frecuentemente se añade a este procedimiento la embolización (o sección portal), en el transcurso de la primera resección⁴²⁻⁴⁴. La supervivencia a largo plazo esperable tras esta estrategia es en general algo menor que la que se obtiene en pacientes resecables de entrada (entre un 35% y un 54.4% a 3 años^{31, 42, 43} y un 27% a 42% a 5 años^{41, 45}, aunque estos datos quizás únicamente son reflejo de que corresponden a pacientes tratados durante un estadio más avanzado de la enfermedad. En contraposición, hasta un 20% de los pacientes a los que se les realizó una hepatectomía como primer paso de un tratamiento por etapas, no pueden finalmente completar el procedimiento por progresión de la enfermedad durante este tiempo de espera. Para los que pueden ser sometidos a una segunda hepatectomía, la morbilidad esperable es mayor que tras el primer procedimiento.

d) Radiofrecuencia y otras terapias ablativas: Las técnicas de ablación tumoral consisten en la aplicación en el interior de las lesiones de medios físicos o químicos, mediante control, generalmente, de técnicas de imagen. Pueden ser realizadas por vía percutánea o directamente sobre el hígado en el transcurso de una laparotomía o una laparoscopia y consiguen la destrucción de la lesión preservando el tejido circundante, permitiendo tratar a pacientes que de otra manera no serían candidatos a la resección quirúrgica.

Se han descrito numerosas de estas técnicas: inyección percutánea de etanol, crioblación, destrucción mediante ondas microondas, etc., pero ha sido la ablación por radiofrecuencia (RF) la técnica que finalmente se ha impuesto al resto al conseguir una mayor tasa de efecto terapéutico completo en un menor número de sesiones, así como una mayor supervivencia total y libre de enfermedad^{46, 47}. La RF se basa en la creación de un circuito cerrado del que forma parte

el paciente, produciéndose una corriente oscilante de alta frecuencia dentro de los tejidos que induce agitación iónica y fricción, calentamiento de los tejidos y, finalmente, necrosis coagulativa. Ha aportado un tratamiento mínimamente invasivo, con escasa morbi-mortalidad asociada⁴⁸ y preservando más cantidad de parénquima hepático sano que la exéresis. Se ha constatado que los resultados en supervivencia son similares entre la RF y la cirugía en carcinoma hepatocelular (CHC) solitario menor o igual a 5 cm de diámetro⁴⁹.

En el caso de las MHC, la resección quirúrgica sigue considerándose el único tratamiento con potencial curativo. El papel de la RF fue inicialmente paliativo, para el tratamiento de los pacientes con enfermedad irreseccable o comorbilidad asociada que contraindicaban la resección quirúrgica. A medida que se fueron ampliando los criterios de resecabilidad de las MHC, la RF ha ganado protagonismo como adyuvante a la resección quirúrgica y en el planteamiento de hepatectomías en 2 etapas, con excelentes resultados². Hasta el momento no se ha podido determinar el posible papel de la RF en el caso de metástasis resecables, al no haberse realizado ningún estudio prospectivo y aleatorio que la compare con la resección quirúrgica. Se han intentado llevar a cabo 2 estudios de estas características que tuvieron que suspenderse de forma precoz por bajo reclutamiento de pacientes^{50, 51}. Aunque existen grupos que comienzan a plantear la necesidad de un estudio que compare ambas técnicas⁵², la resección quirúrgica sigue aceptándose como la primera opción en la enfermedad resecable y la RF debe usarse en el tratamiento de la enfermedad no resecable o como adyuvante a la resección quirúrgica.

e) Cirugía hepática extrema: La afectación de la vena cava o de la confluencia de las venas suprahepáticas se ha considerado tradicionalmente una contraindicación para la cirugía. No obstante, la experiencia ganada en el trasplante hepático ha hecho que sea posible, hoy día, la resección y reconstrucción vascular sin una pérdida masiva sanguínea y sin una morbilidad y mortalidad excesiva. El procedimiento incluye la oclusión temporal de la triada portal, de la vena cava inferior a la entrada y a la salida del hígado y de los vasos suprahepáticos. La resección del hígado tumoral finaliza siempre con la reconstrucción vascular de la vena cava o de las venas suprahepáticas que han tenido que resecarse parcialmente. Para paliar los efectos de la inestabilidad hemodinámica derivada de la oclusión de la vena cava, se lleva a cabo un bypass veno-venoso desde la vena femoral hasta la vena axilar. Cuando la reconstrucción vascular requiere de un tiempo de isquemia mayor de 60 minutos se realiza una perfusión fría del hígado isquémico con las soluciones habituales empleadas en el trasplante hepático⁵³.

Tratamiento de las metástasis sincrónicas

La aparición de metástasis hepáticas de forma sincrónica con el tumor primario representa probablemente una biología tumoral más agresiva y parece conferir peor pronóstico a la enfermedad⁴⁰. La estrategia terapéutica vendrá determinada,

principalmente, por la sintomatología que ocasione el tumor primario (ya que en muchas ocasiones la primera forma de presentación del cáncer de colon es la perforación, hemorragia u obstrucción) y por la posibilidad de resección que ofrezcan las lesiones metastásicas. Además, la enfermedad afecta con frecuencia a ancianos y pacientes con patologías asociadas importantes, lo que condiciona que el tratamiento se focalice inicialmente sólo sobre la enfermedad primaria.

En los pacientes asintomáticos y con MHC sincrónicas es fundamental plantear con anterioridad la estrategia conjunta para el tratamiento de ambos tumores. Existen dudas acerca de si la enfermedad hepática simultánea debe ser eliminada junto al tumor primario en una sola intervención o en actos separados. Cuando se aboga por actos quirúrgicos separados para el primario y las MHC, aún debe decidirse cuál de las lesiones debe abordarse en primer lugar. Además, tanto el tumor primario como las metástasis podrían beneficiarse en algunas circunstancias de un tratamiento neoadyuvante quimioterápico, por lo que este aspecto también tendrá que ser tenido en cuenta la planificación de la estrategia terapéutica.

No existe consenso respecto a si la intervención simultánea se puede considerar mejor que el abordaje en dos tiempos, pero es una opción que podría ofrecer mayor calidad de vida y menores costos globales. También podría contribuir a una menor inmunosupresión en comparación con la asociada a las dos intervenciones separadas, con menores posibilidades de diseminación tumoral. Sin embargo, el abordaje simultáneo puede verse dificultado o ser contraproducente cuando se precisa de una intervención quirúrgica urgente sobre el primario, cuando éste se presenta como localmente avanzado o cuando es necesaria una hepatectomía mayor (3 ó más segmentos).

Por otra parte, el abordaje tradicional con la resección del primario y posteriormente de las metástasis podría resultar útil para mantener un período evolutivo entre una intervención y otra que ayude a seleccionar a los pacientes que realmente se beneficiarán de la hepatectomía⁵⁴. Cualquier decisión sobre la forma de abordar el problema deberá tener en cuenta, además, la extensión de la hepatectomía, pues aunque se ha demostrado que la mortalidad y complicaciones son similares cuando se precisa de una resección hepática limitada (1 ó 2 segmentos) concomitante con la del CCR, hay estudios que sugieren que esto no se cumple cuando se requiere la exéresis de 3 ó más segmentos^{9, 55}.

Frente a la inexistencia de estudios comparativos y aleatorizados, la reciente revisión sistemática de 16 estudios de Hillingsø⁵⁶ apreció una tendencia a intervenir en un mismo acto a los pacientes cuando estos padecían tumores del colon derecho, así como a hacerlo en actos separados en presencia de metástasis hepáticas grandes o numerosas. Sin embargo, se describe una mayor tendencia del abordaje simultáneo en las publicaciones más recientes, así como a incluir pacientes sometidos a hepatectomías cada vez mayores. Las estancias y las complicaciones parecieron ser menores en los pacientes intervenidos en un solo acto frente a los operados en actos separados, aunque la mortalidad fue claramente mayor en

los operados en un tiempo (32/499 frente a 40/1529). No se apreciaron diferencias en relación con la supervivencia a largo plazo entre ambos tipos de abordaje. En este sentido, algunos grupos han sugerido que las largas supervivencias encontradas en los pacientes que se intervienen en un solo acto se deberían al hecho de que tanto los tumores primarios como las MHC presentasen factores favorables como la localización en colon derecho, el bajo número o el pequeño tamaño de las lesiones hepáticas⁴⁰.

Cuando se ha decidido un abordaje en dos actos quirúrgicos separados, ha de determinarse el orden en que los tumores serán intervenidos. La estrategia tradicional ha sido la de realizar inicialmente la resección del primario y, tras un período variable de recuperación postoperatoria, con o sin administración de quimioterapia, plantear la exéresis de las metástasis hepáticas⁵⁷. Sin embargo, hoy en día existe una tendencia importante a cuestionar estos asentados principios. Cuando se opta por la resección inicial del tumor primario se pretende tanto evitar la presentación de las posibles complicaciones del mismo como limitar la posibilidad de crecimiento de metástasis adicionales que puedan influir negativamente en el pronóstico. Sin embargo, varios estudios han demostrado que el primario no resecado en pacientes con enfermedad metastásica simultánea rara vez presentará complicaciones y que la resección del mismo en estos casos tampoco mejora la supervivencia a largo plazo. Además, las posibles complicaciones tras la resección colorrectal podrían contribuir a retrasar el inicio de la quimioterapia⁵⁷ y, por tanto, del abordaje de las MHC. Por otra parte, el pronóstico vital queda definido, en la mayoría de las ocasiones, por la progresión de la enfermedad metastásica y no por la del primario.

Con estos principios, Mentha diseñó un estudio en 2006⁴⁵, en el que un grupo de pacientes con tumores sincrónicos fueron sometidos a un abordaje inverso (primero la hepatectomía y después la resección del primario) tras quimioterapia inicial, con tasas de supervivencia a 4 años del 61% para los tumores totalmente resecados (56% para toda la serie), lo que constituyen unos resultados alentadores en comparación con el tratamiento estándar, máxime al considerar que se trataba de pacientes con criterios de mal pronóstico. Aunque puede argumentarse que existe la teórica posibilidad de progresión del tumor primario durante la quimioterapia, obligando a la interrupción del protocolo para solucionar las complicaciones con que éste se manifieste, según varios estudios retrospectivos, sólo entre el 9 y el 22% de los pacientes sometidos a este régimen terapéutico experimentaron una progresión de su enfermedad primaria que requirió de una intervención urgente o del empleo de stents^{58,60}.

Adyuvancia tras la resección hepática

La principal localización de las recidivas tras la resección hepática por MHC se produce a nivel intrahepático, pudiendo asociarse de forma frecuente con la localización extrahepática. Se piensa que esto es debido a la presencia

de micrometástasis en el hígado no resecado que no han podido documentarse con las técnicas actuales de imagen⁶¹. Numerosos estudios aleatorizados han establecido los beneficios en cuanto a supervivencia del uso de la adyuvancia en el CCR en estadio III⁶¹⁻⁶³ y parecía lógico pensar que dichos beneficios pudieran trasladarse al tratamiento de las MHC.

Actualmente, la quimioterapia adyuvante puede administrarse de 2 formas: a través de un catéter colocado en la arteria hepática durante la cirugía (quimioterapia intraarterial, QI), y por vía sistémica (QS). La lógica de la QI se basa en que la vascularización de las metástasis hepáticas proviene, de forma predominante, de la arteria hepática, frente a la doble vascularización del parénquima hepático normal. Además, el uso de quimioterápicos con un gran primer paso hepático favorece la presencia de altas concentraciones del fármaco a nivel hepático con mínima toxicidad sistémica. Como principal limitación, la QI no reduce las posibles recurrencias extrahepáticas, al contrario que la terapia sistémica, y presenta complicaciones específicas importantes como la isquemia de la vía biliar o la perforación duodenal. Además, la colocación de los catéteres intraarteriales requiere cierta experiencia para obtener buenos resultados. Los resultados de un metanálisis sobre 7 estudios aleatorizados en 592 pacientes tratados mediante QI no demostraron mejoría en la supervivencia global comparado con la quimioterapia sistémica, mientras la morbi-mortalidad asociada al tratamiento era sensiblemente mayor que ésta⁶⁴. Además, los fármacos quimioterápicos utilizados en la quimioterapia intraarterial no están aprobados en Europa, por lo que existe una experiencia limitada en nuestro continente con esta variante.

En el caso de la QS, si bien se han realizado varios estudios aleatorizados, la inclusión de pacientes ha sido escasa y la potencia estadística de los resultados pobre. En el estudio EORTC, anteriormente mencionado, se observó el beneficio de la quimioterapia perioperatoria en términos de supervivencia libre de progresión⁶⁵, sin embargo la aplicación simultánea de neoadyuvancia a los mismos pacientes dificulta la interpretación del efecto de la adyuvancia por sí misma.

Los resultados obtenidos en varios estudios retrospectivos, muestran un aumento de la supervivencia en el grupo que recibió adyuvancia frente al grupo que no la recibió^{66, 67}. Por tanto, si bien no existe una gran evidencia en la actualidad que respalde su uso sistematizado, los datos preliminares apuntados parecen indicar una clara tendencia hacia unos mejores resultados tras su empleo, lo que justifica su uso de forma individualizada.

Los criterios para la selección de pacientes candidatos a adyuvancia tampoco se han podido establecer de forma clara. De lo recogido en la literatura podría plantearse que debería ofrecerse a pacientes con riesgo moderado o alto de recurrencia, mientras que los operados de metástasis solitarias o enfermedad localizada probablemente podrían verse menos beneficiados en términos de supervivencia, frente a las posibles complicaciones asociadas al tratamiento⁶¹. En las recientes recomendaciones de un panel de expertos, se incluyó el uso de la adyuvancia en todo paciente tras la resección

hepática, particularmente en aquellos que no recibieron neoadyuvancia⁶⁸.

Pronóstico tras la resección hepática y escalas predictivas

Los resultados de supervivencia tras la resección hepática por MHC que se han publicado son heterogéneos. Una revisión sistemática de la literatura publicada en 2006 que analizó todos los estudios desde 1980 que incluyesen al menos 100 pacientes con un seguimiento de al menos 30 días para valorar posibles complicaciones postoperatorias y de al menos 24 meses para valorar supervivencia mostró que de los 529 estudios valorados, sólo 30 cumplían los criterios de inclusión y de éstos, sólo 11 fueron prospectivos. De los resultados obtenidos se puede establecer que la supervivencia a 5 años fue de aproximadamente un 30%, de los cuales dos tercios estaban libres de enfermedad⁶⁹.

Para determinar el pronóstico de la enfermedad hepática metastásica, el actual abordaje multidisciplinar del tratamiento de las MHC necesita de una serie de criterios estables y clínicamente aplicables que permitan seleccionar los pacientes que pueden beneficiarse de la resección hepática y de las posibles terapias adyuvantes. Se ha buscado un sistema que permita tanto comparar resultados entre centros como predecir la supervivencia a largo plazo tras la resección, teniendo en cuenta los posibles efectos adversos de cada tratamiento. Esta lógica ha llevado a proponer múltiples escalas predictivas del pronóstico, cada una estableciendo diferentes factores relacionados con una mala supervivencia global, agrupando a los pacientes en distintos grupos de riesgo que se correlacionan, a su vez, con distintas cifras de supervivencia. De entre todas estas escalas, cabe destacar las 3 basadas en las mayores series de pacientes. En la **tabla 1** se comparan las distintas escalas con los factores que las componen.

Tabla 1. Factores de riesgo incluidos en las distintas escalas predictivas.

	Nordlinger	MSKCC	Basingstoke
Características primario	+	-	+
N1 Primario	+	+	+
Intervalo primario/M1	+	+	-
Número de metástasis	+	+	+
Tamaño máximo mtx	+	+	+
Edad	+	-	-
Margen de resección	+	+	+
Enfermedad extrahepática	-	+	+
CEA preoperatorio	-	+	+

a) Escala de Nordlinger

Se estableció a raíz del estudio retrospectivo multicéntrico que incluía un total de 1568 pacientes⁹, en el que la supervivencia a los 2 años fue del 64% y a los 5 años del 28%, viéndose afectada por los siguientes factores: extensión hasta la serosa del primario, afectación ganglionar del primario, intervalo libre de enfermedad entre primario y metástasis < 24 meses, > 3 metástasis en el estudio preoperatorio, tamaño de la mayor metástasis > 5 cm en estudio preoperatorio, edad > 60 años y estimación preoperatoria de margen quirúrgico < 1 cm. A cada uno de los factores presentes se les daba un punto, dividiendo a los pacientes en tres grupos de riesgo con diferente supervivencia a los 2 años: bajo riesgo (0-2 pts/ Supervivencia de 79%), riesgo intermedio (3-4 pts / Supervivencia de 60%) y riesgo alto (5-7 pts / Supervivencia de 43%).

b) Escala de Fong (MSKCC - Clinical Risk Score)

Se establece después del estudio prospectivo del Memorial Sloan-Kettering Cancer Center de Nueva York, incluyendo 1001 pacientes consecutivos⁸. La supervivencia a los 5 años fue del 37% mientras que a los 10 años fue del 22%. Mediante análisis multivariable se identificaron un total de 7 factores como predictores independientes de pobre supervivencia a largo plazo: margen de resección afectado, enfermedad extrahepática, afectación ganglionar del primario, intervalo libre de enfermedad entre primario y metástasis <12 meses, número de metástasis > 1, diámetro del mayor de los tumores hepáticos >5 cm y CEA preoperatorio > 200 ng/ml. Los resultados a largo plazo pueden predecirse de forma preoperatoria mediante los últimos 5 criterios. Asignado un punto a cada criterio clínico, la supervivencia a 5 años de los pacientes con 0 puntos fue 60%, mientras en los que obtuvieron 5 pts fue del 14%. Se estratificó a los pacientes en 3 grupos según su puntuación, bajo riesgo (0-2 pts), riesgo intermedio (3-4) y alto riesgo (5 pts). Los pacientes del grupo de bajo riesgo obtuvieron buenos resultados de supervivencia, siendo buenos candidatos para la resección quirúrgica, mientras que los grupos de riesgo intermedio y alto obtienen peores resultados, siendo poco recomendable la resección sin una terapia adyuvante adicional.

c) Escala de Basingstoke

Establecido a raíz de otro estudio prospectivo de 929 pacientes consecutivos en un único centro, entre 1987 y 2005⁷⁰. Como objetivo se planteó identificar los factores de riesgo asociados con la supervivencia cáncer-específica. La supervivencia a los 5 años fue del 36% y a los 10 años del 23%. En el estudio multivariable se identificaron 7 factores como predictores independientes de pobre supervivencia: >3 metástasis, afectación ganglionar del tumor primario, tumor primario pobremente diferenciado, enfermedad extrahepática, metástasis >5 cm, CEA > 60 ng/ml en el momento de la hepatectomía y margen de resección afectado. Los 6 primeros se usaron en el score preoperatorio y los 6 últimos en el postoperatorio. En el preoperatorio, la presencia de >3 metástasis fue el factor de predicción de mala supervivencia

más importante, mientras que en el postoperatorio lo fue la presencia de margen quirúrgico afectado. Parece lógico pensar que esto es así porque a mayor número de metástasis, es más difícil conseguir un margen de resección libre de enfermedad.

El MSKCC-Clinical risk score de Fong et al. es la escala más ampliamente extendida en la clínica. En un reciente artículo, se compararon las escalas predictivas de Fong y Nordlinger junto al TNM extendido para cáncer colorrectal en 282 pacientes consecutivos sometidos a resección hepática por metástasis. Las conclusiones de este estudio fueron que la escala de Fong es fácilmente reproducible en la práctica clínica y la distribución de los pacientes en tres grupos de riesgo la dota de un alto poder predictivo, representando un índice preoperatorio pronóstico fiable para la selección de pacientes para la resección quirúrgica⁷¹.

BIBLIOGRAFÍA

1. Khatri VP, Chee KG, Petrelli NJ. Modern multimodality approach to hepatic colorectal metastases: solutions and controversies. *Surg Oncol*. 2007 Jul;16(1):71-83.
2. Adam R, Lucidi V, Bismuth H. Hepatic colorectal metastases: methods of improving resectability. *Surg Clin North Am*. 2004 Apr;84(2):659-71.
3. Expósito-Hernández J. II Plan Integral de Oncología de Andalucía : 2007-2012 Sevilla (España): Junta de Andalucía. Consejería de Salud 2007. p. 12-44.
4. Gómez-Barbadillo JG-SJ. Proceso asistencial integrado: cáncer colorrectal. Sevilla (España): Consejería de Salud, Junta de Andalucía; 2004. p. 11-2.
5. Wilson SM, Adson MA. Surgical treatment of hepatic metastases from colorectal cancers. *Arch Surg*. 1976 Apr;111(4):330-4.
6. Scheele J, Stangl R, Altendorf-Hofmann A. Hepatic metastases from colorectal carcinoma: impact of surgical resection on the natural history. *Br J Surg*. 1990 Nov;77(11):1241-6.
7. Abdalla EK, Adam R, Bilchik AJ, Jaeck D, Vauthey JN, Mahvi D. Improving resectability of hepatic colorectal metastases: expert consensus statement. *Ann Surg Oncol*. 2006 Oct;13(10):1271-80.
8. Fong Y, Fortner J, Sun RL, Brennan MF, Blumgart LH. Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases. *Ann Surg*. 1999 Sep;230(3):309-18; discussion 18-21.
9. Nordlinger B, Guiguet M, Vaillant JC, Balladur P, Boudjema K, Bachellier P, et al. Surgical resection of colorectal carcinoma metastases to the liver. A prognostic scoring system to improve case selection, based on 1568 patients. *Association Francaise de Chirurgie. Cancer*. 1996 Apr 1;77(7):1254-62.
10. Kemeny N. Presurgical chemotherapy in patients being considered for liver resection. *Oncologist*. 2007 Jul;12(7):825-39.
11. Ekberg H, Tranberg KG, Andersson R, Lundstedt C, Hagerstrand I, Ranstam J, et al. Determinants of survival in liver resection for colorectal secondaries. *Br J Surg*. 1986 Sep;73(9):727-31.
12. Nagashima I, Takada T, Adachi M, Nagawa H, Muto T, Okinaga K. Proposal of criteria to select candidates with colorectal liver metastases for hepatic resection: comparison of our scoring system to the positive number of risk factors. *World J Gastroenterol*. 2006 Oct 21;12(39):6305-9.

13. Nagashima I, Takada T, Nagawa H, Muto T, Okinaga K. Proposal of a new and simple staging system of colorectal liver metastasis. *World J Gastroenterol.* 2006 Nov 21;12(43):6961-5.
14. Adam R, Vinet E. Regional treatment of metastasis: surgery of colorectal liver metastases. *Ann Oncol.* 2004;15 Suppl 4:iv103-6.
15. de Haas RJ, Wicherts DA, Flores E, Azoulay D, Castaing D, Adam R. R1 resection by necessity for colorectal liver metastases: is it still a contraindication to surgery? *Ann Surg.* 2008 Oct;248(4):626-37.
16. Scheele J, Stangl R, Altendorf-Hofmann A, Gall FP. Indicators of prognosis after hepatic resection for colorectal secondaries. *Surgery.* 1991 Jul;110(1):13-29.
17. Elias D, Liberale G, Vernerey D, Pocard M, Ducreux M, Boige V, et al. Hepatic and extrahepatic colorectal metastases: when resectable, their localization does not matter, but their total number has a prognostic effect. *Ann Surg Oncol.* 2005 Nov;12(11):900-9.
18. Wagman LD. Expanded criteria for surgery for liver metastases: thoughtful science or diamond mining? *J Clin Oncol.* 2008 Aug 1;26(22):3663-4.
19. Adam R, de Haas RJ, Wicherts DA, Aloia TA, Delvart V, Azoulay D, et al. Is hepatic resection justified after chemotherapy in patients with colorectal liver metastases and lymph node involvement? *J Clin Oncol.* 2008 Aug 1;26(22):3672-80.
20. Ferrero A, Vigano L, Polastri R, Muratore A, Eminefendic H, Regge D, et al. Postoperative liver dysfunction and future remnant liver: where is the limit? Results of a prospective study. *World J Surg.* 2007 Aug;31(8):1643-51.
21. Schindl MJ, Redhead DN, Fearon KC, Garden OJ, Wigmore SJ. The value of residual liver volume as a predictor of hepatic dysfunction and infection after major liver resection. *Gut.* 2005 Feb;54(2):289-96.
22. Adam R, Delvart V, Pascal G, Valeanu A, Castaing D, Azoulay D, et al. Rescue surgery for unresectable colorectal liver metastases downstaged by chemotherapy: a model to predict long-term survival. *Ann Surg.* 2004 Oct;240(4):644-57; discussion 57-8.
23. Khatri VP, Petrelli NJ, Belghiti J. Extending the frontiers of surgical therapy for hepatic colorectal metastases: is there a limit? *J Clin Oncol.* 2005 Nov 20;23(33):8490-9.
24. Masi G, Loupakis F, Pollina L, Vasile E, Cupini S, Ricci S, et al. Long-term outcome of initially unresectable metastatic colorectal cancer patients treated with 5-fluorouracil/leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) followed by radical surgery of metastases. *Ann Surg.* 2009 Mar;249(3):420-5.
25. Alberts SR, Horvath WL, Sternfeld WC, Goldberg RM, Mahoney MR, Dakhil SR, et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin for patients with unresectable liver-only metastases from colorectal cancer: a North Central Cancer Treatment Group phase II study. *J Clin Oncol.* 2005 Dec 20;23(36):9243-9.
26. Adam R, Avisar E, Ariche A, Giachetti S, Azoulay D, Castaing D, et al. Five-year survival following hepatic resection after neoadjuvant therapy for nonresectable colorectal. *Ann Surg Oncol.* 2001 May;8(4):347-53.
27. Giacchetti S, Itzhaki M, Gruia G, Adam R, Zidani R, Kunstlinger F, et al. Long-term survival of patients with unresectable colorectal cancer liver metastases following infusional chemotherapy with 5-fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin and surgery. *Ann Oncol.* 1999 Jun;10(6):663-9.
28. Delaunoy T, Alberts SR, Sargent DJ, Green E, Goldberg RM, Krook J, et al. Chemotherapy permits resection of metastatic colorectal cancer: experience from Intergroup N9741. *Ann Oncol.* 2005 Mar;16(3):425-9.
29. Barone C, Nuzzo G, Cassano A, Basso M, Schinzari G, Giulante F, et al. Final analysis of colorectal cancer patients treated with irinotecan and 5-fluorouracil plus folinic acid neoadjuvant chemotherapy for unresectable liver metastases. *Br J Cancer.* 2007 Oct 22;97(8):1035-9.
30. Pozzo C, Basso M, Cassano A, Quirino M, Schinzari G, Trigila N, et al. Neoadjuvant treatment of unresectable liver disease with irinotecan and 5-fluorouracil plus folinic acid in colorectal cancer patients. *Ann Oncol.* 2004 Jun;15(6):933-9.
31. Adam R, Miller R, Pitombo M, Wicherts DA, de Haas RJ, Bitsakou G, et al. Two-stage hepatectomy approach for initially unresectable colorectal hepatic metastases. *Surg Oncol Clin N Am.* 2007 Jul;16(3):525-36, viii.
32. Adam R, Wicherts DA, de Haas RJ, Aloia T, Levi F, Paule B, et al. Complete pathologic response after preoperative chemotherapy for colorectal liver metastases: myth or reality? *J Clin Oncol.* 2008 Apr 1;26(10):1635-41.
33. Benoist S, Brouquet A, Penna C, Julie C, El Hajjam M, Chagnon S, et al. Complete response of colorectal liver metastases after chemotherapy: does it mean cure? *J Clin Oncol.* 2006 Aug 20;24(24):3939-45.
34. Adam R, Pascal G, Castaing D, Azoulay D, Delvart V, Paule B, et al. Tumor progression while on chemotherapy: a contraindication to liver resection for multiple colorectal metastases? *Ann Surg.* 2004 Dec;240(6):1052-61; discussion 61-4.
35. Pawlik TM, Schulick RD, Choti MA. Expanding criteria for resectability of colorectal liver metastases. *Oncologist.* 2008 Jan;13(1):51-64.
36. Azoulay D, Castaing D, Smail A, Adam R, Cailliez V, Laurent A, et al. Resection of nonresectable liver metastases from colorectal cancer after percutaneous portal vein embolization. *Ann Surg.* 2000 Apr;231(4):480-6.
37. Capussotti L, Muratore A, Ferrero A, Anselmetti GC, Corgnier A, Regge D. Extension of right portal vein embolization to segment IV portal branches. *Arch Surg.* 2005 Nov;140(11):1100-3.
38. Pamecha V, Levene A, Grillo F, Woodward N, Dhillon A, Davidson BR. Effect of portal vein embolisation on the growth rate of colorectal liver metastases. *Br J Cancer.* 2009 Feb 24;100(4):617-22.
39. Oussoultzoglou E, Bachellier P, Rosso E, Scurtu R, Lucescu I, Greget M, et al. Right portal vein embolization before right hepatectomy for unilobar colorectal liver metastases reduces the intrahepatic recurrence rate. *Ann Surg.* 2006 Jul;244(1):71-9.
40. Adam R. Colorectal cancer with synchronous liver metastases. *Br J Surg.* 2007 Feb;94(2):129-31.
41. Wicherts DA, Miller R, de Haas RJ, Bitsakou G, Vibert E, Veilhan LA, et al. Long-term results of two-stage hepatectomy for irresectable colorectal cancer liver metastases. *Ann Surg.* 2008 Dec;248(6):994-1005.
42. Jaeck D, Bachellier P, Nakano H, Oussoultzoglou E, Weber JC, Wolf P, et al. One or two-stage hepatectomy combined with portal vein embolization for initially nonresectable colorectal liver metastases. *Am J Surg.* 2003 Mar;185(3):221-9.
43. Jaeck D, Oussoultzoglou E, Rosso E, Greget M, Weber JC, Bachellier P. A two-stage hepatectomy procedure combined with portal vein embolization to achieve curative resection for initially unresectable multiple and bilobar colorectal liver metastases. *Ann Surg.* 2004 Dec;240(6):1037-49; discussion 49-51.
44. Homayounfar K, Liersch T, Schuetze G, Niessner M, Goralczyk A, Meller J, et al. Two-stage hepatectomy (R0) with portal vein ligation-towards curing patients with extended bilobar colorectal liver metastases. *Int J Colorectal Dis.* 2009 Apr;24(4):409-18.

45. Mentha G, Majno PE, Andres A, Rubbia-Brandt L, Morel P, Roth AD. Neoadjuvant chemotherapy and resection of advanced synchronous liver metastases before treatment of the colorectal primary. *Br J Surg*. 2006 Jul;93(7):872-8.
46. Lau WY, Lai EC. The current role of radiofrequency ablation in the management of hepatocellular carcinoma: a systematic review. *Ann Surg*. 2009 Jan;249(1):20-5.
47. Lencioni RA, Cioni D et al. Small hepatocellular carcinoma in cirrhosis: randomized comparison of radio-frequency thermal ablation versus percutaneous ethanol injection. *Radiology*. 2003;228(1):235-40.
48. Kong WT, Zhang WW, Qiu YD, Zhou T, Qiu JL, Zhang W, et al. Major complications after radiofrequency ablation for liver tumors: analysis of 255 patients. *World J Gastroenterol*. 2009 Jun 7;15(21):2651-6.
49. Chen MS, Li JQ, Zheng Y, Guo RP, Liang HH, Zhang YQ, et al. A prospective randomized trial comparing percutaneous local ablative therapy and partial hepatectomy for small hepatocellular carcinoma. *Ann Surg*. 2006 Mar;243(3):321-8.
50. Benoist S, NB. Radiofrequency ablation in liver tumours. *Ann Oncol*. 2004;15(Suppl. 4):iv 313-7.
51. Jakobs TF, Hoffmann RT, Trumm C, Reiser MF, Helmberger TK. Radiofrequency ablation of colorectal liver metastases: mid-term results in 68 patients. *Anticancer Res*. 2006 Jan-Feb;26(1B):671-80.
52. Mulier S, Ni Y, Jamart J, Michel L, Marchal G, Ruers T. Radiofrequency ablation versus resection for resectable colorectal liver metastases: time for a randomized trial? *Ann Surg Oncol*. 2008 Jan;15(1):144-57.
53. Azoulay D, Lucidi V, Andreani P, Maggi U, Sebah M, Ichai P, et al. Ischemic preconditioning for major liver resection under vascular exclusion of the liver preserving the caval flow: a randomized prospective study. *J Am Coll Surg*. 2006 Feb;202(2):203-11.
54. Lambert LA, Colacchio TA, Barth RJ. Interval hepatic resection of colorectal metastases improves patient selection*. *Curr Surg*. 2000 Sep 1;57(5):504.
55. Martin R, Paty P, Fong Y, Grace A, Cohen A, DeMatteo R, et al. Simultaneous liver and colorectal resections are safe for synchronous colorectal liver metastasis. *J Am Coll Surg*. 2003 Aug;197(2):233-41; discussion 41-2.
56. Hillingso JG, Wille-Jorgensen P. Staged or simultaneous resection of synchronous liver metastases from colorectal cancer—a systematic review. *Colorectal Dis*. 2009 Jan;11(1):3-10.
57. Reddy SK, Barbas AS, Clary BM. Synchronous colorectal liver metastases: is it time to reconsider traditional paradigms of management? *Ann Surg Oncol*. 2009 Sep;16(9):2395-410.
58. Scoggins CR, Meszoely IM, Blanke CD, Beauchamp RD, Leach SD. Nonoperative management of primary colorectal cancer in patients with stage IV disease. *Ann Surg Oncol*. 1999 Oct-Nov;6(7):651-7.
59. Benoist S, Pautrat K, Mitry E, Rougier P, Penna C, Nordlinger B. Treatment strategy for patients with colorectal cancer and synchronous irresectable liver metastases. *Br J Surg*. 2005 Sep;92(9):1155-60.
60. O'Rourke TR, Welsh FK, John T, Rees M. Neoadjuvant chemotherapy and resection of advanced synchronous liver metastases before treatment of the colorectal primary (*Br J Surg* 2006; 93: 872-878). *Br J Surg*. 2006 Nov;93(11):1434; author reply
61. Taylor I. Adjuvant chemotherapy after resection of liver metastases from colorectal cancer. *Eur J Cancer*. 2008 Jun;44(9):1198-201.
62. Andre T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, Navarro M, Tabernero J, Hickish T, et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med*. 2004 Jun 3;350(23):2343-51.
63. Andre T, Tournigand C, Achille E, Tubiana-Mathieu N, Lledo G, Raoul Y, et al. [Adjuvant treatment of colon cancer MOSAIC study's main results]. *Bull Cancer*. 2006 Feb 1;93 Suppl 1:S5-9.
64. Nelson R, Freels S. Hepatic artery adjuvant chemotherapy for patients having resection or ablation of colorectal cancer metastatic to the liver. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004(2):CD003770.
65. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, Poston GJ, Schlag PM, Rougier P, et al. Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2008 Mar 22;371(9617):1007-16.
66. Parks R, Gonen M, Kemeny N, Jarnagin W, D'Angelica M, DeMatteo R, et al. Adjuvant chemotherapy improves survival after resection of hepatic colorectal metastases: analysis of data from two continents. *J Am Coll Surg*. 2007 May;204(5):753-61; discussion 61-3.
67. Kornprat P, Jarnagin WR, Gonen M, DeMatteo RP, Fong Y, Blumgart LH, et al. Outcome after hepatectomy for multiple (four or more) colorectal metastases in the era of effective chemotherapy. *Ann Surg Oncol*. 2007 Mar;14(3):1151-60.
68. Nordlinger B, Van Cutsem E, Gruenberger T, Glimelius B, Poston G, Rougier P, et al. Combination of surgery and chemotherapy and the role of targeted agents in the treatment of patients with colorectal liver metastases: recommendations from an expert panel. *Ann Oncol*. 2009 Jun;20(6):985-92.
69. Simmonds PC, Primrose JN, Colquitt JL, Garden OJ, Poston GJ, Rees M. Surgical resection of hepatic metastases from colorectal cancer: a systematic review of published studies. *Br J Cancer*. 2006 Apr 10;94(7):982-99.
70. Rees M, Tekkis PP, Welsh FK, O'Rourke T, John TG. Evaluation of long-term survival after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: a multifactorial model of 929 patients. *Ann Surg*. 2008 Jan;247(1):125-35.
71. Merkel S, Bialecki D, Meyer T, Muller V, Papadopoulos T, Hohenberger W. Comparison of clinical risk scores predicting prognosis after resection of colorectal liver metastases. *J Surg Oncol*. 2009 Oct 1;100(5):349-57.