



## Artículo especial

## Estrategias oncoquirúrgicas en el cáncer hepático metastásico

René Adam<sup>a,c,d,e,\*</sup>, Emir Hoti<sup>a,b</sup> y Luis César Bredt<sup>a</sup><sup>a</sup> AP-HP Hôpital Paul Brousse, Centre Hépatobiliaire, F-94804 Villejuif, Francia<sup>b</sup> Liver Unit, Saint Vincent's University Hospital, Elm Park, Dublin 4, Irlanda<sup>c</sup> Liver Transplant Unit, Saint Vincent's University Hospital, Dublin 4, Irlanda<sup>d</sup> Inserm, Unité 758, F-94804 Villejuif, Francia<sup>e</sup> Université Paris-Sud, UMR-S 785, F-94804 Villejuif, Francia

## INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

## Historia del artículo:

Recibido el 22 de junio de 2010

Aceptado el 6 de julio de 2010

On-line el 21 de diciembre de 2010

## Palabras clave:

Quimioterapia neoadyuvante

Hepatectomía en dos etapas

Embolización de la vena portal

## RESUMEN

Los pacientes con metástasis hepática debida a cáncer colorrectal (CCR) constituyen un gran reto de la salud pública, con alrededor de 1,2 millones de casos de CCR anuales en todo el mundo. La resección de las metástasis hepáticas del cáncer colorrectal (MHCR) es el único tratamiento que ofrece la posibilidad de curación y ha demostrado aportar claros beneficios de supervivencia. Sin embargo, sólo entre el 10 y el 20% de los pacientes con MHCR reúnen inicialmente los requisitos para este procedimiento. Durante el último decenio, han tenido lugar importantes avances en el manejo de la MHCR, especialmente en tres campos: la oncología, la radiología intervencionista y la cirugía. Estos avances han aumentado la tasa de reseccabilidad en un 20-30% de los casos, con una supervivencia a los 5 años del 35-50%. El tratamiento neoadyuvante con agentes antineoplásicos como el irinotecán y el oxaliplatino, y la infusión arterial hepática combinada con la terapia sistémica y los agentes biológicos (bevacizumab, cetuximab) desempeñan un papel importante al aumentar el número de pacientes aptos para una resección secundaria. Sin embargo, con el uso progresivo de la quimioterapia neoadyuvante, más estudios son necesarios para poder responder a temas como la relación riesgo/beneficio a la hora de maximizar las tasas de respuesta frente a los cambios vasculares en el hígado (la opinión actual continúa dividida en cuanto a la importancia de esta cuestión). Estas preguntas constituyen aún un reto y no deben subestimarse.

En esta revisión, hemos descrito las estrategias oncoquirúrgicas actuales empleadas en pacientes con MHCR en los que la resección está indicada o no, sus beneficios y las estrategias de tratamiento futuro.

© 2010 AEC. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [rene.adam@pbr.aphp.fr](mailto:rene.adam@pbr.aphp.fr) (R. Adam).

0009-739X/\$ - see front matter © 2010 AEC. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

doi:10.1016/j.ciresp.2010.10.007

## Oncosurgical strategies for metastatic liver cancer

### A B S T R A C T

#### Keywords:

Neoadjuvant chemotherapy  
Two stage liver resection  
Portal vein embolisation.

Patients with liver metastases from colorectal cancer (CRC) present a major public health challenge with approximately 1,2 million cases of CRC occur yearly worldwide. Resection of colorectal liver metastases (CRLM) is the only treatment offering the possibility of cure and has been shown to provide clear survival benefits. However, only 10 to 20% of patients with CRLM are eligible for this procedure upfront. During the last decade, major advances in the management of CRLM have taken place involving three fields: oncology, interventional radiology, and surgery. These advances have increased the resectability rate to 20-30% of cases with a 5-year survival of 35-50%. Neoadjuvant treatment with chemotherapeutic agents such as irinotecan and oxaliplatin, and hepatic artery infusion combined with systemic therapy and biologic agents (bevacizumab, cetuximab) play an important role in increasing the number of patients eligible to secondary resection. However, with the progressive use of neoadjuvant chemotherapy further studies are necessary to answer questions such as the risk: benefit ratio in maximizing response rates versus vascular changes in the liver (current opinion still divided concerning their importance). These questions remain challenging and should not be underestimated.

In this review, we have described the current oncosurgical strategies employed in patients with resectable and non resectable CRLM, their benefits, and future treatment strategies.

© 2010 AEC. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

## Introducción

Los pacientes con metástasis hepática de cáncer colorrectal (CCR) plantean un gran reto para la salud pública. En todo el mundo se registran anualmente unos 1,2 millones de casos de CCR, con 412.900 nuevos casos diagnosticados sólo en Europa occidental, y 150.000 en el Estados Unidos<sup>1,2</sup>. La resección de la metástasis hepática colorrectal (MHCR) es el único tratamiento que ofrece la posibilidad de curación y ha demostrado aportar un claro beneficio en cuanto a la supervivencia<sup>3</sup>. Desafortunadamente, sólo entre el 10 y el 20% de los pacientes con MHCR reúnen inicialmente los requisitos necesarios para someterse a dicho procedimiento.

No obstante, en los últimos diez años se han producido importantes avances en el manejo de la MHCR, principalmente, en tres campos: la oncología (agentes antineoplásicos nuevos y más eficaces), la radiología intervencionista (embolización portal y radiofrecuencia) y la cirugía (mejores instrumentos y técnicas más nuevas). Estos avances, como parte de un enfoque multidisciplinario, han aumentado de forma gradual pero eficaz la tasa de reseccabilidad al 20-30% de los casos con una supervivencia a los 5 años del 35-50%, lo que supone una mejora remarcable respecto a cifras anteriores<sup>4</sup>.

## Extensión de la aplicación de la resección para la metástasis hepática colorrectal

La hepatectomía es actualmente el tratamiento elegido para los pacientes con MHCR y debe emprenderse siempre que sea factible y potencialmente curativa (R0), independientemente de los factores pronósticos y de la presencia de metástasis extrahepática. Hasta ahora, los datos procedentes de varias

series apoyan la extensión de las indicaciones de la hepatectomía, entre ellos los procedentes del registro internacional de pacientes sometidos a hepatectomía por MHCR (LiverMet-Survey)<sup>5</sup>. Con 12.143 pacientes, en diciembre de 2009, el 40% de los pacientes estaba vivo a los 5 años y el 25% a los 10 años. Otros estudios han demostrado que las tasas de supervivencia tras la hepatectomía a los 5 años exceden el 50%<sup>6,7</sup>. Por otra parte, los resultados en los pacientes sin tratar son muy pobres, y la mayoría sucumben a la enfermedad a los 12 meses del diagnóstico. La supervivencia a los 5 años en pacientes sin tratar es sumamente escasa, con sólo un 0,9% de los casos<sup>3</sup>. Además, la mejora de las técnicas quirúrgicas ha reducido mucho los desenlaces adversos, como demuestran las series más recientes de pacientes sometidos a resección de metástasis hepáticas con una mortalidad que oscila entre el 0 y el 3,7% y una morbilidad entre el 15 y el 46%<sup>7-13</sup>.

Dados los malos resultados observados en pacientes no sometidos a una resección o sometidos a una resección incompleta, es de vital importancia realizar una resección completa con intención curativa. Además, durante la cirugía, se debe intentar eliminar todas las ubicaciones de metástasis que ya no aparecen en los estudios de imagen. En nuestra series<sup>14</sup>, el análisis patológico de 205 tumores reseccados que respondieron bien a la quimioterapia preoperatoria demostró que sólo el 6% de pacientes (12 de 205) presentaba una necrosis tumoral completa, lo que sugiere que un 94% presentaba aún un tumor activo a pesar de la respuesta a la quimioterapia.

Los principales factores que limitan la resección curativa en la MHCR son: la presencia de lesión bilobular o voluminosa y la presencia de metástasis extrahepática. La resección en pacientes con lesiones múltiples o voluminosas puede dar lugar a un tejido hepático insuficiente (es decir, parénquima inferior al 30%). En tales casos, la embolización de la vena portal (EVP) para inducir hipertrofia del hígado restante y los

procedimientos de hepatectomía en dos etapas pueden aumentar de forma eficaz la reseccabilidad. Además, se está aplicando ablación por radiofrecuencia y técnicas de criocirugía a aquellas lesiones con difícil acceso quirúrgico.

En los pacientes con tumores extrahepáticos concomitantes, la afectación de los ganglios linfáticos hepáticos es un factor de mal pronóstico. Por ejemplo, la tasa de supervivencia de 145 pacientes con metástasis en ganglios linfáticos hepáticos a los 5 años de la hepatectomía fue del 3,5% (n = 5) en un análisis sistemático de 15 estudios<sup>15</sup>. Sólo uno de los cinco pacientes vivos a los 5 años estaba libre de la enfermedad, dos presentaron recidiva y el estado en los dos restantes era desconocido. Dado que es poco probable que la resección aumente la supervivencia a largo plazo de estos pacientes, sólo debe utilizarse en los tumores que responden a la quimioterapia preoperatoria.

En nuestro instituto, la presencia de metástasis regional en los ganglios linfáticos de los pacientes con MHCR nunca se ha considerado una contraindicación absoluta para la cirugía, siempre que se haya observado una respuesta o estabilización preoperatoria con la quimioterapia. Este tratamiento de cirugía oncológica, se evaluó en un estudio que realizamos y que incluía a 763 pacientes sometidos a resección hepática por metástasis colorrectal<sup>16</sup>. De ellos, 47 (6%) fueron sometidos a resección simultánea de ganglios linfáticos regionales con metástasis histológicamente confirmada. En 19 pacientes (40%), el compromiso de los ganglios linfáticos se diagnosticó antes de la hepatectomía y en los restantes 28 (60%) se identificó en el intraoperatorio. Todos los pacientes a los que se les había diagnosticado metástasis de los ganglios linfáticos regionales en el preoperatorio respondieron a o lograron estabilizarse con la quimioterapia preoperatoria. Cuando el compromiso de los ganglios linfáticos regionales se diagnosticó en el intraoperatorio, sólo se realizó hepatectomía más linfadenectomía cuando fue posible reseccionar completamente la metástasis. Al combinar la hepatectomía con la linfadenectomía en los pacientes tratados preoperatoriamente con quimioterapia, se podía lograr una tasa de supervivencia a los 5 años del 18% sin mortalidad operatoria. La mayoría de casos con evolución favorable se observaron en los pacientes con afectación de los ganglios linfáticos del pedículo hepático (tasa de supervivencia a los 5 años 25% frente al 0% para los pacientes con metástasis en ganglios linfáticos celiacos y/o paraaórticos), y en los pacientes menores de 40 años (tasa de supervivencia a los 5 años del 45% frente al 10% en los pacientes con una edad superior).

De acuerdo con nuestros resultados y aquellos publicados por otros investigadores, es recomendable combinar la hepatectomía con la linfadenectomía sólo en aquellos pacientes jóvenes que presenten afectación de los ganglios linfáticos en el pedículo hepático, y en la ausencia de progresión de la enfermedad después de quimioterapia preoperatoria. Por otro lado, los pacientes que presenten compromiso ganglionar celiaco o paraaórtico no deben ser sometidos a esta estrategia de tratamiento.

Por otro lado, las metástasis pulmonares concomitantes no deben considerarse una contraindicación a la cirugía. Con los pacientes que sólo presentan metástasis pulmonar como sitio de enfermedad extrahepática, la evolución es particularmente buena después de una metastasectomía completa tanto en hígado como en pulmón. Las tasas de supervivencia a los cinco

años oscilaban entre el 22 y el 50% en los pacientes con metástasis restringida a los pulmones<sup>17</sup>.

Además, los pacientes seleccionados con metástasis complejas multiorgánicas se han asociado con una supervivencia prolongada después de un tratamiento con múltiples enfoques. Los pacientes con afectación simultánea hepática y extrahepática (AHE) deben, sin embargo, ser seleccionados para la cirugía. Elias et al señalaron que siempre que el tumor sea reseccable, la AHE no es una contraindicación para la hepatectomía<sup>18</sup>. Aún más importante es el hecho de que el número total de metástasis, independientemente de su ubicación, tiene un efecto pronóstico mayor que el lugar de las mismas. Un estudio realizado en nuestro centro demostró que los pacientes con AHE concomitante sometidos a resección experimentaron una supervivencia a los 5 años inferior a la de aquellos sin AHE (28% frente al 55%, p = 0,001). En el análisis multifactorial se identificaron cinco factores que empeoraban el pronóstico: la ubicación AHE del pulmón, AHE concomitante a una recidiva de la metástasis hepática colorrectal, valores CEA > 10 ng/ml, metástasis hepáticas colorrectales > 6 y cáncer de colon derecho. La supervivencia a los 5 años oscilaba entre un 64% (0 factores) a 0% (> 3 factores)<sup>19</sup>.

---

### Quimioterapia neoadyuvante en pacientes con metástasis hepática colorrectal reseccable

A pesar de las importantes mejoras logradas en la supervivencia con la hepatectomía primaria en MHCR<sup>7-13,20</sup>, muchos de estos pacientes sufren recaídas. Los datos indican que la quimioterapia antes y después de la intervención quirúrgica puede aportar beneficios significativos, aunque se necesitan ensayos controlados al respecto. Tanaka et al<sup>21</sup> publicaron un análisis retrospectivo de pacientes con MHCR múltiple, en los que el uso de la quimioterapia neoadyuvante se utilizó como variable predictiva independiente de la supervivencia en el análisis multifactorial. En 71 pacientes sometidos a hepatectomía con más de 5 tumores hepáticos bilobulares, las tasas de supervivencia a los 3 y a los 5 años fueron superiores (p < 0,05, rango logarítmico) en el grupo con quimioterapia neoadyuvante (n = 48; 67,0% y 38,9%) que en el grupo sólo sometido a hepatectomía (n = 23; 51,8% y 20,7%). Además, el tratamiento neoadyuvante redujo la necesidad de hepatectomías extensas (> 4 segmentos) (39 de los 48 pacientes en el grupo neoadyuvante frente a 23 de los 23 pacientes de control; p = 0,027).

Los datos del LiverMetSurvey<sup>5</sup> también indican una mejora en la supervivencia con tratamiento neoadyuvante. En 207 pacientes con más de cinco metástasis reseccadas, la supervivencia a los 5 años fue mejor con el tratamiento neoadyuvante, aunque no de manera significativa (20% frente al 15%) y entre 1.045 pacientes con una sola metástasis hepática reseccada, las tasas de supervivencia a los 5 años fueron del 49 y del 57% con y sin quimioterapia neoadyuvante, respectivamente.

Resultados similares se observaron en un metaanálisis realizado por Mítry et al<sup>22</sup>, que mostró una tendencia fuerte hacia una supervivencia sin enfermedad con el tratamiento coadyuvante de 5-fluorouracilo (5-FU) (HR 0,76, P = 5,8) y una tendencia hacia una supervivencia favorable general (HR 0,76, p = 9,8). Además, un estudio aleatorizado de fase III (intergrupo EORTC) examinó la quimioterapia perioperatoria con

FOLFOX4 (5-FU, leucovorina, oxaliplatino) para pacientes con MHCR potencialmente resecables<sup>23</sup>. Un total de 364 pacientes con hasta cuatro MHCR fueron aleatorizados para recibir FOLFOX4 perioperatorio (85 mg/m<sup>2</sup> de oxaliplatino y LV5FU2), seis ciclos antes de y seis ciclos después de la cirugía (tratamiento CT), o sólo cirugía (tratamiento S). Once de los 182 pacientes en cada grupo no pudieron participar debido principalmente a que su enfermedad estaba más avanzada; 31 y 30 pacientes en los tratamientos CT y el S respectivamente, no pudieron ser sometidos a resección. En el seguimiento medio de 3,9 años, la supervivencia sin progresión de la enfermedad (SPE) fue significativamente mejor con CT en el grupo de pacientes resecados, aunque el ensayo no fue formalmente positivo en el análisis intención-de-tratar (ITT) (HR 0,79, P = 0,058).

En cuanto a la quimioterapia posoperatoria en los pacientes resecables, con datos de MHCR procedentes de los Estados Unidos y de Europa, la mejor supervivencia se observó en aquellos pacientes que recibieron quimioterapia coadyuvante después de la resección<sup>24</sup>. El uso de un tratamiento sistémico adyuvante o neoadyuvante está preconizado ampliamente como un estándar de tratamiento en los casos de resección hepática y fue el objetivo de estudios de un solo centro con XELOX/FOLFOX<sup>25</sup> y XELOX más bevacizumab<sup>26</sup>.

Hasta el presente, sólo un estudio ha mostrado beneficios claros<sup>27</sup>. En este ensayo aleatorizado, 109 pacientes (75 evaluables) con una o tres lesiones hepáticas recibieron floxuridina por la arteria hepática más 5-FU intravenoso (n = 30) o ninguna terapia adicional (n = 45) tras la hepatectomía. Las tasas a los 4 años sin recidiva (46% frente a 25%; p = 0,04) y las tasas a los 4 años sin recidiva en hígado (67% frente a 43%; p = 0,03) fueron significativamente mejores en el grupo con terapia coadyuvante. Las diferencias de supervivencia mediana no fueron estadísticamente significativas (64% frente al 49%; p = 0,6, rango logarítmico), sin embargo, el ensayo carecía de suficiente poder estadístico como para evaluar la supervivencia total.

### Quimioterapia sistémica en pacientes con metástasis hepática colorrectal no resecable

La quimioterapia sistémica es actualmente el principal tratamiento para la MHCR no resecable. La incorporación de fármacos como el oxaliplatino y el irinotecán han conducido a una mejora de la supervivencia mediana, así como de las tasas de respuesta, respecto a las obtenidas previamente con tratamientos basados en 5-FU/leucovorina. El desarrollo de la fluoropirimidinas orales también ha mejorado las opciones de tratamiento para estos pacientes. La duración de la supervivencia mediana después de la quimioterapia sistémica es sólo de unos 20 meses<sup>28,29</sup>. Sin embargo, sólo entre el 1 y el 2% de tales pacientes siguen vivos 5 años después<sup>3,30</sup>. Por otra parte, la eficacia mejorada de los nuevos regímenes para lograr la regresión tumoral permite que más pacientes puedan llegar a convertirse en candidatos a la resección<sup>14,31</sup>.

Actualmente, sin embargo, existe una tendencia creciente a utilizar combinaciones de más de dos agentes quimioterapéuticos. Así, la triple asociación de 5-FU, irinotecán y oxaliplatino (Folfirinnox) da una tasa de respuesta de 70,6%

y permite incrementar notablemente la resecabilidad (26,5% de resección R0)<sup>32</sup>. La otra posibilidad es combinar quimioterapia clásica con agentes biológicos. Por ejemplo, en la fase III del ensayo CRYSTAL, que incluía 1.217 pacientes, el uso combinado de cetuximab con FOLFIRI (5-FU, irinotecán, leucovorina) mejoró las tasas de respuesta (59% frente al 43%, p = 0,004) y de SPE (HR 0,68; IC 0,50-0,94, p = 0,02) en pacientes con tumores K-ras nativos y aumentaron las tasas de resección R0 en pacientes que presentaban inicialmente CCR metastásico que no admitía resección (4,8% con FOLFIRI + cetuximab frente a 1,7% con sólo FOLFIRI) (incluye tanto a tumores K-ras nativos como mutantes)<sup>33</sup>.

De igual manera, el ensayo OPUS (FOLFOX ± cetuximab frente a sólo quimioterapia ordinaria) mostró una tasa de respuesta en pacientes con tumores K-ras nativo del 61% con la adición de cetuximab frente al 37% con la quimioterapia estándar<sup>34</sup>. Un estudio que analizó cetuximab/FOLFOX6 o cetuximab/FOLFIRI como tratamiento neoadyuvante sólo para metástasis de hígado no resecable, demostró unas tasas de respuesta del 43% y del 45% en los grupos FOLFOX6 y FOLFIRI, respectivamente. En un análisis combinado de ambos grupos, la tasa de respuesta fue del 53% en los pacientes con tumores K-ras de tipo nativo<sup>35</sup>. Un análisis independiente que evaluó la tasa de respuesta y la resecabilidad de MHCR secundaria a una quimioterapia neoadyuvante con cetuximab mostró una mejora en las tasas de resecabilidad entre el 32 y el 60% en pacientes tratados con cetuximab en combinación con quimioterapia<sup>36</sup>.

Las mejores tasas de respuesta con el uso de nuevas terapias dirigidas a la MHCR han incrementado aun más la proporción de pacientes aptos para la resección secundaria. Los dos agentes principales son: bevacizumab, un anticuerpo monoclonal humanizado recombinante dirigido al factor de crecimiento de endotelio vascular y el cetuximab, un anticuerpo monoclonal quimérico humano-murino contra el receptor del factor de crecimiento epidérmico. Como ya mencionamos en los párrafos anteriores, la combinación de estos agentes con regímenes actuales de oxaliplatino y irinotecán ha logrado tasas de respuestas tumorales superiores al 50% y al 60%<sup>34</sup>. Las tasas de control de la enfermedad (respuesta completa [CR] + respuesta parcial [PR] + la enfermedad estable [SD]) superaba el 90% en un estudio que utilizó FOLFOX4 (oxaliplatino/5-FU/ácido folínico) más cetuximab como tratamiento de primera línea en pacientes no operables con CCR metastásico que expresaba el receptor del factor de crecimiento epidérmico. La tasa de respuesta objetiva (CR + PR) fue del 79% según una revisión experta independiente. Basados en la aparente linealidad entre la respuesta objetiva y las tasas de resecabilidad, el uso de regímenes de quimioterapia sumamente activos ofrece esperanza para que muchos más pacientes tengan la posibilidad de ser sometidos a procedimientos de hepatectomía potencialmente curativos. De hecho, después de la quimioterapia, 10 de los 42 pacientes (24%) de este ensayo se volvieron elegibles para la resección de metástasis hepáticas previamente inoperables, nueve de los cuales (21%) fueron sometidos a resección R0.

Los datos procedentes de la serie del hospital Paul Brousse han mostrado que el uso de agentes dirigidos a las células cancerígenas en la terapia de segunda línea también aumenta el porcentaje de pacientes cuyo tumor se vuelve resecable. Un total de 131 pacientes con MHCR que presentaban receptores



positivos del factor de crecimiento epidérmico y cuya enfermedad había progresado después de dos o más líneas con FOLFOX o FOLFIRI fueron tratados con cetuximab<sup>37</sup>.

## La contribución de la radiología intervencionista

Los avances de la radiología intervencionista, en particular de los denominados procedimientos progeneradores como EVP y la ablación térmica por radiofrecuencia (ARF) han contribuido al manejo de pacientes con MHCR ya que sirven para intentar aumentar la proporción de hígado que permanecerá después de una resección.

### Embolización de la vena portal

Desde el uso inicial de la EVP por Makuuchi para inducir hipertrofia compensatoria del hígado remanente futuro en pacientes programados para ser sometidos a una importante resección hepática por cáncer, los cirujanos y radiólogos intervencionistas han ganado experiencia y esta técnica es actualmente una parte muy importante del arsenal especializado en cualquier unidad hepatobiliar<sup>38,39</sup>.

Las indicaciones de la EVP (realizada con mayor frecuencia en el derecho) dependen de la calidad y del volumen del parénquima hepático. Es necesaria la medición volumétrica por TAC tridimensional para calcular el volumen hepático total y el volumen del futuro hígado remanente. En los pacientes con un hígado por lo demás normal, las pautas actuales recomiendan la EVP preoperatoria cuando la razón entre el volumen del futuro remanente hepático y el volumen hepático total estimado sea menos del 25%<sup>40</sup>. Sin embargo, los pacientes con alto riesgo (tratados con quimioterapia neoadyuvante intensiva) deben someterse a una EVP cuando el cociente sea inferior al 40%<sup>41</sup>.

La repercusión clínica de la EVP ha sido evaluada por varios investigadores. En un estudio con 30 pacientes con MHCR irreseccable porque en la evaluación inicial el remanente hepático era pequeño, la EVP aumentó el remanente hepático entre un 26 y un 37% de media, lo que permitió la cirugía curativa en todo el casos<sup>42</sup>.

La EVP es un procedimiento seguro con una baja tasa de mortalidad a 30 días. Las complicaciones son poco comunes y similares a las asociadas con otros procedimientos percutáneos transhepáticos<sup>43</sup>. Sin embargo, es importante evitar verter material embólico en las ramas portales que suministran al remanente hepático futuro, y la oclusión bilateral o de la vena portal principal continúa siendo un riesgo. La EVP ha contribuido claramente a aumentar el número de pacientes que pueden reseccarse sin insuficiencia hepática posoperatoria. Otro problema con la embolización portal en pacientes con metástasis bilobular es el crecimiento de lesiones tumorales en el contralateral. Se observó que durante la regeneración hepática después de la embolización portal derecha, la tasa de crecimiento de la metástasis hepática en el izquierdo era más rápida que el parénquima hepático<sup>44</sup>. En un estudio japonés (Cáncer Institute Hospital, Tokio, Japón), se notificó un aumento significativo del volumen tumoral tras una EVP (de 223 a 270 ml -  $p < 0,016$ ). Sin embargo, no se observó ninguna correlación entre el aumento de volumen del parénquima y

del tumor. Se concluyó que la EVP aumenta el crecimiento tumoral y probablemente se asocia con una mayor recidiva de la enfermedad<sup>45</sup>.

Por estas razones, en pacientes con enfermedades bilobulares que necesitan un procedimiento progenerativo, todas las lesiones en el lado expuesto a hipertrofia antes de la cirugía deben tratarse, idealmente, de la siguiente manera:

- hepatectomía en 2 etapas (con extirpación quirúrgica de todas las lesiones en el lado que se conservará después de la segunda etapa) y ligadura derecha portal con EVP simultánea o por la vena ileal intraoperatoria;
- ablación por radiofrecuencia de las lesiones en el hígado ipsilateral al lado de la hepatectomía y EVP contralateral<sup>46,47</sup>. Mediante estas diferentes estrategias, no se ha observado mortalidad en pacientes con MHCR sometidos a hepatectomías importantes después de quimioterapia neoadyuvante.

### Ablación térmica por radiofrecuencia

La ARF es la técnica con más frecuencia usada en la destrucción local de MHCR y ha ganado popularidad debido a su uso relativamente sencillo, y a su efectividad como tratamiento coadyuvante<sup>48</sup>. Para el tratamiento de la MHCR, la ARF se puede usar como: a) un tratamiento definitivo en sí mismo; b) un procedimiento complementario a la cirugía, o c) en el tratamiento de metástasis recurrente después de la cirugía.

Los resultados hasta ahora muestran que la ARF debe restringirse a casos en los que el tamaño de la lesión dominante es inferior a los 3 cm o cuando existe un máximo de tres tumores<sup>49</sup>. En un estudio sobre la ARF percutánea para la MHCR, se logró control local en el 78% de los tumores < 2,6 cm, pero sólo en el 47% de los tumores de 2,6-4,0 cm y en el 32% de tumores > 4,0 cm<sup>42</sup>.

La ubicación anatómica de una metástasis es una restricción adicional de la ARF. En los alrededores de un vaso hepático grande, el efecto del enfriamiento aumenta significativamente el riesgo de ablación incompleta. Además, el riesgo de lesión térmica aumenta cuando los nódulos están cerca de estructuras biliares principales o de órganos extrahepáticos. En estos casos, se pueden considerar nuevas técnicas de ARF o procedimientos adicionales, tales como la oclusión del flujo de entrada hepático o el enfriamiento intraductal<sup>50,51</sup>.

Debido a las elevadas tasas de recidiva local, y a las limitaciones anatómicas descritas anteriormente, la ARF no está indicada en pacientes con metástasis colorrectales reseccables. La ARF quirúrgica para una MHCR pequeña reseccable sólo resultó aceptable en un ensayo aleatorizado que comparaba la resección con la ARF quirúrgica<sup>52</sup> y mostró que la resección hepática es aún el tratamiento de elección para la MHCR y que la supervivencia con la ARF es sólo ligeramente superior a la de los tratamientos no quirúrgicos<sup>53</sup>. Esto sucede también en los pacientes con una sola metástasis hepática que han sido tratados con ARF (tasa mayor de recidiva local y supervivencia libre de recidiva o general más corta)<sup>54</sup>.

Se ha propuesto la ARF para tratar un número limitado de metástasis pequeñas, en conjunción con la EVP derecha<sup>46,47</sup>. Aunque esta estrategia resulta atractiva en la teoría, porque limita el número de operaciones quirúrgicas, su eficacia comparada con las hepatectomía en dos etapas es dudosa.

La ARF tiene una función limitada en el tratamiento de la MHCR: es sumamente útil para las recidivas que se detectan de forma precoz como lesiones pequeñas después de la resección, porque no es necesario interrumpir la quimioterapia, salvo por el bevacizumab, y porque la ARF sirve de «prueba temporal» que ayuda a seleccionar los pacientes con enfermedades muy diseminadas/agresivas a los que no les beneficiaría una segunda intervención quirúrgica.

## Adelantos en la cirugía hepática

La cirugía hepática ha progresado de forma paralela a las mejoras acaecidas en la quimioterapia y la radiología intervencionista. Los tumores con una ubicación difícil (situados dentro o cerca de estructuras vasculares o biliares vitales) pueden ahora ser sometidos a una resección segura gracias a la disponibilidad de complejos instrumentos como el disector ultrasónico, la diatermia con gas de argón y nuevas técnicas como la anestesia de presión venosa baja-central que permite prácticamente un campo isquémico. Con el uso rutinario de imágenes de ultrasonido en el intraoperatorio, es posible realizar una localización precisa de las lesiones hepáticas y planificar la resección, lo que permite extraer todas las lesiones posibles con un margen claro y, al mismo tiempo, preservar el máximo parénquima hepático. Estas mejoras en la planificación y técnicas quirúrgicas es directamente responsable de la baja mortalidad hospitalaria.

El riesgo de resección hepática para una MHCR ha disminuido en los centros hepatobiliares especializados probablemente por debajo de las cifras observadas tras cirugía colorrectal. Se estima que la mortalidad debida a resecciones hepáticas electivas en hígados sin cirrosis es del 1%<sup>55,56</sup>. Todo ello, en una época en la que la edad de los pacientes y la complejidad de las enfermedades van en aumento, además de los cambios asociados con el síndrome de obstrucción sinusoidal y la esteatohepatitis asociada a la quimioterapia que se observa a menudo en los pacientes de quimioterapia sometidos a cirugía.

La experiencia del centro tiene una repercusión importante sobre el desenlace: la morbimortalidad en las resecciones hepáticas disminuía en razón inversa al número de casos realizados en el institución<sup>57</sup>. Se ha demostrado en los EE.UU. que los pacientes sometidos a resección en centros con volumen elevado de intervenciones (> 25 casos/año) por cáncer hepático no sólo da mejores resultados en el perioperatorio, sino también una tasa de supervivencia superior<sup>58</sup> a largo plazo; lo mismo se observó en Europa<sup>59</sup> respecto a la correlación entre un volumen elevado de cirugía y la especialización, y el desenlace clínico.

Como parte de estas mejoras quirúrgicas, hay que destacar algunas técnicas que detallamos a continuación.

### Hepatectomía en dos etapas

Se trata de una estrategia quirúrgica utilizada para metástasis hepáticas colorrectales que no resecables (tras quimioterapia preoperatoria) debido a su carácter multinodular/bilateral o porque son metástasis muy extensas que no pueden resecarse en un único entorno quirúrgico. Generalmente, se considera

que no existe reseabilidad cuando, si se llevara a cabo la resección de la metástasis, el volumen hepático remanente sería demasiado pequeño.

Este tipo de intervención consta de dos hepatectomías, que son posibles gracias a la capacidad regenerativa del hígado. El objetivo de la primera hepatectomía es tornar la segunda resección en curativa. Durante la primera etapa, se reseca el mayor número de metástasis posible del lóbulo hepático menos afectado. Después de un intervalo durante el cual se regenera el futuro remanente hepático, se reseca las restantes lesiones tumorales localizadas en el lóbulo contralateral (la segunda intervención). Para controlar el crecimiento del tumor entre las dos intervenciones, se administra generalmente quimioterapia. La mayoría de los casos tratados ahora mediante esta técnica requiere también EVP. En general (como se mencionó anteriormente), la indicación para una EVP asociada es un volumen previsto del hepático remanente futuro < 30 o 40% en los pacientes tratados con quimioterapia intensiva.

Nuestro equipo presentó los primeros resultados sobre hepatectomía en dos etapas en el año 2000<sup>60</sup>. Después de la primera hepatectomía, la segunda pudo realizarse en el 81% de los pacientes, con una supervivencia a los 3 años del 35%. No se produjeron muertes operatorias en la primera hepatectomía, a comparar con una mortalidad perioperatoria del 15% en la segunda. Las tasas de morbilidad son mayores después de la segunda hepatectomía comparadas con la primera (45% frente al 31%). Estos resultados han sido confirmados más recientemente por nuestro equipo con tasa de supervivencia de 31% a los 5 años en intención de tratar y de 42% para los que completaron los dos<sup>61</sup>, así que por otros centros<sup>62</sup>.

A pesar de las mayores tasas de morbimortalidad relacionadas con la segunda intervención, el procedimiento en dos etapas puede ofrecer supervivencia a largo plazo; sin embargo, este enfoque presenta la limitación de que sólo puede ofrecerse a pacientes seleccionados.

### Hepatectomía repetida

El hígado es el sitio primario de recidiva tumoral después de una hepatectomía. En tales casos, una nueva hepatectomía se ha asociado con una supervivencia a los 5 años equivalente a la lograda con cirugía primaria, con un riesgo quirúrgico igualmente bajo<sup>19,20,26,63</sup>. Los datos del Hospital Paul Brousse muestran tasas de supervivencia a los 5 años similares desde el momento de la última hepatectomía en pacientes sometidos a una primera (n = 416; 36%) o segunda (n = 139; 28%) hepatectomía por MHCR. Es de remarcar que de los 60 pacientes sometidos a tres hepatectomías, el 32% seguían vivos a los 5 años. Por otra parte, la tasa de supervivencia a los 3 años era del 5% en pacientes con recidiva después de la segunda hepatectomía que no se habían sometido a cirugía y del 15% a los 2 años en una tercera hepatectomía incompleta (p = 0,0001)<sup>18</sup>. La tasa de supervivencia del 65% a los 5 años después de una tercera resección, cuando se calcula desde la primera resección, también es impresionante. Ninguno de los 60 pacientes murieron durante o en los 2 meses del tercer procedimiento, y el 25% presentaron complicaciones posoperatorias (tasa de morbimortalidad similar a aquellas observadas en la primera y segunda resección de hígado)<sup>6-12,14,19,64,65</sup>. Por lo tanto, aunque se admite que las hepatectomías

repetidas pueden ser procedimientos quirúrgicos más desafiantes, las pruebas de estas series y otras indican que los riesgos del procedimiento son bajos.

### **Cirugía hepática extrema**

La afectación de importantes estructuras vasculares (vena cava o venas hepáticas) por las metástasis hepáticas se considera una contraindicación a la cirugía en las metástasis hepáticas colorrectales. Sin embargo, en la actualidad esta situación clínica ha dejado de ser considerada una contraindicación gracias a la experiencia adquirida con la exclusión vascular total (EVT) del hígado junto con la reconstrucción vascular. Estas técnicas permiten las intervenciones quirúrgicas hasta en este grupo de pacientes, sin exponerlos a riesgos de pérdida masiva de sangre ni de embolia gaseosa.

La EVT consiste en ocluir el flujo de entrada y salida hepático<sup>66-68</sup>. Esto se logra pinzando la arteria y la vena portal hepáticas así como la vena cava supra e infrahepática. Alternativamente, se aíslan las venas hepáticas y se pinzan, además de las estructuras portales vasculares. Esta última técnica es más ventajosa ya que puede preservar el flujo de la cava, sin embargo, en casos de infiltración de la cava por lesión o lesiones metastásicas, esta técnica no es factible. Por otro lado, si se produce inestabilidad hemodinámica mientras que la vena cava está pinzada, debe instalarse una derivación veno-venosa para superar esta complicación.

Aunque se cree que es seguro interrumpir el flujo sanguíneo hepático hasta 60 minutos, en un procedimiento de resección y reconstrucción vascular, 60 minutos de isquemia pueden no ser suficientes<sup>67</sup>. Por tanto, debe instaurarse una perfusión hipotérmica del hígado. En nuestro centro evaluamos la combinación de la EVT con una perfusión hipotérmica *in situ*<sup>68</sup>. Esta combinación se asoció con una mejor tolerancia hepática a la isquemia, una mejor función hepática y una tasa significativamente inferior de complicaciones comparadas con la EVT estándar > 60 min.

En algunos casos, puede ser necesaria la resección vascular y hepática simultáneas. Nuestra experiencia con tales casos (resección combinada de hígado y vena cava) ha mostrado que se puede obtener una supervivencia a los 5 años del 38,3% en este grupo de pacientes<sup>69</sup>.

En conclusión, si se utiliza la EVT y técnicas de reconstrucción vascular, la cirugía en casos que presentan compromiso de la vena cava o de las venas hepáticas no está necesariamente contraindicada. Sin embargo, deben realizarse una evaluación y selección muy cuidadosas de los casos, asegurándose de que los riesgos no sobrepasan los beneficios deseados.

### **Programación de la cirugía**

Aún no se ha determinado de forma definitiva cuál es la duración óptima de la quimioterapia ni el mejor momento para realizar la cirugía hepática en los pacientes cuya reseccabilidad se ha establecido. En los pacientes cuyos tumores no se consideran reseccables, en el entorno clínico, la mayoría de los cirujanos realiza la resección hepática tan pronto como la metástasis se vuelve reseccable.

De igual manera, existe todavía un debate sobre si, cuando las metástasis son sincronas, la quimioterapia debe preceder a la resección; en particular, cuando el tumor primario continua en su sitio, y la cirugía implica la resección del mismo y, al mismo tiempo, una resección importante del hígado. En la actualidad, muchos cirujanos creen que la quimioterapia es la mejor elección para los pacientes con metástasis hepáticas sincrónicas, aunque estas conclusiones proceden de series retrospectivas o quirúrgicas a partir de series unicéntricas. Capussotti et al han publicado varios trabajos sobre este tema<sup>70-73</sup>.

Existe sólo un estudio aleatorizado (Nordlinger et al)<sup>23</sup> que ha evaluado los resultados de la quimioterapia preoperatoria y se observó una diferencia absoluta a favor de la quimioterapia. No obstante, este estudio presenta un inconveniente, ya que no era posible separar los beneficios de la quimioterapia preoperatoria de aquellos obtenidos por la quimioterapia posoperatoria coadyuvante.

Otra cuestión de interés es la repercusión que tiene el progreso de la enfermedad durante quimioterapia en la elección del mejor momento para realizar la cirugía. Si se produce un progreso de la enfermedad durante la quimioterapia neoadyuvante, el pronóstico es malo. En una cohorte de 131 pacientes con más de 3 metástasis, sometidos a hepatectomía de rescate, las tasas de supervivencia a los 5 años fueron del 8% cuando la enfermedad progresó durante la quimioterapia preoperatoria, del 30% cuando la enfermedad se mantuvo estable, y del 37% cuando los pacientes respondieron ( $p = 0,0001$ , rango logarítmico)<sup>14</sup>. Estos hallazgos sugieren que la hepatectomía en metástasis de CCR debe emprenderse tan pronto como sea técnicamente factible y se debe hacer hincapié en la importancia de la colaboración entre oncólogos médicos y cirujanos para lograr dicho objetivo. Los oncólogos deben derivar a los pacientes a cirugía antes de que el tumor progrese, y los cirujanos deben tener en cuenta la evolución tumoral además de la reseccabilidad. Por lo tanto, los pacientes con tumores biológicamente agresivos, que probablemente no se beneficien de la resección, se pueden ahorrar la cirugía y consultar con el oncólogo modos de encontrar un régimen que pueda inducir una respuesta o estabilización tumoral.

### **Nuevas estrategias de tratamiento**

Hoy, los pacientes con CCR metastásico deben ser tratados por equipos multidisciplinarios formados por cirujanos, oncólogos y radiólogos. Existen pruebas que respaldan el beneficio de añadir quimioterapia perioperatoria a la cirugía<sup>22</sup>. Además, el beneficio potencial derivado de la quimioterapia coadyuvante (después de la resección hepática)<sup>72</sup> condujo a una reconsideración por parte de los expertos sobre el mejor momento para administrar quimioterapia a los pacientes con CCR e inicialmente, metástasis reseccables de hígado y pulmón.

Los factores que conducen a un mal pronóstico en los pacientes con metástasis hepáticas son: múltiples metástasis, > 5 cm de diámetro, presentación sincrónica, ganglios linfáticos positivos del tumor primario y valores de marcador tumoral elevado<sup>71</sup>. Por lo tanto, aun cuando la metástasis sea técnicamente reseccable (en cuanto a número, ubicación y tamaño), ante un paciente con más de uno de estos factores

pronósticos, la tendencia actual es enviarle a quimioterapia neoadyuvante antes de la cirugía. Los datos del estudio EORTC indican muy claramente que la mayoría de los pacientes toleraron la quimioterapia neoadyuvante. Además, el análisis de las curvas de supervivencia sin progreso de la enfermedad en el ensayo EORTC-EPOC muestra que la diferencia principal se produce en los 2 primeros meses, cuando las curvas descienden y luego se mantienen igual, lo que sugiere que el beneficio procedente de la quimioterapia perioperatoria, quizá sea una consecuencia de una reducción de los acontecimientos de recaída en los estadios iniciales del cáncer, como consecuencia de la quimioterapia preoperatoria. Una excepción a quimioterapia preoperatoria es, sin embargo, para aquellos pacientes con una sola metástasis metacrónica resecable que pueden ser derivados directamente a cirugía<sup>74</sup>, y esto constituye < 10% de los pacientes examinados en la práctica clínica habitual. Todos los otros pacientes con metástasis resecable deben ser tratados directamente con quimioterapia, siempre que el paciente pueda recibir quimioterapia y la posición de la lesión no se pierda.

Por otro lado, también se ha convertido en estrategia estándar administrar quimioterapia coadyuvante posoperatoria a todos los pacientes sometidos a resección (si es posible), ya que así lo aconsejan los datos procedentes de los pacientes con resección en el estudio EORTC-EPOC<sup>22</sup>.

Para los pacientes que no respondan a la quimioterapia, existen dos estrategias de tratamiento disponibles: a) cambiar a un nuevo protocolo de quimioterapia o b) resección hepática antes de que la metástasis se vuelva irresecable. En este punto, es importante mencionar que la decisión de poner en marcha cualquiera de las estrategias de tratamiento siempre debe ser realizada de forma multidisciplinaria.

Actualmente, es mandatorio seleccionar el régimen de terapia sistémica según los factores predictivos biológicos, tales como el estado de mutación en K-ras. Esta estrategia ha tenido una repercusión doble: en primer lugar, ha ayudado a optimizar la elección del tratamiento de primera línea, lo que ha reducido el riesgo de progreso inmediato de la enfermedad; en segundo, también ha servido para seleccionar mejor las estrategias de tratamiento de «rescate» de segunda línea y abrir la posibilidad de resección<sup>37</sup>. Sin embargo, teniendo en cuenta que la cirugía continúa siendo el único tratamiento que tiene potencial curativo por sí mismo, en cierta situaciones este puede ser el tratamiento preferido, aunque la resistencia al tratamiento médico signifique por lo general que el paciente tiene una biología tumoral desfavorable. La situación es mucho más sencilla para los pacientes cuyas metástasis son inicialmente irresecables, y se administra terapia sistémica hasta que se logre una respuesta adecuada.

## Conclusiones

La resección hepática por metástasis hepáticas colorrectales después de la reducción del tumor mediante quimioterapia, constituye la única oportunidad de supervivencia a largo plazo para pacientes con metástasis hepáticas colorrectales inicialmente irresecables.

Otras técnicas quirúrgicas pueden combinarse con la quimioterapia para mejorar aún más la resecabilidad. La

única contraindicación absoluta para la resección es la imposibilidad de resecar completamente todas las metástasis al tiempo que se deja suficiente parénquima hepático funcional para evitar la insuficiencia hepática posoperatoria. La presencia de factores de mal pronóstico ya no limitan las indicaciones para la resección.

El tratamiento neoadyuvante con agentes antineoplásicos como el irinotecán y el oxaliplatino, la infusión arterial hepática, combinada con terapia sistémica y los agentes biológicos (bevacizumab, cetuximab), desempeñan una función importante a la hora de aumentar el número de pacientes aptos para una resección secundaria.

Sin embargo, con el uso progresivo de la quimioterapia neoadyuvante, se necesitan más estudios para responder a cuestiones como el ratio de riesgo/beneficio a la hora de maximizar las tasas de respuesta frente a los cambios vasculares tóxicos en el hígado (las opiniones actuales continúan divididas respecto a su importancia). Estas cuestiones continúan siendo un desafío y no deben subestimarse.

## BIBLIOGRAFÍA

- Jemal A, Murray T, Ward E, Hao Y, Xu J, Murray T, et al. Cancer statistics, 2005. *CA Cancer J Clin.* 2005;55:10-30.
- International Agency for research on cancer: GLOBOCAN 2002 data. [Consultado 16/11/2006]. Disponible en: <http://www-dep.iarc.fr>
- Stangl R, Altendorf-Hofmann A, Charnley RM, Scheele J. Factors influencing thenatural history of colorectal liver metastases. *Lancet.* 1994;343:1405-10.
- Mentha G, Majno P, Terraz S, Rubbia-Brandt L, Gervaz P, Andres A, et al. Treatment strategies for the management of advanced colorectal liver metastases detected synchronously with the primary tumour. *EJSO.* 2007;33:76-83.
- Livermetsurvey. International registry of liver metastases of colorectal cancer. [Consultado marzo, 2010]. Disponible en: <http://www.livermetsurvey.org>
- Choti M, Sitzmann J, Tiburi M, Sumetchotimetha W, Rangsir R, Schulick RD, et al. Trends in long term survival following liver resection for hepatic colorectal metastases. *Ann Surg.* 2002;235:759-66.
- Abdalla EK, Vauthey JN, Ellis LM, Ellis V, Pollock R, Broglio KR, et al. Recurrence and outcomes following hepatic resection, radiofrequency ablation, and combined resection/ablation for colorectal liver metastases. *Ann Surg.* 2004;239:818-27.
- Fong Y, Fortner J, Sun RL, Brennan MF, Blumgart LH. Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases. *Ann Surg.* 1999;230:309-18.
- Nordlinger B, Jaeck D, editores. Traitment de metastases hépatiques as cancers colorectaux.. Paris: Springer-Verlag. 1992.
- Gayowski TJ, Iwatsuki S, Madariaga JR, Selby R, Todo S, Irish W, et al. Experience in hepatic resection of colorectal cancer - analysis of clinical and pathological risk factors. *Surgery.* 1994;116:703-71.
- Minagawa M, Maltuuchi M, Torzilli G, Takayama T, Kawasaki S, Kosuge T, et al. Extension of the frontiers metastases from colorectal cancer: Long-term results. *Ann Surg.* 2000;231:487-99.



12. Ercolani G, Grazi GL, Ravaioli M, Cescon M, Gardini A, Varotti G, et al. Liver resection for multiple colorectal metastases: influence of parenchymal involvement and total tumor volume versus number or location on long term survival. *Arch Surg.* 2002;137:1187-92.
13. Scheele J, Stangl R, Altendorf-Hofmann A. Hepatic metastases from colorectal carcinoma: impact of surgical resection on the natural history. *Br J Surg.* 1990;77:1241-6.
14. 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 longterm survival. *Ann Surg.* 2004;240:644-58.
15. Rodgers M, Mccall J. Surgery for colorectal liver metastases with hepatic lymph node involvement: A Systematic review. *Br J Surg.* 2000;87:1142-55.
16. 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;26:3672-80.
17. Pfannschmidt J, Dienemann H, Hoffmann H. Surgical resection of pulmonary metastases from colorectal cancer: a systematic review of published series. *Ann Thorac Surg.* 2007;84:324-38.
18. Elias D, Liberale G, Vernerey D, Pocard M, Ducreux M, Boige V, et al. Hepatic and extrahepatic colorectal metastases: when resectable, their localization does not matter, but their total number has a prognostic effect. *Ann Surg Oncol.* 2005;12:900-9.
19. Adam R, Haas RJ, Wicherts D, et al. Concomitant extrahepatic in patients with colorectal liver metastases: when is there a place for surgery? *Ann Surg.* 2011 [in press].
20. Adam R, Pascal G, Azoulay D, Tanaka K, Castaing D, Bismuth H. Liver resection for colorectal metastases: the third hepatectomy. *Ann Surg.* 2003;238:871-83.
21. Tanaka K, Adam R, Shimada H, Azoulay D, Lévi F, Bismuth H. Role of neoadjuvant chemotherapy in the treatment of multiple colorectal metastases to the liver. *Br J Surg.* 2003;90:963-9.
22. Mitry E, Fields AL, Bleiberg H, Labianca R, Portier G, Tu D, et al. Adjuvant chemotherapy after potentially curative resection of metastases from colorectal cancer: A pooled analysis of two randomized trials. *J Clin Oncol.* 2008;26:4906-11.
23. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, Poston GJ, Schlag PM, Rougier P, et al. Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2008;371:1007-16.
24. 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;204:753-61.
25. Gruenberger B, Tamandl D, Schueller J, Scheithauer W, Zielinski C, Herbst F, et al. Bevacizumab, capecitabine and oxaliplatin as neoadjuvant therapy for patients with potentially curable metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2008;26:1830-5.
26. Gruenberger B, Scheithauer W, Punzengruber R, Zielinski C, Tamandl D, Gruenberger T. Importance of response to neoadjuvant chemotherapy in potentially curable colorectal cancer metastases. *BMC Cancer.* 2008;8:120.
27. Kemeny MM, Adak S, Gray B, Macdonald JS, Smith T, Lipsitz S, et al. Combined-modality treatment for resectable metastatic colorectal carcinoma to the liver: Surgical resection of hepatic metastases in combination with continuous infusion of chemotherapeutic-An Intergroup Study. *J Clin Oncol.* 2002;20:1499-505.
28. Thirion P, Wolmark N, Haddad E, Buysse M, Piedbois P. Survival impact of chemotherapy in patients with colorectal metastases confined to the liver: A reanalysis of 1458 non-operable patients randomized in 22 trials and 4 meta-analysis. Meta-Analysis Group in cancer *Ann Oncol.* 1999;10:1317-20.
29. Hobday TJ, Kugler JW, Mahoney MR, Sargent DJ, Sloan JA, Fitch TR, et al. Long-term survivors of metastatic colorectal cancer treated with chemotherapy only: A North central Cancer Treatment group review. *J Clin Oncol.* 2002;20:4574-80.
30. Giacchetti S, Itzhaki M, Gruia G, Adam R, Zidani R, Kunstlinger F, et al. Long-term survival of patient with unresectable colorectal cancer liver metastases following infusional chemotherapy with 5-fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin and surgery. *Ann Oncol.* 1999;10:663-9.
31. Folprecht G, Grothey A, Alberts S, Raab HR, Köhne CH. Neoadjuvant treatment of unresectable colorectal liver metastases: Correlation between tumor response and resection rates. *Ann Oncol.* 2005;16:1311-9.
32. Ychou M, Viret F, Kramar A, Desseigne F, Mitry E, Guimbaud R, et al. Tritherapy with fluorouracil/leucovorin, irinotecan and oxaliplatin (FOLFIRINOX): a phase II study in colorectal cancer patients with non-resectable liver metastases. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2008;62:195-201.
33. Van Cutsem E, Köhne CH, Hitre E, Zaluski J, Chang Chien CR, Makhson A, et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2009;360:1408-17.
34. Bokemeyer C, Bondarenko I, Makhson A, Hartmann JT, Aparicio J, de Braud F, et al. Fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with and without cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2009;27:663-71.
35. Ocvirik J, Brodowicz T, Wrba F, Ciuleanu TE, Kurteva G, et al. Cetuximab plus FOLFOX6 or FOLFIRI in metastatic colorectal cancer: CECOG trial. *World J Gastroenterol.* 2010;16:3133-43.
36. Folprecht G, Gruenberger T, Bechstein WO, Raab HR, Lordick F, Hartmann JT, et al. Tumor response and secondary respectability of colorectal liver metastases following neoadjuvant chemotherapy with cetuximab: the CELIM randomized phase 2 trial. *The Lancet Oncol.* 2010;11:38-47.
37. Adam R, Aloia T, Lévi F, Wicherts DA, de Haas RJ, Paule B, et al. Hepatic resection after rescue cetuximab treatment for colorectal liver metastases previously refractory to conventional systemic therapy. *J Clin Oncol.* 2007;25:4593-602.
38. De Baere T, Roche A, Elias D, Lasser P, Lagrange C, Bousson V. Preoperative portal vein embolization for extension of hepatectomy indications. *Hepatology.* 1996;200:559-63.
39. Madoff DC, Abdalla EK, Gupta S, Wu TT, Morris JS, Denys A, et al. Transhepatic ipsilateral rightportal vein embolization extended to segment IV: improving hypertrophy and resection outcomes with spherical particles and coils. *J Vasc Interv Radiol.* 2005;16:215-25.
40. Abdalla EK, Barnett CC, Doherty D, Curley SA, Vauthey JN. Extended hepatectomy in patients with hepatobiliary malignancies with and without preoperative portal vein embolization. *Arch Surg.* 2002;137:675-80.
41. Vauthey JN, Chaoui A, Do KA, Bilimoria MM, Fenstermacher MJ, Charmsangavej C, et al. Standardized measurement of the future liver remnant prior to extended liver resection: methodology and clinical associations. *Surgery.* 2000;127:512-9.
42. Azoulay D, Castaing D, Smail A, Adam R, Cailliez V, Laurent A, et al. Resection of nonresectable liver metastases from

- colorectal cancer after percutaneous portal vein embolization. *Ann Surg.* 2000;231:480-6.
43. Madoff DC, Abdalla EK, Vauthey JN. Portal vein embolization in preparation for major hepatic resection: evolution of a new standard of care. *J Vasc Interv Radiol.* 2005;16:779-90.
  44. Elias D, De Baere T, Roche A, Ducreux M, Leclere J, Lasser P. During liver regeneration following right portal embolization the growth rate of liver metastases is more rapid than that of the liver parenchyma. *Br J Surg.* 1999;86:784-8.
  45. Kokudo N, Tada K, Seki M, Ohta H, Azekura K, Ueno M, et al. Proliferative activity of intrahepatic colorectal metastases after preoperative hemihepatic portal vein embolization. *Hepatology.* 2001;34:267-72.
  46. Elias D, Santoro R, Ouellet JF, Osmak L, De Baere T, Roche A. Simultaneous percutaneous right portal vein embolization and left liver tumour radiofrequency ablation prior to a major right hepatic resection for bilateral colorectal metastases. *Hepatogastroenterology.* 2004;51:1788-91.
  47. Terraz S, Constantin C, Majno P, Spahr L, Mentha G, Becker CD. Image-guided multipolar radiofrequency ablation of liver tumours: initial clinical results. *Eur Radiol.* 2007;17:2253-61.
  48. Lencioni R, Cioni D, Crocetti L, Franchini C, Pina CD, Lera J, et al. Early-stage hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: long-term results of percutaneous image-guided radiofrequency ablation. *Radiology.* 2005;234:961-7.
  49. Berber E, Pelley R, Siperstein AE. Predictors of survival after radiofrequency thermal ablation of colorectal cancer metastases to the liver: a prospective study. *J Clin Oncol.* 2005;23:1358-64.
  50. Solbiati L, Livraghi T, Goldberg SN, Ierace T, Meloni F, Dellanoce M, et al. Percutaneous radiofrequency ablation of hepatic metastases from colorectal cancer: long-term results in 117 patients. *Radiology.* 2001;221:159-66.
  51. De Baere T, Bessoud B, Dromain C, Ducreux M, Boige V, Lassau N, et al. Percutaneous radiofrequency ablation of hepatic tumors during temporary venous occlusion. *Am J Roentgenol.* 2002;178:53-9.
  52. Elias D, Sideris L, Pocard M, Dromain C, De Baere T. Intraductal cooling of the main bile ducts during radiofrequency ablation prevents biliary stenosis. *J Am Coll Surg.* 2004;198:717-21.
  53. Mulier S, Ni Y, Jamart J, Ruers T, Marchal G, Michel L. Local recurrence after hepatic radiofrequency coagulation. Multivariate meta-analysis and review of contributing factors. *Ann Surg.* 2005;242:158-71.
  54. Aloia TA, Vauthey JN, Loyer EM, Ribero D, Pawlik TM, Wei SH, et al. Solitary colorectal liver metastases: resection determines outcome. *Arch Surg.* 2006;141:460-7.
  55. Belghiti J, Hiramatsu K, Benoist S, Massault PF, Sauvanet A, Farges O. Seven hundred forty-seven hepatectomies in the 1990 s: an update to evaluate the actual risk of liver resection. *J Am Coll Surg.* 2000;191:38-46.
  56. Strong RW, Lynch SV, Wall DR, Ong TH. The safety of elective liver resection in a special unit. *Aust N Z J Surg.* 1994;64:530-4.
  57. Choti MA, Bowman HM, Pitt HA, Sosa JA, Sitzmann JV, Cameron JL, et al. Should hepatic resections be performed at high-volume referral centers? *J Gastrointest Surg.* 1998;2:11-20.
  58. Fong Y, Gonen M, Rubin D, Radzyner M, Brennan MF. Long-term survival is superior after resection for cancer in high-volume centers. *Ann Surg.* 2005;242:540-7.
  59. Chowdhury MM, Dagash H, Pierro A. A systematic review of the impact of volume of surgery and specialization on patient outcome. *Brit J Surg.* 2007;94:145-61.
  60. Adam R, Laurent A, Azoulay D, Castaing D, Bismuth H. Two stage hepatectomy: a planned strategy to treat irresectable liver tumors. *Ann Surg.* 2000;232:777-85.
  61. Adam R. Chemotherapy and Surgery: new perspectives on the treatment of unresectable liver metastases. *Ann Oncol.* 2003;14 suppl 2:ii13-6.
  62. 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 metastase. *Ann Surg.* 2008;248:994-1005.
  63. 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;240:1037-49.
  64. Jaeck D, Bachellier P, Guiguet M, Boudjema K, Vaillant JC, Balladur P, et al. Long-term survival following resection of colorectal hepatic metastases: Association Française de Chirurgie. *Br J Surg.* 1997;84:977-80.
  65. Scheele J, Stangl R, Altendorf-Hofmann A, Paul M. Resection of Colorectal liver metastases. *World J Surg.* 1995;19:59-71.
  66. Bismuth H, Castaing D, Garden OJ. Major hepatic resection under total vascular exclusion. *Ann Surg.* 1989;210:13-9.
  67. Huguet C, Gavelli A, Chieco PA, Bona S, Harb J, Joseph JM, et al. Liver ischemia for hepatic resection: where is the limit? *Surgery.* 1992;111:251-9.
  68. Azoulay D, Eshkenazy R, Andreani P, Castaing D, Adam R, Ichai P, et al. In situ hypothermic perfusion of the liver versus standart total vascular exclusion for major liver resection. A controlled study. *Ann Surg.* 1996;224:155-61.
  69. Azoulay D, Andreani P, Maggi U, Salloum C, Perdigo F, Sebah M, et al. Combined liver resection and reconstruction of the supra-renal vena cava: the Paul Brousse experience. *Ann Surg.* 2006;244:80-8.
  70. Portier G, Elias D, Bouche O, Rougier P, Bosset JF, Saric J, 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;24:4976-82.
  71. 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;77:1254-62.
  72. Capussoti L, Ferrero A, Vigano L, Ribero D, Lo Tesoriere R, Polastri R. Major liver resections synchronous with colorectal surgery. *Ann Surg Oncol.* 2007;14:195-201.
  73. Muratore A, Zorzi D, Bouzari H, Amisano M, Massucco P, Sperti E, et al. Asymptomatic colorectal cancer with unresectable liver metastases: immediate colorectal resection or upfront systemic chemotherapy? *Ann Surg Oncol.* 2007;14:766-70.
  74. Adam R, Bhangui P, Poston G, Mirza D, Nuzzo G, Barroso E, et al. Is Perioperative Chemotherapy Useful for Solitary, Metachronous. Colorectal Liver Metastases? *Ann Surg.* 2010;252:774-87.