

Gradu Amaierako Lana / Trabajo Fin de Grado
Medikuntza Gradua / Grado en Medicina

Algoritmo terapéutico en metástasis hepáticas de cáncer colorrectal

Egilea /Autor:
Beñat Argoitia Basaldua
Zuzendaria / Director:
Ignacio García-Alonso Montoya

Leioa, 14 de febrero de 2021

Contenido

ÍNDICE DE FIGURAS.....	III
ÍNDICE DE TABLAS.....	IV
1. INTRODUCCIÓN.....	1
1.1. EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER.....	1
1.2. EPIDEMIOLOGÍA DEL CANCER Y DE SUS METÁSTASIS HEPÁTICAS.....	2
1.3. DIAGNÓSTICO DE LAS METÁSTASIS HEPÁTICAS DEL CCR.....	4
2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	6
3. MATERIAL Y MÉTODOS.....	7
3.1. BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA.....	7
4. RESULTADOS.....	10
4.1. CONTRAINDICACIÓN QUIRÚRGICA	10
4.2. TERAPIAS LOCALES.....	14
4.2.1. Terapia de infusión arterial hepática (HAI) o Quimioterapia de infusión arterial hepática (HAIC).....	14
4.2.2. TACE (quimioembolización arterial).....	15
4.2.3. Radioembolización arterial con Y ⁹⁰	16
4.2.4. Ablación por radiofrecuencia (RFA) o por microondas (MWA).....	17
4.2.5. IRE (electroporación irreversible).....	19
4.2.6. Inyección percutánea de alcohol (PEI)	20
4.2.7. Crioterapia.....	21
4.2.8. Terapia de radiación.....	21
4.3. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO	23
4.3.1. Criterios de reseabilidad actualizados	25
4.3.2. Metástasis irresecables no convertibles en reseables.....	26
4.3.3. Trasplante hepático.....	26
4.3.4. Metástasis hepáticas irresecables con posibilidad de convertir en reseables	27
4.4. IMPORTANCIA DEL CONOCIMIENTO MOLECULAR	28
4.4.1. Las mutaciones en cirugía de metástasis	28

4.4.2.	Las mutaciones en cirugía de las metástasis	28
4.4.3.	Inmunoterapia.....	32
4.5.	QUIMIOTERAPIA	33
4.5.1.	Quimioterapia preoperatoria	33
4.5.2.	Quimioterapia postoperatoria	35
4.6.	RECIDIVA DE LAS METÁSTASIS HEPÁTICAS	36
4.7.	LOCALIZACIÓN TUMORAL.....	37
4.8.	METÁSTASIS SINCRÓNICAS.....	39
5.	ALGORITMO PARA EL MANEJO DE LAS METÁSTASIS DEL CCR	40
6.	CONCLUSIONES	42
7.	BIBLIOGRAFÍA	43

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Incidencia estimada de tumores en la población mundial durante el periodo 2018-2040 en hombres y mujeres. (1)	1
Figura 2. Paciente de 71 años de edad con sospecha de Adenocarcinoma de recto. a) TAC donde vemos una lesión hipodensa marcada con la flecha, sospechosa de metástasis hepática. b) T1 tras administración de ácido gadoxético. c) T2 imagen hiperintensa (d) con ligera actividad, así como la lesión invertida en (f), con captación atípica del FDG, sospechosa de metástasis hepática. La pieza anatomopatológica reveló un hepatocarcinoma poco diferenciado. (9).....	5
Figura 3. En la foto podemos ver el momento en que tras proceder a la ligadura de la vena porta derecha, realizan la transección hepática con el objetivo de aumentar el FLR del lado izquierdo (22).	13
Figura 4. Podemos observar las diferentes opciones terapéuticas que se pueden aplicar a nivel hepático.(24)	14
Figura 5. Imagen ilustrativa de una RFA para una mejor comprensión.	19
Figura 6. Imagen ilustrativa de una electroporación irreversible asistida por robot.	20
Figura 7. Secciones de TAC de un hígado metastático. Se pueden ver los distintos volúmenes marcados con SBRT (Morado= ITV=internal target volumen; Naranja=PTV=planning target volumen; azul= área opotencialmente disfuncional) (26).	22
Figura 8. Alteraciones genéticas presentes en una muestra de 507 pacientes sometidos a resección de las metástasis CCR (36).	30
Figura 9. Pasos que realiza el miRNA desde su transcripción en el núcleo hasta su salida al citoplasma. Una vez que sale el citoplasma es donde activaría la vía de señalización K-RAS (40).	31
Figura 10. La expresión de estos lnc-RNA pueden verse en las diferentes etapas del desarrollo del CCR: desde el pólipo hasta el carcinoma invasivo (41).	32
Figura 11. La resección realizada en los CCR del lado izquierdo comparando con el lado derecho tienen una mayor supervivencia ($p=0,012$). Lo mismo ocurre sin resección si comparamos el lado izquierdo con el derecho. ($p=0,007$) (5).	38

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Casos nuevos y mortalidad de los principales tumores en EEUU en 2020. (Extraída de American Cancer Society)(3).....	2
Tabla 2. Estimación de nuevos casos de cáncer en España durante el 2020. Subrayado en amarillo los casos de cáncer colorrectal. Fuente: SEOM. (1).....	3
Tabla 3. Principales criterios que rigen la cirugía y la ablación (10).....	18
Tabla 4. Remanente hepático que deberíamos dejar en función de la situación clínica del paciente (6).	24

1. INTRODUCCIÓN

En este apartado vamos a realizar una puesta al día de la cuestión. Sucesivamente iremos describiendo los aspectos relacionados con la epidemiología, el diagnóstico y la evolución de las metástasis hepáticas del cáncer colorrectal (CCR). Como punto de partida al tema central de este Trabajo Fin de Grado que es la actualización de un algoritmo terapéutico para el manejo de las referidas metástasis.

1.1. EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER

Como sabemos, los tumores son una de las principales causas de morbilidad mundial, alcanzando en el 2018 la cifra de 18,1 millones de nuevos casos. Sin embargo, como podemos observar en la tabla inferior, se espera que esta cifra continúe ascendiendo, estimándose que se llegue a los 29,5 millones de casos en el 2040.

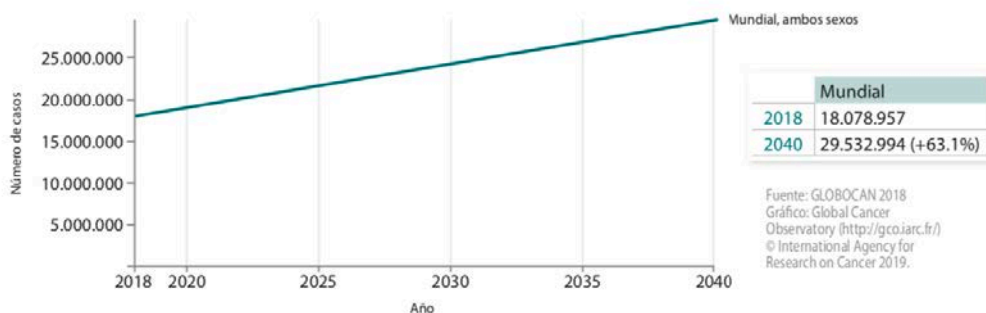


Figura 1. Incidencia estimada de tumores en la población mundial durante el periodo 2018-2040 en hombres y mujeres. (1)

En España en el 2019 se diagnosticaron un total de 277.394 casos de cáncer; es decir, un 1,5% de los casos a nivel mundial. La mayoría de los tumores se desarrollan a una edad avanzada (por encima de los 65 años), con una afectación superior en los varones (1).

Tabla 2. Estimación de nuevos casos de cáncer en España durante el 2020. Subrayado en amarillo los casos de cáncer colorrectal. Fuente: SEOM. (1)

TIPO TUMORAL	N
Cavidad Oral y Faringe	8.604
Esófago	2.383
Estómago	7.577
Colon y recto	44.231
Colon	30.068
Recto	14.163
Hígado	6.595
Vesícula biliar	2.975
Páncreas	8.338
Laringe	3.211
Pulmón	29.638
Melanoma de piel	6.179
Mama	32.953
Cérvix Uterino	1.972
Cuerpo Uterino	6.804
Ovario	3.645
Próstata	35.126
Testículo	1.310
Riñón (sin pelvis)	7.300
Vejiga urinaria	22.350
Encéfalo y sistema nervioso	4.415
Tiroides	5.304
Linfoma de Hodgkin	1.506
Linfomas no hodgkinianos	9.188
Mieloma	3.198
Leucemias	6.242
Otros	16.351
Todos excepto piel no melanoma	277.394

Fuente: Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN).

Cuando se habla de cáncer colorrectal, un aspecto muy relevante es el de sus metástasis, ya que su presencia modifica radicalmente tanto el tratamiento como el pronóstico para los pacientes.

En este sentido, aproximadamente el 25-30% de los pacientes diagnosticados de cáncer colorrectal presentan ya metástasis hepáticas en el momento del diagnóstico (5). Además, muchos pacientes desarrollan metástasis hepáticas durante el transcurso de la enfermedad (metástasis metacrónicas), con lo que en conjunto en un 50% de los casos, los pacientes desarrollan metástasis hepáticas (6).

Para estos pacientes, a día de hoy, el *gold standard* sigue siendo la metastasectomía. Desafortunadamente, solo en el 25% de los casos podemos realizar una resección hepática curativa (7).

1.3. DIAGNÓSTICO DE LAS METÁSTASIS HEPÁTICAS DEL CCR

Aunque las metástasis hepáticas son mucho más frecuentes que los tumores primarios del hígado (por ejemplo el hepatocarcinoma), no significa que tengamos que olvidarnos de hacer una historia clínica exhaustiva que incluyan los siguientes parámetros, sobre todo cuando existen características sugestivas de disfunción hepática (hígado cirrótico, ascitis, hipertensión portal...): serologías (hepatitis B, C), conocer si es usuario de drogas parenterales (UDPV), consumo de tóxicos (alcohol y tabaco)... entre otros. Asimismo, es importante pensar en un buen diagnóstico diferencial, como pueden ser la cirrosis, esteatohepatitis o patología obstructiva biliar (6).

Nunca debemos olvidar realizar una exploración física completa, donde se incluyan la palpación de los ganglios linfáticos principales, así como el abdomen (con el objetivo de descartar masas u organomegalias, o hernias que pueden pasar desapercibidas...etc) (6).

En cuanto a las pruebas de laboratorio, se incluirán las siguientes: hemograma, bioquímica básica (albúmina, prealbúmina), pruebas de coagulación (TP, INR) y marcadores tumorales específicos (como el CEA, CA 19-9 y la α -fetoproteína) (6).

En lo que se refiere a la prueba de imagen, es muy importante seleccionar la mejor opción diagnóstica, dado que la detección precoz de las metástasis hepáticas es crucial en el control y la evolución del paciente. En este sentido, la Resonancia magnética (RM) en las modalidades "diffusion-weighted" (DWI) como el ácido-gadoxético, presentan la mayor sensibilidad con un 87,1% y 90,6% respectivamente (8).

Con la entrada de la ecografía con contraste podemos obtener unas sensibilidades del 71 al 93% pudiendo competir con la RM. Sin embargo, estas sensibilidades llegan a ser altas cuando las lesiones hepáticas alcanzan un tamaño superior a 10 mm. En aquellos casos con tamaños inferiores a 10 mm, la sensibilidad de la prueba puede caer a un 32% (8). Así que para lesiones pequeñas y en situaciones clínicas como hígado graso o paciente tratado con quimioterapia neoadyuvante la RM sigue aportando mayor sensibilidad (6).

A diferencia de la RM que presenta la mayor sensibilidad a la hora de detectar lesiones intrahepáticas, el FDG-PET/TAC muestra mayor sensibilidad para la detección de las metástasis localizadas fuera del hígado. Un diagnóstico certero es fundamental, ya que la existencia de alguno de estos tipos de metástasis condiciona en gran medida las opciones terapéuticas (9).

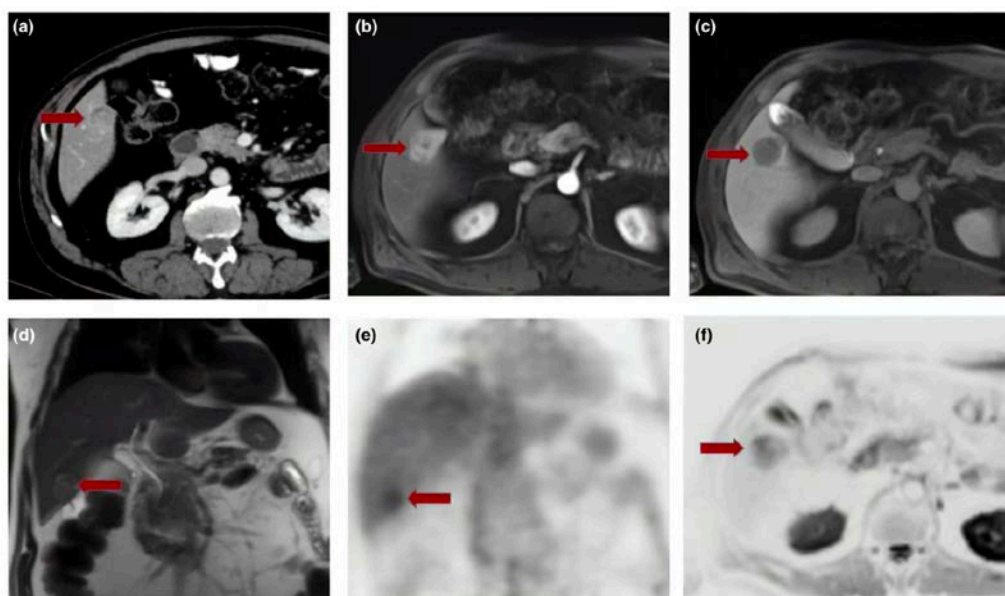


Figura 2. Paciente de 71 años de edad con sospecha de Adenocarcinoma de recto. a) TAC donde vemos una lesión hipodensa marcada con la flecha, sospechosa de metástasis hepática. b) T1 tras administración de ácido gadoxético. c) T2 imagen hiperintensa (d) con ligera actividad, así como la lesión invertida en (f), con captación atípica del FDG, sospechosa de metástasis hepática. La pieza anatomopatológica reveló un hepatocarcinoma poco diferenciado. (9)

En este sentido, los beneficios que puede aportar el uso combinado de FDG-PET y RM incluyen: caracterización tanto de las lesiones focales hepáticas como de las extrahepáticas así como evaluación de la respuesta al tratamiento (9).

En lo que a la biopsia respecta, solo está indicada en aquellas situaciones en las que las pruebas de imagen no sean concluyentes (6).

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

Las metástasis hepáticas del cáncer colorrectal son un problema de gran envergadura que afectan a la población mundial. Como hemos comentado, prácticamente un tercio de los pacientes pueden sufrirla y por lo tanto, se trata de una cuestión que debemos tenerla muy presente. No obstante, sólo en el 25% de las ocasiones se puede realizar un tratamiento curativo.

El objetivo de este trabajo es realizar un análisis exhaustivo de las publicaciones más recientes sobre el manejo y las posibilidades existentes en el abordaje de esta patología.

Asimismo, de cara a facilitar la comprensión, realizaremos una actualización del algoritmo terapéutico teniendo en cuenta todas las posibilidades.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

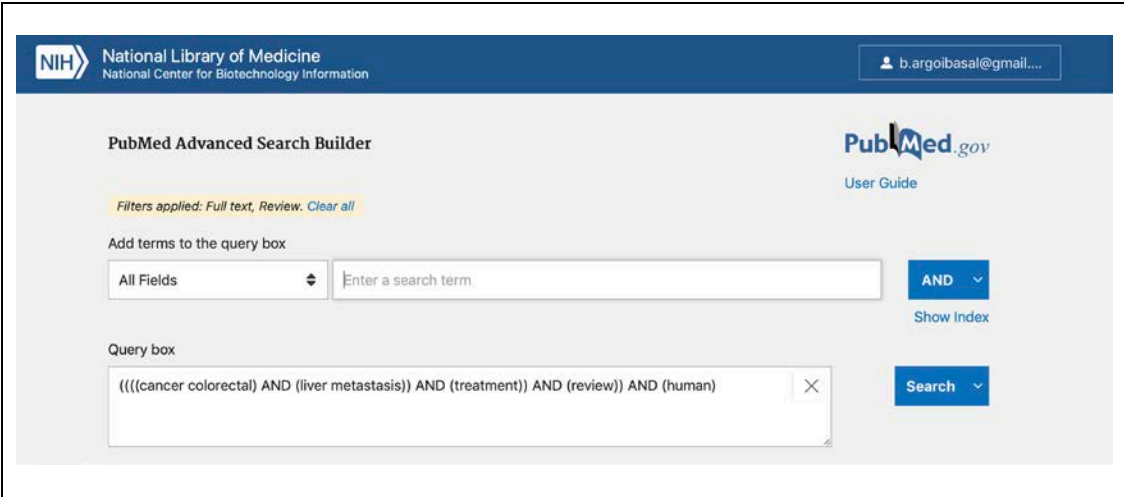
En este epígrafe del trabajo se describirá el método que hemos seguido para realizar la selección de trabajos revisados, tanto en cuanto se refiere a los criterios de búsqueda como en los objetivos de cada una de ellas. También describiremos las fuentes utilizadas para obtener los textos utilizados en nuestro trabajo.

Ya antes de comenzar el TFG, había leído bastantes artículos científicos sobre el tema, ya que me había suscitado mucho interés durante la carrera. En la asignatura de Cirugía General en cuarto de carrera las clases sobre cáncer colorrectal resultaron muy interesantes, y se unió a ello la posibilidad de asistir a cirugías de este campo durante las prácticas curriculares. La Dra. Carmen González nos hizo algunas recomendaciones de temas para leer y ampliar, que resultaron de gran interés y utilidad, y de alguna manera han sido la base de la que he partido para mi trabajo.

3.1. BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA

Iniciamos la búsqueda bibliográfica el 13 de julio del 2020 utilizando la base de datos PubMed. En ella, introdujimos los siguientes términos en el subapartado ``Advanced``:

-Colorectal cancer AND liver metastasis AND treatment AND review AND human



The screenshot displays the PubMed Advanced Search Builder interface. At the top, the NIH logo and 'National Library of Medicine' are visible. The search query entered is: (((cancer colorectal) AND (liver metastasis)) AND (treatment)) AND (review) AND (human). The interface includes a search bar, a query box, and buttons for 'AND', 'Show Index', and 'Search'.

Con esta búsqueda obtuvimos un total de 603 artículos. Al tratarse de una actualización, acotamos la búsqueda a los últimos 2 años (2018-2020), ordenando los

artículos de los más recientes (2020) a los más antiguos (2018). De esta manera, redujimos la lista a un total de 89 artículos.

The screenshot displays the PubMed search interface. At the top, the NIH logo and 'National Library of Medicine' are visible. The search bar contains the query: 'ctal) AND (liver metastasis)) AND (treatment)) AND (review)) AND (human)'. Below the search bar, there are options for 'Advanced', 'Create alert', and 'Create RSS'. The search results are sorted by 'Most recent' and show 89 results. On the left, there is a 'RESULTS BY YEAR' bar chart showing a significant increase in results for the year 2020. Below the chart, there are options for 'TEXT AVAILABILITY': 'Abstract', 'Free full text', and 'Full text' (which is selected). The first result is titled '[Status and progress of simultaneous liver metastasis in colorectal cancer]' by Zhao ZM, Tan XL, Liu R. The second result is 'Hepatic artery infusion pumps' by Thiels CA, D'Angelica MI.

Tras revisar los títulos y, en los casos que resultaban de interés, el resumen del artículo, seleccionamos los 8 artículos de mayor interés de cara al desarrollo del trabajo.

El acceso a todas las revistas y artículos científicos de PubMed se han podido obtener gracias a la posibilidad de acceso que ofrece la Universidad del País Vasco /Euskal Herriko Unibertsitatea a sus alumnos y alumnas.

Con el objetivo de ampliar la revisión de la técnicas locales, con fecha de 20 de julio del 2020, realizamos una nueva búsqueda en PubMed, introduciendo los siguientes términos en el subapartado ``advanced``:

-(((radiofrequency ablation) OR (microwave ablation)) AND (liver metastases)) AND (review) AND last 3 years

PubMed.gov

(((radiofrequency ablation) OR (microwave ablation)) AND (liver metastase: X Search

User Guide

Save Email Send to Sorted by: Most recent ↓ Display options

MY NCBI FILTERS 59 results

RESULTS BY YEAR

2017 2020

TEXT AVAILABILITY

Abstract

Free full text

Full text

2 articles found by citation matching

Microwave ablation compared with radiofrequency ablation for treatment of hepatocellular carcinoma and liver metastases: a systematic review and meta-analysis.

Glassberg MB, et al. *Onco Targets Ther.* 2019. PMID: 31496742 [Free PMC article.](#)

Radiofrequency and Microwave Ablation Compared to Systemic Chemotherapy and to Partial Hepatectomy in the Treatment of Colorectal Liver Metastases: A Systematic Review and Meta-Analysis.

Meijerink MR, et al. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2018. PMID: 29666906 [Free PMC article.](#) Review.

Show all

Como podemos ver en la imagen superior, se han obtenido 59 resultados y tras acordarlo con el tutor, se han elegido 5 artículos de mayor relevancia (10–14).

4. RESULTADOS

En este apartado recogemos, actualizados, los criterios terapéuticos para las metástasis hepáticas del carcinoma colorrectal (MHCC). A día de hoy, en nuestro entorno, el “gold standard” para el tratamiento de las metástasis hepáticas del cáncer colorrectal es la resección quirúrgica. Por este motivo, el primer apartado lo centraremos en señalar los criterios que deben cumplir los pacientes para poder ser candidatos. O dicho de otro modo, cuáles son los criterios que contraindican esta cirugía. En un segundo apartado, describiremos las alternativas existentes para estos pacientes excluidos de la cirugía. Y ya después nos ocuparemos con detalle del manejo quirúrgico de estos pacientes.

4.1. CONTRAINDICACIÓN QUIRÚRGICA

Aproximadamente el 50% de los pacientes que tienen cáncer colorrectal acaban desarrollando metástasis hepáticas. Aunque esta cifra pueda ser alta, solo el 25% de los pacientes pueden ser seleccionados para resección quirúrgica (7).

En general, para poder proceder a la resección de las metástasis se tienen que cumplir dos condiciones:

- a) Que el paciente pueda soportar la intervención, lo que requiere un mínimo buen estado general
- b) Que el volumen hepático tras la resección sea suficiente para cubrir las necesidades metabólicas a la vez que permitir la regeneración del órgano.

Es verdad que inicialmente se hablaba una limitación según número de metástasis o su localización, pero estas ideas están hoy superadas.

Así pues, el principal factor limitante al evaluar estos tumores es la capacidad de mantener un volumen hepático (o futuro remanente hepático), que sea adecuado para apoyar la función hepática normal y permitir la regeneración. Si el futuro remanente hepático (FLR) resultara demasiado pequeño, se contraindicaría la resección.

Durante los últimos años, con el fin de incorporar al “pool” de pacientes resecables algunos de los excluidos por FLR insuficiente, se han diseñado varias técnicas para incrementarlo. Entre ellas se encuentran la ligadura de la vena porta, la embolización de la vena porta, la ALPSS (associating liver partition with portal vein ligation for staged hepatectomy) y el SIRT (selective internal radiation therapy) (17).

Desde que en el año 2000 se iniciaran las hepatectomías en 2 tiempos (**TSH= two stage hepatectomy**), ésta es la terapia curativa que más se ha utilizado en las metástasis bilobares. Consiste en reseca una de la metástasis en un tiempo, y en un segundo momento, después de haber conseguido una hipertrofia hepática para conseguir un mayor volumen remanente, intervenir sobre la segunda metástasis (19).

En este sentido, tanto la supervivencia como las complicaciones son menores en aquellos pacientes que se les ha sometido a esta hepatectomía en 2 tiempos, comparando con aquellas que se les ha intervenido de una sola vez; posiblemente, por la mayor agresividad en cuanto a la cirugía y consecuentemente, un menor remanente hepático (7).

Mejores resultados en cuanto a las hepatectomías en 2 tiempos, en comparación con una única intervención.

Para conseguir un aumento del parénquima hepático antes de la resección quirúrgica, una de las técnicas que más consolidadas podemos encontrar es la de la **embolización portal (EP)** (20). La mayoría de pacientes podrán acceder a la cirugía en un periodo de 5 semanas después de la EP (18).

La técnica consiste en atrofiar la parte ipsilateral que hemos embolizado, mientras que la parte contralateral consigue hipertrofiarse; es decir, lo que ocurre es que los factores de crecimiento se desvían a la zona no embolizada, produciéndose una hipertrofia consecuentemente (18).

En la revisión realizada por *Natasha Ironside et al* han puesto de manifiesto que el 70% de los pacientes que se sometían a la embolización portal, pasaban a ser resecables (18). Además, la embolización portal permite una menor morbi-

mortalidad comparando con la ALPSS en los primeros 30 días postoperatorio, aunque las cifras se igualan al de 90 días (19).

Aunque el beneficio de la técnica permita en la mayoría de las ocasiones llevar a cabo la intervención quirúrgica (la hepatectomía), no debemos obviar que existe el riesgo de que el paciente desarrolle un fallo hepático (en algunas series se habla de hasta un 10%) (18).

Debemos tener en cuenta que, aunque la mayoría de las veces podemos proceder a una hepatectomía reglada, pudiera ocurrir que en pacientes con poca reserva hepática y durante el intervalo entre las dos intervenciones, se produjera un crecimiento tumoral. De hecho se ha visto que los pacientes que desarrollan progresión tumoral, tienen peores resultados en cuanto a la supervivencia. Esta situación puede ocurrir en hasta un 25% de los pacientes sometidos a EP (18).

La embolización portal es una de las técnicas más consolidadas para aumentar el parénquima hepático.

Otras técnicas menos consolidadas: HPVE y el ALPSS.

Teniendo esto en cuenta, se ha propuesto el uso de quimioterapia neoadyuvante como una herramienta para controlar la progresión tumoral mientras que se produce la espera entre la EP y la hepatectomía, dado que no se producen cambios en cuanto a la hipertrofia hepática. Otros autores han propuesto la combinación de quimioembolización arterial (TACE) con la EP, aunque los resultados en cuanto a la hipertrofia son menores (18).

En los casos en los que embolización portal no es suficiente para conseguir una hipertrofia hepática, una alternativa interesante es la **embolización de la arteria hepática y de la vena porta (HPVE)** (21).

Otra técnica utilizada para “rescatar” pacientes con escaso FLR es la asociación de la **división hepática y la ligadura de la vena porta (ALPPS)**. Este nuevo procedimiento combina la transección del parénquima hepático y la ligadura de la vena porta del hígado enfermo. Esta técnica, permite mayores grados de hipertrofia de la FLR en poco tiempo, eludiendo muchas de las deficiencias de las técnicas

anteriores y ampliando el espectro de las lesiones hepáticas resecables. De hecho, se considera la técnica que más aumenta el parénquima hepático. Actualmente, no obstante, se trata de una alternativa a la hepatectomía en 2 tiempos por ligadura o embolización portal (17).

La técnica ALPPS consiste en actuar en dos tiempos seguidos. A modo de ejemplo, en un primer tiempo lo que haríamos sería una ligadura de la vena porta derecha, preservando las diferentes estructuras (arteria/vena hepática derechas y el conducto biliar derecho) junto con la transección del parénquima hepático izquierdo con el objetivo de aumentar el parénquima hepático sano. En un segundo tiempo, cuando hayamos conseguido una hipertrofia del parénquima hepático, procederemos a realizar la hepatectomía del lado derecho, donde asentarían las metástasis hepáticas (7).

Muchas veces, estas técnicas pueden usarse de manera combinada cuando no se consiguen los objetivos de hipertrofia hepática. Este mismo caso ocurre en el siguiente video proyectado en el [Toronto Video Atlas of Surgery](#), donde podemos ver como tras iniciar con una quimioembolización y observar que no existe suficiente FLR, acaban realizando la técnica ALPSS (22).

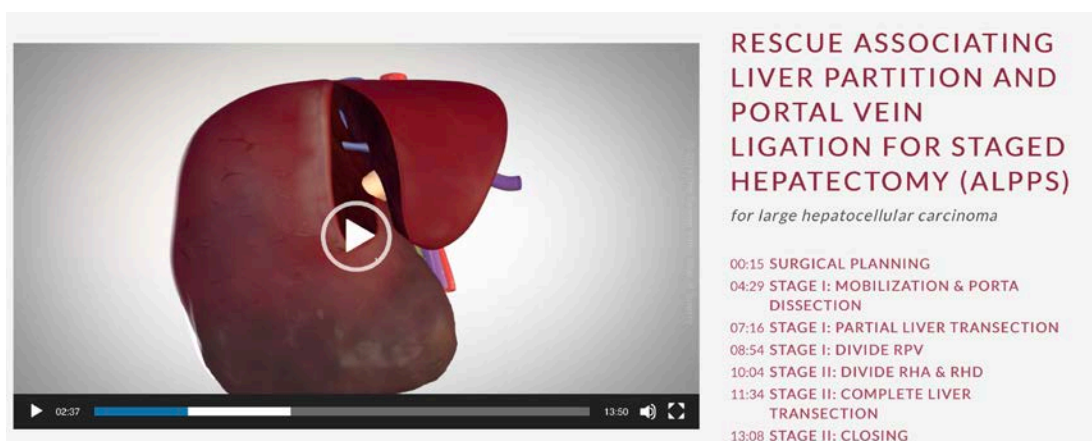


Figura 3. En la foto podemos ver el momento en que tras proceder a la ligadura de la vena porta derecha, realizan la transección hepática con el objetivo de aumentar el FLR del lado izquierdo (22).

4.2. TERAPIAS LOCALES

Antes de ocuparnos en detalle de los criterios que rigen la resección quirúrgica de las metástasis hepáticas, vamos a describir sucintamente las alternativas existentes para aquellos pacientes para quienes la cirugía no es una opción.

En algunos casos, alguna o varias de estas técnicas serán una alternativa a la cirugía, pero en otros casos también resultarán opciones para aquellos pacientes en que la cirugía no resulte curativa. Incluso pueden utilizarse para disminuir el volumen tumoral y “rescatar” pacientes para la cirugía. Todo ello hace que el algoritmo objeto de nuestro trabajo resulte bastante “enmarañado”.

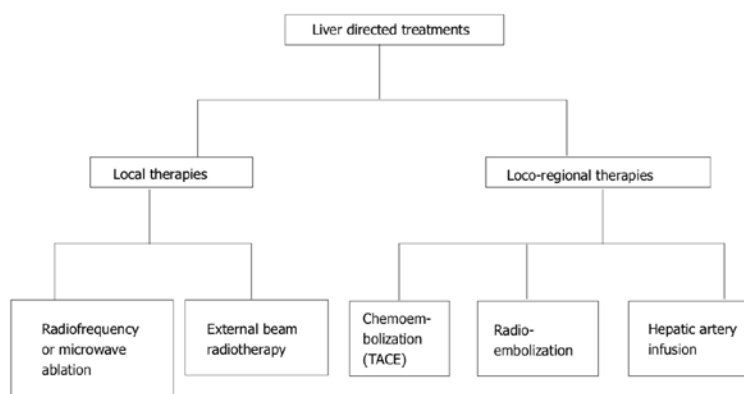


Figura 4. Podemos observar las diferentes opciones terapéuticas que se pueden aplicar a nivel hepático.(24)

Comenzaremos con aquellas terapias locales o regionales que basan su objetivo terapéutico en la arteria hepática, dado que se trata de uno de los puntos más importantes de abastecimiento de las metástasis hepáticas (19).

4.2.1. Terapia de infusión arterial hepática (HAI) o Quimioterapia de infusión arterial hepática (HAIC)

El objetivo de esta técnica desarrollada en los años 70 es administrar la quimioterapia de manera localizada en las metástasis hepáticas, y así poder incrementar la dosis que recibe el tumor a la vez que reducir la toxicidad sistémica.

Aquellos pacientes que han recibido la combinación de quimioterapia sistémica junto a HAI, han mostrado mejores respuestas en cuanto a la supervivencia y en cuanto al tiempo libre de enfermedad, comparando con la administración de quimioterapia sistémica sola (19).

Asimismo, parece ser que la HAIC, en combinación con la quimioterapia sistémica, pudiera aumentar el porcentaje de conversión de la metástasis irresecable. Así lo sugiere un ensayo clínico en fase II, donde se aumenta al doble la conversión en términos de resecabilidad (del 15 al 29,7%) (14).

Los resultados en cuanto a la utilización de quimioterapia sistémica junto a HAI son buenos en términos de supervivencia y tiempo libre de enfermedad en comparación a la quimioterapia solamente.

¿Podría utilizarse la HAIC sin asociarla a la quimioterapia sistémica?

En un ensayo controlado y randomizado, se compararon tanto la HAIC como la quimioterapia sistémica en 135 pacientes que tenían metástasis irresecable del CCR. Los resultados en la supervivencia, la respuesta y la mejoría en cuanto a la funcionalidad física fueron mejores con la HAIC (14).

Además, puede aplicarse en otras situaciones: desde tratamiento adyuvante, hasta en metástasis potencialmente irresecables con una conversión del 50%, e incluso como terapia paliativa (19).

En este sentido, la HAIC con floxuridina ofrece mejores respuestas en situaciones de paliación que la quimioterapia sistémica sola. Asimismo, la HAIC se ha comparado con SIRT en metástasis irresecables, con una supervivencia prácticamente el doble con la primera técnica (de 16 a 32 meses)(14).

4.2.2. TACE (quimioembolización arterial)

En este caso, se trata de una técnica que combina dos principios. Por una parte la privación de riego arterial al tumor y por otra la quimioterapia selectiva. Aunque en realidad debemos hablar de varias técnicas diferentes (que comparten estos dos principios).

Inicialmente se desarrolló como una terapia en dos tiempos. En un primer momento, se inyectaba la quimioterapia arterial de manera selectiva (guiada por imágenes) y en un segundo tiempo se embolizaba la arteria hepática con el objetivo de intentar necrosar el tumor. Actualmente esta técnica se conoce como **TACE convencional** (TACEc) (19).

Después se desarrolló una técnica que combinaba los dos tiempos en una única terapia, al inocular microesferas de almidón rellenas de uno o varios agentes citotóxicos. Las microesferas produce el bloqueo del riego sanguíneo a la vez que al degradarse liberan el quimioterápico. La técnica se conoce como **DSM-TACE** (19).

Con el fin de mejorar la eficacia de la quimioterapia, se ha buscado diseñar sistemas de liberación lenta que prolonguen la presencia del fármaco en el tejido tumoral. Así se ha acuñado el término Grano liberador de droga (DEB-TACE). En este caso, los “granos” están recubiertos de agentes citotóxicos que se van desprendiendo de manera progresiva durante horas o días. La DEB-TACE se ha convertido en el estándar de las terapias embolizantes. Puede usarse en metástasis irresecables, así como quimioterapéutico neoadyuvante, con unas respuestas del 42 al 78% y de 10 a 19 meses de supervivencia libre de tumor. Al parecer, no existen diferencias en cuanto a la afectación extrahepática comparando con el tratamiento sistémico FOLFIRI. En lo que se refiere a sus efectos adversos, con una aparición de hasta en el 30% de las ocasiones, destacamos los siguientes: dolor abdominal, náuseas, vómitos y fiebre (19).

Existen diferentes técnicas de quimioembolización arterial: convencional, DSM y DEB.

La DEB-TACE se ha convertido el estándar.

En pacientes con metástasis irresecables, la combinación de DEB-TACE con irinotecano (DEBIRI) ha demostrado una mayor supervivencia que la quimioterapia sistémica con FOLFIRI (22 meses respecto a 15 meses) (14).

4.2.3. Radioembolización arterial con Y^{90}

La Terapia de Radiación Interna Selectiva (SIRT) consiste en introducir microesferas de itrio-90 por la arteria hepática con el objetivo de que se emita la radiación de

manera local y que actué sobre las metástasis tumorales reduciendo al mínimo el impacto sobre el parénquima sano (19).

A pesar de la correcta lógica del planteamiento en que se fundamenta esta terapia, su uso no se ha generalizado mucho. Bien es cierto que puede estar indicada ante fracaso de la quimioterapia de primera y segunda línea, así como antes del tratamiento quirúrgico, en combinación con la quimioterapia sistémica o como opción paliativa. Ésta última indicación está siendo la mejor valorada, obteniéndose respuestas de hasta el 35% y supervivencias de 10 a 13 meses (19).

A continuación, hablaremos de otras técnicas locales, independientes de la irrigación arterial del tumor, y cuya indicación en los últimos años están aumentando considerablemente.

4.2.4. Ablación por radiofrecuencia (RFA) o por microondas (MWA)

La ablación por radiofrecuencia utiliza la energía electromagnética (vehiculizada a través de electrodos) con el objetivo de generar calor y acabar destruyendo el tumor. Por otro lado, la ablación por microondas consiste en emplear energía transmitida por una antena (en forma de microondas), para provocar la destrucción tisular. Ésta última tiene la ventaja de que consigue mayores zonas ablativas y obtiene rápidamente temperaturas más altas (14).

La RFA, la MWA y la crioterapia se consideran técnicas de ablación térmica (TA), mientras que la electroporación irreversible (IRE) es una técnica mínimamente invasiva, ablativa, pero no térmica (13).

La ablación térmica se ha utilizado individualmente para tratar las metástasis del CCR, así como en combinación con la cirugía antes o después de la quimioterapia.(11) Debido a que, desde finales del siglo pasado, la crioterapia generaba complicaciones en el tejido hepático sano y mostraba recurrencias altas, fue rápidamente sustituida por la RFA. Sin embargo, la RFA genera necrosis por calentamiento directo desde la sonda de ablación, haciendo que la conducción del calor limite la penetración en el tejido, generando gran heterogeneidad en las zonas de ablación. Esto no ocurre con la MWA, dado que el calor se genera directamente en los tejidos y consecuentemente, induce una necrosis más homogénea. Por estas

razones, aunque no se haya consolidado la evidencia, la MWA parece ser la mejor técnica dentro de las TA y se espera que en un futuro próximo se convierta en el estándar. En este sentido, la MWA muestra una serie de ventajas respecto a la RFA en tumores <3cm y un máximo de 5 lesiones: posibilidad de una mayor ablación, menor tiempo de ablación requerida y una menor quemadura cutánea (11).

Por otro lado, algunos estudios han comparado la supervivencia entre la RFA y la cirugía en tumores <3cm y no más de 5 lesiones, afirmando que existen resultados muy coincidentes. Sin embargo, la RFA presenta mayores recurrencias tumorales comparando con la cirugía (11).

¿Cuáles son las diferencias principales en cuanto a los criterios de selección para la hepatectomía y para la ablación? De manera esquematizada recogemos en la tabla siguiente las ideas o criterios que deben tenerse siempre presentes al diseñar una resección tumoral bien mediante cirugía o bien mediante técnicas ablativas. En general, difieren en ambos casos.

Tabla 3. Principales criterios que rigen la cirugía y la ablación (10).

Criterios para resección quirúrgica	Criterios para ablación
No hay límite de tamaño	Máximo 3cm (diámetro)
Objetivo: R0	Objetivo: Margen libre de tumor de >10mm
Considerar embolizar la vena porta del lóbulo hepático más afectado en pacientes con poco remanente hepático	La ablación hay que practicarla a una distancia mínima de 15mm de las estructuras biliares
Debemos preservar 1 de las 3 venas hepáticas y las 2 venas porta, a la igual que la arteria hepática que irrigue el futuro remanente hepático	Posibilidad de añadir la opción quirúrgica si fuera necesario
Máximo: 10 metástasis	Máximo: 10 metástasis
Ambas técnicas exigen tener en cuenta el remanente hepático	

A lo largo de los años, se han utilizado estas técnicas ablativas tanto como opciones curativas como combinadas con la resección hepática. Aunque la evidencia científica no abunda, la combinación de RFA o MWA junto a la resección hepática en

comparación con la hepatectomía en 2 tiempos tiende a mostrar mejores resultados, tanto a corto como a largo plazo. Al parecer, estas técnicas locales podrían reducir la morbilidad, obteniendo una tasa de supervivencia igual a la cirugía (14).

Existen múltiples protocolos que utilizan la TA como opción terapéutica para las metástasis del CCR. Sin embargo, hay que tener en cuenta que existen una serie de características que hacen aumentar la tasa de recurrencia tras la TA (13):

- Positividad de los ganglios linfáticos
- Tumor primario sin resear
- Menor tiempo sin enfermedad
- CEA >200 U/ml
- Metástasis múltiples
- Tumores >5cm

Estos condicionantes, al menos a día de hoy, no constituyen criterios de contraindicación de la TA, pero sí hay que tenerlos en cuenta al realizar la valoración multidisciplinar en cada paciente.

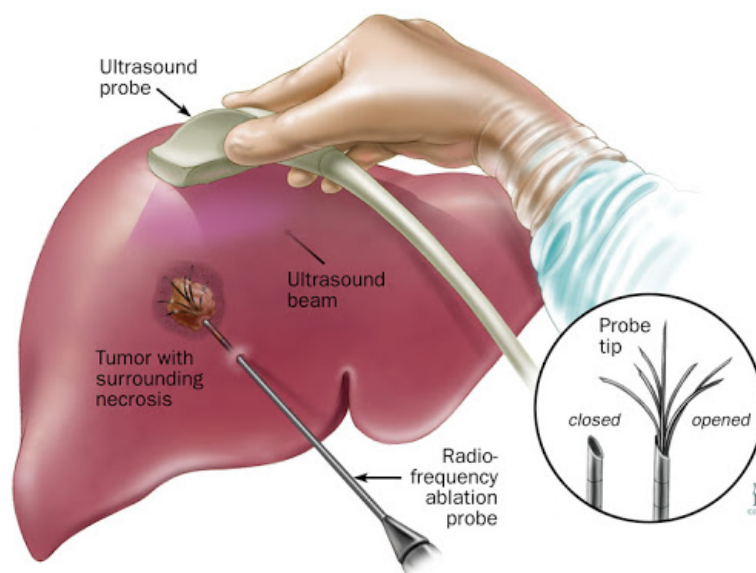


Figura 5. Imagen ilustrativa de una RFA para una mejor comprensión.

4.2.5. IRE (electroporación irreversible)

La electroporación irreversible (IRE) consiste en una técnica mínimamente invasiva, ablativa y no térmica, que genera múltiples agujeros en la membrana celular gracias

al campo eléctrico de gran voltaje, haciendo que la membrana se desestabilice y acabe en muerte celular. Al tratarse de una técnica tan reciente, no abundan los estudios comparativos con otras técnicas. No obstante, al parecer, como ocurre con la MWA, pudiera ser más segura que otras técnicas, sobre todo, en aquellos tumores próximos a estructuras vitales importantes (como los vasos sanguíneos) (13).

Asimismo, podemos decir que la IRE necesita un menor tiempo de ablación, comparando con las técnicas ablativas térmicas. Actualmente, se considera como una opción alternativa, cuando existe poco tejido hepático viable, o tras fracaso de otras intervenciones (hepatectomía u otras técnicas ablativas) (12).

Esta técnica presenta sus limitaciones. La más importante consiste en la ineficacia terapéutica en aquellos tumores superiores a 5cm, debido a la limitación que supone el reposicionamiento de los electrodos (éstos últimos, pueden generar daños en las estructuras a la hora de desplazarlos) (12).



Figura 6. Imagen ilustrativa de una electroporación irreversible asistida por robot.

4.2.6. Inyección percutánea de alcohol (PEI)

Se basa en inyectar percutáneamente alcohol con la ayuda de una prueba de imagen (bien la ecografía o TAC), generando deshidratación, necrosis de las células tumorales y trombosis venosa, con el objetivo de conseguir la isquemia tumoral y su destrucción final (25).

Existen estudios realizados que comparan el uso del PEI junto a TACE y TACE individualmente. Aunque los resultados de las 2 técnicas combinadas pudieran ser más efectiva en términos de supervivencia, mortalidad y efectos adversos, en un metaanálisis realizado por Mateusz J Swiersz et al. ninguna de estas variantes se muestra estadísticamente significativa respecto a la otra (25).

4.2.7. Crioterapia

Se trata de una opción que puede utilizarse como alternativa, en los casos en los que no podamos realizar la resección quirúrgica. La técnica consiste en aplicar nitrógeno líquido o gas argón con la ayuda de prueba de imagen, con el objetivo de conseguir que se formen cristales de hielo y así, destruir las células tumorales (25).

¿Existen diferencias con la cirugía en las metástasis hepáticas? Existen pocos estudios comparativos que valoren los resultados de las dos opciones. En general, no existen diferencias significativas ni en mortalidad, ni en recurrencia ni en complicaciones, aunque parece ser que la crioterapia podría dejar mayor dolor postoperatorio. Como detalle, la crioterapia podría disminuir más los niveles de CEA (antígeno carcinogénico embrionario) (25).

4.2.8. Terapia de radiación

Hoy en día existen diferentes opciones de radioterapia que se utilizan tanto para el hepatocarcinoma y como para las metástasis del CCR, como tratamiento o incluso, de modo paliativo. A modo de ejemplo, destacaríamos la IMRT (intensity-modulated radiation therapy), la SBRT (stereotactic body radiation therapy) así como proton beam therapy (14).

La SBRT puede ser beneficiosa como tratamiento local de las oligometástasis, y puede considerarse una buena alternativa a la cirugía en estos casos. De esta manera, este tipo de técnicas mínimamente invasivas pueden beneficiar a este tipo de pacientes, dado que, en la mayoría de las ocasiones, la progresión natural de la enfermedad y la morbilidad de la cirugía, podrían afectar al estado general del paciente. En este sentido, el SBRT puede conseguir un control de las metástasis del 62 al 100% durante el primer año, y del 45 al 100% en el segundo año (26).

En cuanto a la dosis necesaria para poder controlar las metástasis, *Chan et al.* proponen una dosis de 117 Gy, mientras que *Lausch et al.* proponen una dosis de 95 Gy. En ambos casos, refieren hasta el 90% de control tumoral durante el primer año. Para ello es imprescindible que las metástasis no superen los 3cm, dado que a partir de este tamaño deberemos modificar la dosis de radiación aplicada (26).

Un estudio realizado por *Ahmed et al.* informaba que las metástasis hepáticas del CCR eran más radiorresistentes que otros tipos histológicos. No obstante, se cree que pueden existir diferentes respuestas a la radiación, en función del tamaño, localización o histología tumoral (26).

En cuanto a los efectos adversos de la SBRT, tenemos que destacar los siguientes:

- Citopenia
- Dermatitis
- Fracturas costales
- Fatiga
- Daño hepático y al tracto gastrointestinal

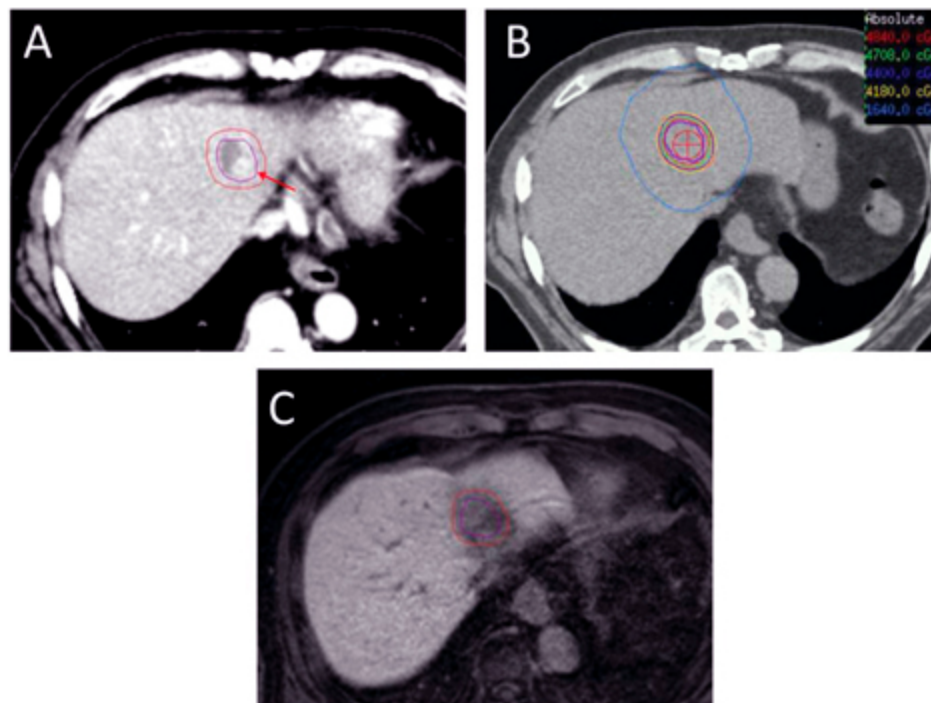


Figura 7. Secciones de TAC de un hígado metastático. Se pueden ver los distintos volúmenes marcados con SBRT (Morado= ITV=internal target volumen; Naranja=PTV=planning target volumen; azul= área opotencialmente disfuncional) (26).

4.3. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

Las metástasis hepáticas del CCR son la localización más frecuente del tumor primario, y como ya hemos comentado, aproximadamente el 50% de los pacientes lo acabarán desarrollando. El único tratamiento curativo es el quirúrgico (indicado en pacientes con tumor potencialmente reseccable o después de quimioterapia). Aunque muchos de los pacientes acabarán desarrollando recidivas al cabo de un tiempo, la supervivencia a los 5 años, alcanza cifras del 35 al 60%. En este sentido, conocer las características histopatológicas nos orientará a la hora de predecir el curso clínico del paciente y orientar el manejo terapéutico, más que los parámetros clínicos (27).

Es importante que no nos limitemos en conocer la malignidad tumoral, sino que, además, tomemos en consideración lo siguiente (27):

- El estado del margen quirúrgico
- La distancia entre el tumor y el borde reseccado
- La invasión tanto linfática, venosa o biliar
- Presencia o ausencia de pseudocápsula fibrosa
- Respuesta a la quimioterapia neoadyuvante

Debido al aumento de la esperanza de vida, cada vez son más los pacientes con metástasis hepáticas del CCR que superan los 65 años. De hecho, en Francia, por ejemplo, casi la mitad de los pacientes con metástasis hepáticas del CCR tienen más de 75 años. Estos pacientes de más edad, se beneficiarán de técnicas alternativas (como terapias ablativas, radioembolización o quimioterapia intrahepática), dado que el índice de mortalidad y la supervivencia son mayores si se someten a la hepatectomía. No obstante, la edad no debe ser siempre una contraindicación para la cirugía, dado que con estados funcionales óptimos, pueden conseguir buenos resultados quirúrgicos. De hecho, separando los pacientes por edades no existen diferencias en cuanto a las complicaciones postoperatorias. En este sentido, si el paciente es apto para la cirugía, nos decantaremos por la laparoscopia dado que muestra menores complicaciones postoperatorias (28).

Además, todos los pacientes deben ser estudiados preoperatoriamente. Debemos tener en cuenta las comorbilidades del paciente y tendremos que optimizar su estado funcional. En esta preparación, realizar una estimación del volumen hepático

remanente es fundamental. Muchos centros médicos a través de pruebas de imagen, y con la ayuda de fórmulas estandarizadas pueden calcular esa cifra del volumen hepático remanente. No obstante, dependiendo de la situación clínica del paciente, necesitaremos dejar un mayor volumen hepático (6).

En los pacientes que tienen una funcionalidad hepática normal o que hayan recibido quimioterapia durante un periodo muy corto de tiempo, podremos considerar suficiente un 20% de hígado remanente (HR); en cambio, aquellos que tengan esteatosis hepática o hayan recibido durante periodos más largos de tiempo alguna dosis quimioterapéutica (12 semanas o más), requieren mayor HR (al menos un 30%); y finalmente, en pacientes con hígado cirrótico o que tengan colestasis, seremos más exigentes, con un mínimo de HR del 40% (7).

Tabla 4. Remanente hepático que deberíamos dejar en función de la situación clínica del paciente (6).

Table 1 Minimum future liver remnant for safe hepatic resection	
FLR >20%	Normal liver function After short-duration chemotherapy
FLR >30%	Steatosis After long-duration (>12 wk) chemotherapy
FLR >40%	Well-compensated hepatic fibrosis or cirrhosis Cholestasis

Abbreviation: FLR, future liver remnant.

Clásicamente, la resección quirúrgica se realizaba dependiendo de las características tumorales, es decir, en función del número, la localización y el tamaño, se decidía operar o no (5).

Sin embargo, hoy en día, se aboga por intentar dejar un remanente hepático con el objetivo de dejar cantidad hepática suficiente, intentado realizar una resección completa del tumor y evitando así, un fallo hepático que supondría un aumento de morbi-mortalidad importante (18).

La laparoscopia se ha convertido en un procedimiento muy importante de cara a realizar una resección hepática mínimamente invasiva. De hecho, muestra unos mejores resultados en cuanto a márgenes limpios, menor pérdida de sangre intraoperatoria y de transfusiones sanguíneas, así como una menor estancia hospitalaria y una disminución de la morbilidad (29).

4.3.1. Criterios de reseabilidad actualizados

Los criterios de reseabilidad han ido evolucionando y ampliándose a lo largo de los últimos años. De hecho, no existen unos criterios estrictamente definidos. Actualmente, debemos considerar dos aspectos muy importantes. El primero es el oncológico. Hoy en día, ha adquirido gran importancia la biología tumoral; en este sentido es muy importante conocer la carga tumoral, si presenta o no enfermedad extrahepática, si responde o no a la quimioterapia neoadyuvante, si presenta o no mutaciones... entre otras cosas. Por otro lado, es muy importante conocer el futuro remanente hepático, de cara a minimizar las consecuencias de disfuncionalidad hepática (19).

Asimismo, es fundamental que el objetivo terapéutico se oriente al R0. Esto es muy importante, dado que no nos debemos obsesionar con el número de metástasis que tiene el paciente, si no en intentar que los márgenes quirúrgicos estén libres de tumor (19).

Sin embargo, el tamaño del margen quirúrgico negativo no mejoraría el impacto en la supervivencia (30).

Aunque no existan unos criterios estrictamente definidos, es fundamental que busquemos el R0.

En este sentido, éstos son los puntos que mayormente están aceptados desde el punto de vista quirúrgico (19):

- Cualquier distribución tumoral en el hígado
- Enfermedad extrahepática estable o reseable
- Un buen remanente hepático futuro
- Ante la posibilidad de afectación venosa, la opción de poder intervenir, bien reseando o bien reconstruyendo
- Importante: conseguir márgenes libres de tumor (R0)

4.3.2. Metástasis irresecables no convertibles en resecables

La quimioterapia es la primera opción terapéutica que debemos seguir en los tumores que son irresecables, con una supervivencia del 10% a los 5 años (16).

No obstante, el TACE (trans-arterial chemoembolization) pueden mejorar los resultados en tumores irresecables y resistentes a la quimioterapia (16).

Por otro lado, podríamos considerar como alternativa de curación la posibilidad de realizar un trasplante hepático en pacientes seleccionados (31).

4.3.3. Trasplante hepático

A diferencia de unos años atrás cuando los resultados del trasplante hepático en el tratamiento de las metástasis hepáticas mostraban pésimos resultados, gracias al avance de los tratamientos y de los inmunosupresores, el trasplante hepático para las metástasis hepáticas irresecables está cogiendo mayor fuerza (6).

En un estudio realizado por *Dueland et al.* y luego confirmado por *Toso et al.* se comparan los pacientes tratados con quimioterapia exclusivamente con los trasplantados. Después de 5 años, el 56% de los pacientes que habían sido sometidos a trasplante no mostraban la enfermedad, mientras que aquellos que habían recibido quimioterapia la cifra se reducía al 9%. Si bien aquellos pacientes que sufrieron la recidiva en el hígado trasplantado, murieron por metástasis diseminadas (6).

En cuanto al éxito de los trasplantados, aunque no haya unos criterios universales, los pacientes que cumplan más de las siguientes condiciones aumentarán su posibilidad de supervivencia: (32)

- Buena respuesta a la quimioterapia
- Progresión tumoral lenta
- Niveles de CEA altos (mayores de 80 $\mu\text{g/l}$)
- Tiempo que transcurre desde la resección primaria hasta el trasplante (>2años)
- Diámetro del tumor más grande >55mm

Una de las limitaciones a las que nos enfrentamos hoy en día son las pocas donaciones de órganos. En este sentido, y con el objetivo de maximizar los injertos

de hígado, una de las opciones que más peso esta cogiendo es la técnica de RAPID (Resection And Partial Liver Segment 2/3 Transplantation with Delayed Total Hepatectomy) (6).

Esta técnica consiste en actuar en varios tiempos. En un primer momento, realizaremos una resección de la parte lateral izquierda del hígado para posteriormente trasplantar el injerto hepático con sus respectivas uniones arteriales-venosas-biliares, con el objetivo de conseguir una hipertrofia del trasplante (normalmente, se consigue la hipotrofia en unas 2-3 semanas). En un segundo tiempo, se procede a la resección hepática restante (33).

Los resultados parecen prometedores. Así lo muestra un grupo Germano que tras aplicar el RAPID a varios pacientes, y tras el tratamiento quimioterapéutico, no han objetivado crecimiento tumoral (33).

4.3.4. Metástasis hepáticas irresecables con posibilidad de convertir en resecables

Hasta hace poco, aquellos pacientes que mostraban lesiones extrahepáticas, afectación hepática multilobar, importantes disfunciones hepáticas... entre otros criterios, contraindicaban la cirugía (30).

En este sentido, los criterios en cuanto a la resecabilidad de los márgenes quirúrgicos han cambiado. Así lo muestra el estudio realizado por Miller et al. quien demuestra que dejando 1mm de margen quirúrgico se obtienen buenos resultados (30). No obstante, márgenes inferiores a 1mm pueden suponer una peor evolución (34).

Además, gracias al desarrollo y efectividad de los nuevos quimioterapéuticos muchas metástasis que al comienzo eran inoperables, ahora tienen la posibilidad de pasar a ser resecables.

En el mismo orden de ideas, muchas de las técnicas comentadas en otros apartados (TSH o ALPPS, entre otras) han conseguido aumentar la tasa de resecabilidad tumoral (35).

Hasta un 30% de los tumores irresecables pueden acabar convirtiéndose en resecables con la quimioterapia. Gracias al conocimiento de la biología y evolución

del CCR, podemos seleccionar a aquellos pacientes que se pueden beneficiar de estas terapias sistémicas.

La importancia del régimen quimioterapéutico y del conocimiento molecular, permiten revertir la irresecabilidad de estos tumores.

En los casos en los que no se pueda acceder a tratamientos neoadyuvante, existen otras alternativas, pero éstas deben ser practicadas por unidades hepatobiliares expertas y con experiencia: como la reconstrucción vascular, la resección hepática ex situ o el trasplante autólogo (6).

4.4. IMPORTANCIA DEL CONOCIMIENTO MOLECULAR

4.4.1. Las mutaciones en cirugía de metástasis

La biología molecular, que ha experimentado un enorme desarrollo en los últimos años, ha penetrado profundamente en la actividad quirúrgica, tanto por las nuevas posibilidades terapéuticas como por el mejor conocimiento del perfil evolutivo de cada tumor individual. En este apartado nos ocuparemos de dos aspectos muy concretos: la relevancia de conocer las mutaciones presentes/ausentes en cada tumor, así como el interés de todo lo relacionado con el sistema inmunitario y cirugía de metástasis.

4.4.2. Las mutaciones en cirugía de las metástasis

El conocimiento de las diversas alteraciones genéticas ha supuesto un cambio de paradigma en la práctica clínica. En relación con las metástasis hepáticas del CCR podemos encontrar múltiples alteraciones (TP53, APC, RAS, PIK3CA, SMAD4) que, globalmente, aparecen en un 10% de las ocasiones (36).

El conocimiento de estas vías y las nuevas terapias quimioterapéuticas, han cambiado el manejo de las metástasis hepáticas. Hoy en día, adquiere una mayor importancia una mejor respuesta quimioterapéutica que el tamaño o el número tumoral (37).

La carcinogénesis del CCR está directamente relacionada con la activación por mutación de diversos oncogenes. En este sentido, en el CCR pueden verse afectadas diferentes señalizaciones intracelulares: la vía del MAPK (Kinasa activadora de mitógenos) o la PI3K (la vía de la fosfoinositol 3 kinasa). Dentro del MAPK, la más importante sería el K-RAS (Kirsten Rat Sarcoma viral oncogene homologue) (15).

Las metástasis que presentan mutaciones en K-RAS y BRAF presentan peores resultados después de la hepatectomía. De ahí la importancia que tiene el análisis genómico en la era de la medicina personalizada: seleccionaremos a los pacientes para aplicar un tratamiento quimioterapéutico o realizar cirugía (37).

Los nuevos estándares terapéuticos recomiendan el empleo de la quimioterapia preoperatoria previo a la resección quirúrgica. Hoy en día, en los casos de metástasis irresecables, es fundamental conocer si el paciente muestra mutación en la vía del K-RAS (38).

Las mutaciones de BRAF solo está presente en un 7-10% de los pacientes, y, al igual que ocurre con la mutación de K-RAS, éstos tienen un peor pronóstico, aunque existe mayor evidencia de progresión agresiva para el K-RAS (37).

En ambos casos, tanto pacientes con mutación KRAS como BRAF, las terapias biológicas no surgen efecto. De ahí que, por ejemplo, los pacientes que tienen una mutación del BRAF, tengan que recibir combinaciones quimioterápicas agresivas, como FOLFOX o FOLFIRI unido a bevacizumab (19).

Gene	Data, n (%)
<i>TP53</i>	359 (70.8)
<i>APC</i>	271 (53.5)
<i>KRAS</i>	237 (46.7)
<i>PIK3CA</i>	80 (15.8)
<i>SMAD4</i>	56 (11.0)
<i>FBXW7</i>	30 (5.9)
<i>NRAS</i>	22 (4.3)
<i>ERBB2</i>	16 (3.2)
<i>ATM</i>	13 (2.6)
<i>BRAF</i>	10 (2.0)
<i>PTEN</i>	9 (1.8)
<i>RB1</i>	9 (1.8)
<i>CTNNB1</i>	8 (1.6)

Figura 8. Alteraciones genéticas presentes en una muestra de 507 pacientes sometidos a resección de las metástasis CCR (36).

En un estudio realizado en el Memorial Sloan Kettering Cancer Center, los pacientes que tenían mutaciones del KRAS, presentaban una mayor incidencia de metástasis pulmonares y hepáticas, así como una mayor tendencia a la diseminación extrahepática. Por lo tanto, no solo tenían un peor pronóstico, si no que, además, aumentaban las posibilidades de recidiva (15).

En las metástasis hepáticas del CCR podemos encontrar hasta un 10% de alteraciones genéticas. Es fundamental conocer la existencia de éstas, para poder beneficiarse de los tratamientos biológicos.

Al parecer, las mutaciones de K-RAS asociadas a los genes TP53 y SMAD4 tienen mayor fiabilidad pronóstica que K-RAS individualmente; además de que la aparición de diversas mutaciones en un paciente, empeoran con mayor probabilidad el transcurso de la enfermedad (15). Como podemos ver, en el CCR participan diversas mutaciones, y es por eso que probablemente se necesiten múltiples terapias dirigidas a prevenir la recidiva de la enfermedad (37).

El conocimiento de la mutación K-RAS nos permite conocer la escasa respuesta a los tratamientos quimioterápicos como ocurre, por ejemplo, con el anti-EGFR. Los pacientes que no tengan esta mutación podrán beneficiarse de la combinación de FOLFOX o FOLFIRI con cetuximab o panitumumab (6).

La selección de una línea concreta de quimioterapia no siempre es fácil, dado que muchos de los pacientes acaban teniendo complicaciones o fallecen. Para evitar exponer a nuestros pacientes a tratamientos quimioterápicos ineficaces, la necesidad de conocer biomarcadores es fundamental. En este sentido, el conocimiento de los microRNA (miRNA) tanto para el diagnóstico como para el tratamiento está adquiriendo una mayor relevancia. En el caso del CCR, el conocimiento de los miR-31-3p y el miR-31-5p, nos permite seleccionar pacientes que responderán a los tratamiento anti-EGFR (40).

En el caso del CCR, el miR-31 activa la cascada del RAS inhibiendo la p21 proteína activadora GTPasa, permitiéndo un crecimiento tumoral y consecuentemente, promocionando la tumorigenesis. El miR-31 no solo participa en CCR, si no que está presente tanto en el carcinoma pancreático, como en el oral (40).

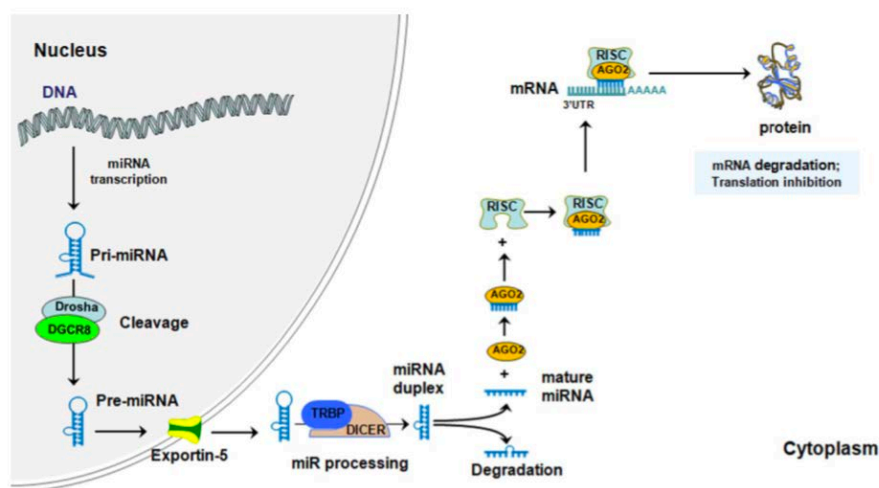


Figura 9. Pasos que realiza el miRNA desde su transcripción en el núcleo hasta su salida al citoplasma. Una vez que sale el citoplasma es donde activaría la vía de señalización K-RAS (40).

Cada vez podemos encontrar mayor evidencia científica que soporta la propuesta de que no sólo el miRNA participa en el desarrollo tumoral, si no que las cadenas no codificantes largas (>200 nucleotidos) de RNA (lncRNA) también lo hacen. Al

parecer, estos lncRNA compiten de manera activa en los sitios de unión de los miRNA, cambiando la expresión de las dianas de los mismos. Además, estos cambios pueden explicar al desarrollo de las metástasis y de la inflamación, así como la respuesta a la quimioradioterapia (41).

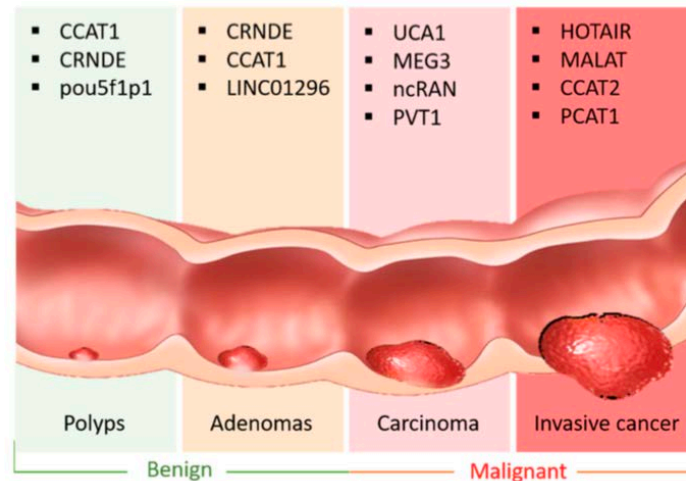


Figura 10. La expresión de estos lnc-RNA pueden verse en las diferentes etapas del desarrollo del CCR: desde el pólipo hasta el carcinoma invasivo (41).

Otro de los puntos de interés que queremos mencionar es que la localización tumoral influye en la respuesta de los anti-EGFR. Al parecer, los CCR presentes en el lado izquierdo responden mejor a estos tratamientos, mientras que los del lado derecho responderían mejor a los anti-VEGF (como el Bevacizumab) (40).

Por último, no hay que obviar el hecho de que estos tratamientos biológicos resultan beneficiosos para un 70% de los pacientes; pero en el 30% restante de los casos resultan ineficaces, aun teniendo el K-RAS nativo.

A pesar de todos estos datos positivos respecto a los tratamientos biológicos, siempre debemos recordar los efectos adversos que pudieran generar, como la afectación de la piel, siendo el exantema acneiforme el más frecuente (40).

4.4.3. Inmunoterapia

Últimamente, una de las teorías que más fuerza está cogiendo es la inestabilidad de los microsatélites. Existen muchos tumores que aumentan de manera importante sus mutaciones debido a la disfunción de los genes reparadores del DNA. Gracias a estos

descubrimientos, la inmunoterapia podría utilizarse como arma terapéutica. Aquellos fármacos biológicos que inhiban tanto el PD-1 (cell death protein one) como el CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte associated protein four), y que presenten inestabilidad de microsatélites, podrán conseguir entre el 26 y el 57% de respuestas. A modo de ejemplo, esta efectividad puede conseguirse con pembrolizumab o nivolumab (inhibidores de PD-1) solos, o éste último combinado con ipilimumab (inhibidor de la CLTA-4) (19).

4.5. QUIMIOTERAPIA

Como ya hemos comentado a lo largo de este trabajo, el 25% de los pacientes muestran metástasis sincrónicas, el 50% lo hacen en algún momento del transcurso progresión tumoral y el 33% presentará metástasis en el hígado. Los pacientes que tienen metástasis hepáticas tienen una supervivencia de 6 a 12 meses, pudiendo llegar el 10% a los 5 años. Los avances en la quimioterapia sistémica ofrecen la posibilidad de aumentar de 24 a 32 meses la esperanza de vida (34).

La elección de una quimioterapia u otra, estará influenciada por las características del paciente: si presenta metástasis sincrónicas o metacrónicas, si se han administrado quimioterapéuticos previamente, así como los efectos adversos de estos quimioterapéuticos (16).

4.5.1. Quimioterapia preoperatoria

Aunque no exista un acuerdo general en cuanto al uso de quimioterapia neoadyuvante antes de la cirugía, de hecho, existe una evidencia importante sobre el incremento de su utilización. En teoría, la quimioterapia neoadyuvante debería reducir el tamaño tumoral, reducir las posibles recidivas y orientarnos en futuros tratamientos en función de si existe respuesta o no. En este sentido, en un estudio retrospectivo realizado en Alemania a 1426 pacientes tras 10 años de seguimiento, la supervivencia fue mayor en aquellos pacientes que recibieron quimioterapia neoadyuvante y que fueron sometidos a resección quirúrgica (16).

El empleo de la quimioterapia neoadyuvante alcanza una mayor importancia, cuando el paciente presenta mayor número de lesiones (>3 metástasis) y de mayor tamaño (>3cm) (16).

Por lo tanto, la quimioterapia neoadyuvante se puede emplear previa a la resección metastásica para poder evaluar el comportamiento tumoral, o incluso, algunas veces, para mejorar la resecabilidad tumoral (6).

La quimioterapia preoperatoria (en comparación con la adyuvante) obtiene mejores resultados en cuanto a la supervivencia. En este sentido, adquiere una mayor importancia en lesiones más grandes (>3cm) y numerosas (>3).

Al igual que hemos comentado en los apartados anteriores, la posibilidad de poder combinar tratamientos quimioterapéuticos clásicos (FOLFOX o FOLFIRI) con agentes biológicos, pueden posibilitar la resecabilidad de tumores que sin el tratamiento sistémico eran irresecables; según la bibliografía revisada, se puede conseguir una conversión de hasta el 40%. También se están ensayando combinaciones de diferentes agentes biológicos que actúan sobre dianas distintas, como anti-VEGF con anti EGFR (39).

No obstante, presentan diversos efectos adversos que conviene tener en cuenta. El FOLFOX (5-FU, leucovorina y oxaliplatino) puede generar trombocitopenia, neutropenia y neuropatías; mientras que el FOLFIRI (5-FU, leucovorina y irinotecano) puede desencadenar náuseas, vómitos y neutropenia febril. Hasta el siglo pasado, estas terapias (FOLFOX como FOLFIRI) individualmente eran la primera línea de tratamiento, con una supervivencia de 12 a 20 meses (19).

Existen otros fármacos que pueden utilizarse en segunda línea, como, por ejemplo:

- Ziv-aflibercept (VEGF-A, VEGF-B y proteína de unión de crecimiento placentario) + FOLFIRI
- Regorafenib (inhibidor de tirosin quinasa)

Los pacientes que no respondan a la quimioterapia neoadyuvante, tendrán peores resultados en los tratamientos adyacentes (como la hepatectomía y en las técnicas ablativas) y, por lo tanto, su uso no estaría recomendado (6).

Asimismo, es importante recordar que aquellos que no responden a régimen quimioterapéuticos estándar, podrían sobreexpresar el HER2/neu. Este dato es importante tenerlo en cuenta dado que no se podrían beneficiar de los tratamientos anti-EGFR (19).

Como ya hemos comentado en alguna que otra ocasión, es muy importante que nuestro objetivo quirúrgico se base en conseguir una resección con márgenes negativos. No obstante, un estudio realizado por *Andreou et al* realizado en 2013, recalca la importancia de que los pacientes respondan a la quimioterapia neoadyuvante en los casos en los que no podamos conseguir el R0; es decir, en aquellos pacientes que han sido tratados con quimioterapia neoadyuvante y presenten un R1, conseguiríamos la misma supervivencia que en aquellos que hayamos conseguido el R0 (30).

4.5.2. Quimioterapia postoperatoria

No hay evidencias que demuestren que la administración de quimioterapia adyuvante mejore los resultados en los casos en los que se consiguen márgenes libres de tumor. Con todo, muchos consideran que la quimioterapia puede intervenir sobre la enfermedad microscópica residual (30).

Sin embargo, sí que hay series en las que en más del 50% de los pacientes que presentaron márgenes quirúrgicos positivos la quimioterapia postoperatoria ha aportado claros beneficios (42). En este sentido, los pacientes que tenían márgenes quirúrgicos positivos y que no recibieron quimioterapia adyuvante, tuvieron mayor mortalidad (HR=3.32, p=0,0077).

Otra cuestión es si hay diferencias entre la administración de quimioterapia preoperatoria (neoadyuvante) y la clásica post-cirugía (adyuvante). Un estudio aleatorizado realizado con 364 pacientes comparó el efecto de la administración de quimioterapia (FOLFOX4) neoadyuvante por un lado, y adyuvante por otro. Aquellos pacientes tratados con quimioterapia neoadyuvante tras la resección

hepática, aumentaron el tiempo libre de enfermedad; aunque la mortalidad global no se vio afectada. Sin embargo, los pacientes que habían sido tratados con quimioterapia adyuvante mostraron mayor daño hepático y mayor morbimortalidad postoperatoria (42).

Hay otro aspecto que puede influir en la eficacia de la quimioterapia, y es la amplitud de margen quirúrgico de seguridad considerado. Ya hemos señalado que con márgenes libres de tumor, no se consigue demostrar beneficio para la quimioterapia postoperatoria ($p > 0,05$). Sin embargo, la realidad es que no se trata de una población homogénea. De hecho, cuando se analizan los resultados tras la cirugía distinguiendo tres grupos diferentes en función del tamaño de margen quirúrgico (< 1 mm, 1-5 mm, 5-10 mm y > 10 mm) los resultados no son homogéneos. Así, encontramos que los pacientes con márgenes ≥ 5 mm presentan un riesgo de muerte significativamente menor que aquellos con un margen < 1 mm, en ausencia de quimioterapia adyuvante. Además, los pacientes con márgenes < 1 mm tienen un riesgo de recidiva significativamente mayor en comparación con márgenes ≥ 10 mm (HR = 2,65, $p = 0,012$), al igual que los márgenes entre 1 y 5 mm en comparación con márgenes entre 5 y 10 mm (HR = 2,03, $p = 0,025$) (30).

Considerando los datos de este estudio, se propone que los pacientes con márgenes libres de enfermedad más pequeños sí deberían mostrar beneficios con la quimioterapia (menor tasa de recidivas y más largo periodo de supervivencia) (30). Este tema sigue todavía en fase de estudio.

4.6. RECIDIVA DE LAS METÁSTASIS HEPÁTICAS

Aunque el tratamiento curativo por excelencia sea la resección quirúrgica, hasta en el 70% de los casos puede existir una recidiva de las metástasis hepáticas. Por lo tanto, ¿qué debemos hacer con estos pacientes?

El abordaje quirúrgico supone el GOLD standard ante la recidiva de las metástasis hepáticas resecables, aunque siempre debe ser estudiada por un equipo multidisciplinar. De esta manera, debemos valorar al paciente adecuadamente, teniendo en cuenta la posibilidad real de poner conseguir márgenes quirúrgicos

negativos, así como suficiente remanente hepático. Sin embargo, existen alternativas, como la ablación por radiofrecuencia (RFA)(43).

Estas son las indicaciones de la RFA:

- Un máximo de 4 lesiones
- Un máximo de 4cm cada lesión
- Lesiones no próximas a estructuras biliares ni grandes vasos
- Pacientes no quirúrgicos o que hayan rechazado la cirugía
- Lesiones no superficiales

El estudio realizado por *Rui Mao et al* compara la eficacia de la RFA con la cirugía. Prácticamente el 82% de los pacientes que fueron tratados con RFA y el 65% con la cirugía, tuvieron recidivas, con un 54% y un 44% de afectación extrahepática, respectivamente (43).

Por lo tanto, en los pacientes que tienen recidivas hepáticas, las dos opciones muestran una supervivencia parecida. No obstante, los de la RFA mostraban mayor recidiva y en un tiempo más corto, que los que se sometieron a la cirugía. Por eso mismo, la resección quirúrgica es el tratamiento de elección (43).

En muchos hospitales, la RFA se utiliza en aquellos pacientes con metástasis irresecables, pero presentan una mayor recidiva (43).

4.7. LOCALIZACIÓN TUMORAL

Cada vez existe mayor evidencia científica de la importancia de la localización tumoral en términos de evolución y supervivencia de los pacientes con CCR. En este sentido, los carcinomas colorrectales presentes en el lado izquierdo evolucionan con más frecuencia a metástasis tanto hepáticas como pulmonares, mientras que los CCR situados en el lado derecho, suelen tener un peor pronóstico en términos de supervivencia. Éste último hecho puede producirse porque, posiblemente, los CCR del lado derecho se detecten más tardíamente (5).

El impacto en cuanto a la supervivencia es variable en función de la localización y si se realiza una resección quirúrgica o no. Así lo muestra la siguiente figura desarrollada por *Kaplan-Meier et al.* donde podemos apreciar una mayor

supervivencia en aquellos pacientes que han sido sometidos a la resección. Además, como ya hemos comentado, los pacientes con CCR en el lado izquierdo muestran una mayor supervivencia.

Los CCR localizados en el lado derecho, tienen un peor pronóstico

Los CCR localizados en el lado izquierdo, desarrollan con mayor frecuencia metástasis hepáticas.

Con todo, el dato de la localización debe de tenerse en cuenta durante el estudio individualizado del paciente, pero no influye en los criterios generales de asignación de recursos terapéuticos.

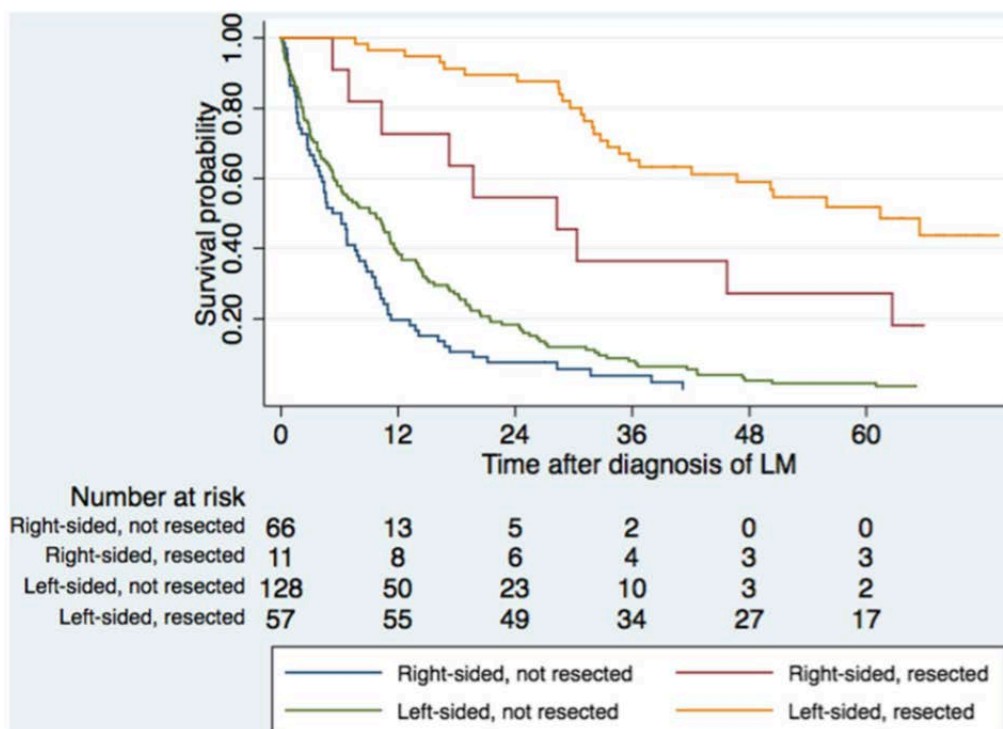


Figura 11. La resección realizada en los CCR del lado izquierdo comparando con el lado derecho tienen una mayor supervivencia ($p=0,012$). Lo mismo ocurre sin resección si comparamos el lado izquierdo con el derecho. ($p=0,007$) (5).

4.8. METÁSTASIS SINCRÓNICAS

Aquellos pacientes que presentan metástasis sincrónicas, suelen presentar un peor pronóstico, porque entre otros aspectos, la metástasis hepática podría avanzar mientras se interviene el tumor primario (5).

Históricamente, las metástasis sincrónicas del CCR, se han abordado interviniendo inicialmente sobre el tumor primario en combinación con quimioterapia adyuvante durante 3-6 meses, para finalmente intervenir sobre el hígado, siempre y cuando, fueran resecables. No obstante, en la mayoría de las ocasiones estos pacientes tenían una mala evolución, dado que muchas veces, las metástasis hepáticas eran irresecables (19).

Hoy en día, la presencia de metástasis sincrónicas debe obligarnos a realizar un abordaje multidisciplinar. Existen 3 tipos de intervenciones que se pueden realizar: intervención sobre el tumor primario y luego sobre las metástasis (BFA), intervención sobre el tumor primario y las metástasis simultáneamente (SIM) y la intervención sobre el hígado primero y el tumor primario después (LFA). La revisión sistemática realizada por *Mohammad Ghiasloo et al* concluye que los pacientes sometidos a LFA presentan una mayor progresión tumoral comparando con los sometidos a BFA, aunque la supervivencia fuera parecida. Asimismo, muchos de los tratados con LFA no terminaron de completar el tratamiento. Además, los pacientes que fueron tratados con SIM, mostraron una peor morbimortalidad postoperatoria. Por todo esto, los pacientes que presenten metástasis sincrónicas deben ser valorados individualmente (23).

No obstante, los pacientes sometidos primariamente a la intervención hepática podrían beneficiarse de unos buenos resultados en cuanto a la curación, aunque muestren importantes morbilidades postoperatorias. En este sentido, el desarrollo de nuevas técnicas quirúrgicas junto a la mejoría en la anestesia, han contribuido a que la intervención sincrónica sea una alternativa terapéutica (7).

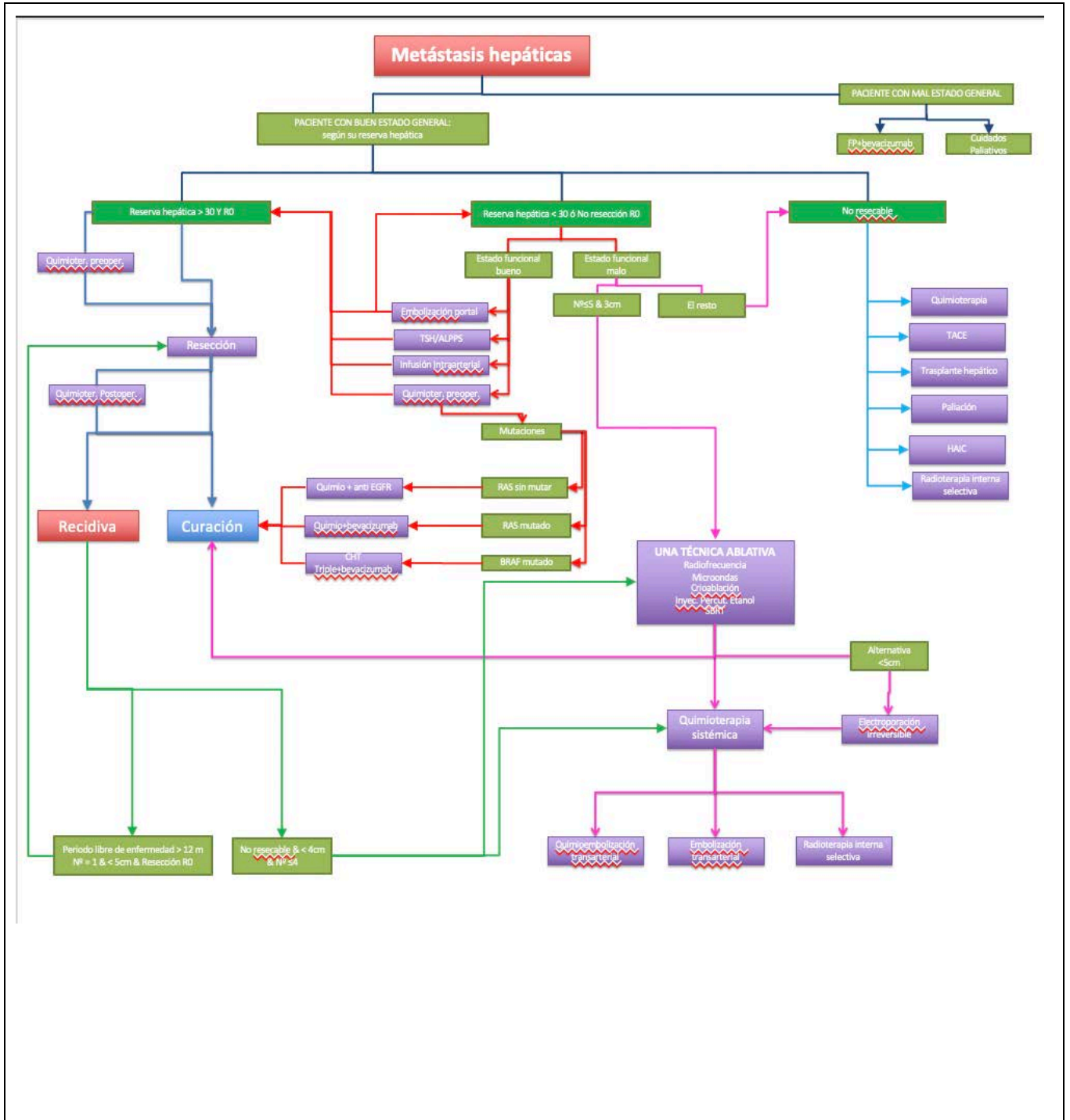
Aunque el abordaje definitivo de las metástasis sincrónicas no este definida, la tendencia actual se centra en realizar un Liver First Approach (LFA); es decir, en un primer paso suministrar quimioterapia neoadyuvante con el objetivo de controlar tanto las metástasis hepáticas como el tumor primario; y en un segundo paso, realizar

una resección hepática junto a la intervención del tumor primario (bien concomitantemente o en 2 tiempos) (19).

De todas formas, para evitar complicar excesivamente nuestro algoritmo, no incluiremos en él el orden de intervención en el caso de metástasis sincrónicas, sino únicamente el proceso terapéutico para las metástasis.

5. ALGORITMO PARA EL MANEJO DE LAS METÁSTASIS DEL CCR

A continuación, expondremos un algoritmo para facilitar la comprensión lectora. Antes de iniciar con los tratamientos, es fundamental conocer el estado del paciente y decidir cómo abordarlo desde un punto de vista multidisciplinar.



6. CONCLUSIONES

De nuestro trabajo de revisión hemos podido deducir las siguientes conclusiones:

1. La cirugía es el GOLD STANDARD del tratamiento curativo de las metástasis hepáticas del carcinoma colorrectal.
2. Sin embargo, al menos de inicio, sólo el 25% de los candidatos pueden acceder a esta opción.
3. La principal contraindicación para la resección quirúrgica de las metástasis hepáticas es la reserva funcional.
4. Existen diferentes tratamientos que pueden incrementar el remanente hepático tras resección, y de esta forma revertir la irresecabilidad.
5. Para los pacientes no recuperables para cirugía existen alternativas que prolongan la supervivencia: la embolización arterial, la ablación por radiofrecuencia y la radiación interna selectiva.
6. Más recientemente se han desarrollado tratamientos médicos (donde se incluyen los nuevos agentes biológicos) que mejoran la supervivencia en pacientes seleccionados en función del perfil molecular del tumor (a modo de ejemplo, si presentan K-RAS o BRAF).

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Sociedad Española de Oncología Médica. Las cifras del cáncer en España 2020 Hombres. Sociedad Española de Oncología Médica. 2020;36.
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2020;70(1):7–30.
3. Rebecca L. Siegel, MPH 1; Kimberly D. Miller, MPH 1; Ahmedin Jemal, DVM P. *Cancer Statistics, 2020* Rebecca.
4. Médica SE de O. Cáncer de colon y recto. *Cáncer de colon y recto*. 2020.
5. Engstrand J, Nilsson H, Strömberg C, Jonas E, Freedman J. Colorectal cancer liver metastases - a population-based study on incidence, management and survival. *BMC Cancer*. 2018;18(1):1–11.
6. Rashidian N, Alseidi A, Kirks RC. Cancers Metastatic to the Liver. *Surgical Clinics of North America*. 2020;100(3):551–63.
7. Dörr NM, Bartels M, Morgul MH. Current treatment of colorectal liver metastasis as a chronic disease. *Anticancer Research*. 2020;40(1):1–7.
8. Zhang L, Zhang L, Wang H, Chen L, Sui G. Diagnostic performance of contrast-enhanced ultrasound and magnetic resonance imaging for detecting colorectal liver metastases: A systematic review and meta-analysis. *Digestive and Liver Disease [Internet]*. 2019;51(9):1241–8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.dld.2019.06.004>
9. Yeoh E, Miles and K. Simultaneous positron emission tomography and magnetic resonance imaging for the detection and characterisation of liver lesions in patients with colorectal cancer .pdf.
10. Puijk RS, Ruarus AH, Vroomen LGPH, van Tilborg AAJM, Scheffer HJ, Nielsen K, et al. Colorectal liver metastases: Surgery versus thermal ablation (COLLISION) - a phase III single-blind prospective randomized controlled trial. *BMC Cancer*. 2018;18(1):1–13.
11. Qin S, Liu GJ, Huang M, Huang J, Luo Y, Wen Y, et al. The local efficacy and influencing factors of ultrasound-guided percutaneous microwave ablation in colorectal liver metastases: a review of a 4-year experience at a single center. *International Journal of Hyperthermia [Internet]*. 2019;36(1):36–43. Available from: <https://doi.org/10.1080/02656736.2018.1528511>
12. Lyu T, Wang X, Su Z, Shangguan J, Sun C, Figini M, et al. Irreversible electroporation in primary and metastatic hepatic malignancies. *Medicine (United States)*. 2017;96(17):1–7.
13. Diaz-Nieto R, Fenwick S, Malik H, Poston G. Defining the Optimal Use of Ablation for Metastatic Colorectal Cancer to the Liver Without High-Level Evidence. *Current Treatment Options in Oncology*. 2017;18(2):1–9.
14. Johnson BW, Wright GP. Regional therapies for the treatment of primary and metastatic hepatic tumors: A disease-based review of techniques and critical appraisal of current evidence. *American Journal of Surgery [Internet]*. 2019;217(3):541–5. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2018.10.018>
15. Bonnot PE, Passot G. RAS mutation: Site of disease and recurrence pattern in colorectal cancer. *Chinese Clinical Oncology*. 2019;8(5):1–8.

16. Saad AM, Abdel-Rahman O. Initial systemic chemotherapeutic and targeted therapy strategies for the treatment of colorectal cancer patients with liver metastases. *Expert Opinion on Pharmacotherapy* [Internet]. 2019;20(14):1767–75. Available from: <https://doi.org/10.1080/14656566.2019.1642324>
17. Sulieman I, Elmoghazy W, Ghali MS, Mahfouz A, Elaffandi A, Khalaf H. Associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy in Qatar: Initial experience with two case series and review of the literature. *International Journal of Surgery Case Reports* [Internet]. 2019;58:108–16. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijscr.2019.03.060>
18. Ironside N, Bell R, Bartlett A, McCall J, Powell J, Pandanaboyana S. Systematic review of perioperative and survival outcomes of liver resections with and without preoperative portal vein embolization for colorectal metastases. *Hpb* [Internet]. 2017;19(7):559–66. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.hpb.2017.03.003>
19. Lee RM, Cardona K, Russell MC. Historical perspective: Two decades of progress in treating metastatic colorectal cancer. *Journal of Surgical Oncology*. 2019;119(5):549–63.
20. Shimada S, Kamiyama T, Yokoo H, Orimo T, Wakayama K, Nagatsu A, et al. Hepatic hypertrophy and hemodynamics of portal venous flow after percutaneous transhepatic portal embolization. *BMC Surgery*. 2019;19(1):1–8.
21. Esposito F, Lim C, Lahat E, Shwaartz C, Eshkenazy R, Salloum C, et al. Combined hepatic and portal vein embolization as preparation for major hepatectomy: a systematic review. *Hpb* [Internet]. 2019;21(9):1099–106. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.hpb.2019.02.023>
22. RESCUE ASSOCIATING LIVER PARTITION AND PORTAL VEIN LIGATION FOR STAGED HEPATECTOMY (ALPPS) for large hepatocellular carcinoma [Internet]. Available from: <http://pie.med.utoronto.ca/TVASurg/project/alpps/>
23. Ghiasloo M, Pavlenko D, Verhaeghe M, van Langenhove Z, Uyttebroek O, Berardi G, et al. Surgical treatment of stage IV colorectal cancer with synchronous liver metastases: A systematic review and network meta-analysis. *European Journal of Surgical Oncology*. 2020;46.
24. Fiorentini G, Sarti D, Aliberti C, Carandina R, Mambrini A, Guadagni S. Multidisciplinary approach of colorectal cancer liver Metastases. *World Journal of Clinical Oncology*. 2017;8(3):190–202.
25. Bala MM, Riemsma RP, Wolff R, Pedziwiatr M, Mitus JW, Storman D, et al. Cryotherapy for liver metastases. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2019;2019(7).
26. Doi H, Beppu N, Kitajima K, Kuribayashi K. Stereotactic body radiation therapy for liver tumors: Current status and perspectives. *Anticancer Research*. 2018;38(2):591–9.
27. Barresi V, Fioravanzo A, Pecori S, Tomezzoli A, Reggiani Bonetti L. The histopathologic report of surgically resected colorectal liver metastases: What is clinically relevant? *Pathology Research and Practice* [Internet]. 2019;215(9):152547. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.prp.2019.152547>
28. De'Angelis N, Baldini C, Brustia R, Pessaux P, Sommacale D, Laurent A, et al. Surgical and regional treatments for colorectal cancer metastases in older patients: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*. 2020;15(4).
29. Fretland A, Dagenborg VJ, Waaler Bjørnelv GM, Aghayan DL, Kazaryan AM, Barkhatov L, et al. Quality of life from a randomized trial of laparoscopic or open liver

- resection for colorectal liver metastases. *British Journal of Surgery*. 2019;106(10):1372–80.
30. Miller CL, Taylor MS, Qadan M, Deshpande V, Worthington S, Smalley R, et al. Prognostic Significance of Surgical Margin Size After Neoadjuvant FOLFOX and/or FOLFIRI for Colorectal Liver Metastases. *Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2017;21(11):1831–40.
 31. Fretland AA, Dagenborg VJ, Bjørnelv GMW, Kazaryan AM, Kristiansen R, Fagerland MW, et al. Laparoscopic Versus Open Resection for Colorectal Liver Metastases. *Annals of Surgery*. 2018;267(2):199–207.
 32. Line PD, Hagness M, Dueland S. The Potential Role of Liver Transplantation as a Treatment Option in Colorectal Liver Metastases. *Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2018;2018.
 33. Rauchfuß F, Nadalin S, Königsrainer A, Settmacher U. Living donor liver transplantation with two-stage hepatectomy for patients with isolated, irresectable colorectal liver - The LIVER-T(W)O-HEAL study 11 Medical and Health Sciences 1112 Oncology and Carcinogenesis 11 Medical and Health Sciences 1103 Clinic. *World Journal of Surgical Oncology*. 2019;17(1):1–8.
 34. Jarufe N. Tratamiento Quirúrgico de las Metástasis Hepáticas de Cáncer Colorectal. De las Resecciones Locales al Trasplante Hepático. *Revista de Cirugía*. 2019;71(6):571–7.
 35. Lang H, Baumgart J, Mittler J. Associating Liver Partition and Portal Vein Ligation for Staged Hepatectomy in the Treatment of Colorectal Liver Metastases: Current Scenario. *Digestive Surgery*. 2018;35(4):294–302.
 36. Kawaguchi Y, Velasco JD, Arvide EM, Wei SH, Vauthey JN. Interactions of multiple gene alterations in colorectal liver metastases. *Chinese Clinical Oncology*. 2019;8(5):6–10.
 37. Brudvik KW, Shindoh J. Limitations of molecular biomarkers in patients with resectable colorectal liver metastases. *Chinese Clinical Oncology*. 2019;8(5):1–7.
 38. Steele CW, Whittle T, Joshua Smith J. Review: KRAS mutations are influential in driving hepatic metastases and predicting outcome in colorectal cancer. *Chinese Clinical Oncology*. 2019;8(5):1–8.
 39. Nozawa H, Ishihara S, Kawai K, Hata K, Kiyomatsu T, Tanaka T, et al. Conversion to Resection in Patients Receiving Systemic Chemotherapy for Unresectable and/or Metastatic Colorectal Cancer—Predictive Factors and Prognosis. *Clinical Colorectal Cancer*. 2018;17(1):e91–7.
 40. Sur D, Cainap SS, Burz C, Havasi A, Chis IC, Vlad C, et al. The role of miRNA -31-3p and miR-31-5p in the anti-EGFR treatment efficacy of wild-type K-RAS metastatic colorectal cancer. Is it really the next best thing in miRNAs? *Journal of BUON*. 2019;24(5):1739–46.
 41. Wang L, Cho KB, Li Y, Tao G, Xie Z, Guo B. Long noncoding RNA (LncRNA)-mediated competing endogenous RNA networks provide novel potential biomarkers and therapeutic targets for colorectal cancer. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019;20(22).
 42. Polastro L, el Hachem G, Hendlisz A. Pseudoadjuvant chemotherapy in resectable metastatic colorectal cancer. *Current Opinion in Oncology*. 2018;30(4):269–75.

43. Mao R, Zhao JJ, Bi XY, Zhang YF, Han Y, Li ZY, et al. Resectable recurrent colorectal liver metastasis: can radiofrequency ablation replace repeated metastasectomy? ANZ Journal of Surgery. 2019;89(7):908–13.