

Metástasis hepáticas de origen colorrectal: ¿es posible la cirugía basada en la mejor evidencia clínica?

Hipólito Durán Giménez-Rico^a, Julio García-Aguilar^b, Robert S. Warren^b, Purificación Iborra^b y Víctor Guerrero^b

^aDepartamento de Cirugía. Universidad de Alcalá (UAH). Alcalá de Henares. Madrid. España.

^bDepartamento de Cirugía. Universidad de California San Francisco (UCSF). San Francisco. Estados Unidos.

Resumen

El único tratamiento curativo para las metástasis hepáticas de origen colorrectal es la cirugía. Los estudios que así lo avalan, sin embargo, son retrospectivos. Esta ausencia de evidencia clínica de grado I ha impulsado un fuerte deseo por identificar aquellos factores asociados a un índice mayor de recurrencia, e incluso agruparlos en forma de escalas clínicas (asignando a cada factor de mal pronóstico un punto), en las que una mayor puntuación se asocia con una peor supervivencia. En esta revisión discutimos todos ellos, sin olvidar otras alternativas terapéuticas que mejoran el índice de resecabilidad. A continuación, repasamos todos los estudios prospectivos aleatorizados publicados sobre este tema, los cuales, mayoritariamente, se centran en la quimioterapia adyuvante a la cirugía curativa con márgenes negativos, con el fin de validarla o rechazarla. Finalmente, incluimos el algoritmo de actuación de la Universidad de California, San Francisco, en la cirugía de las metástasis hepáticas de origen colorrectal.

Palabras clave: *Metástasis hepáticas. Colorrectal. Evidencia clínica. Cirugía de márgenes negativos.*

LIVER METASTASES FROM COLORECTAL CANCER. IS THE PRACTICE OF SURGERY BASED ON THE BEST CLINICAL EVIDENCE POSSIBLE?

To date, surgical resection remains the only curative treatment for liver metastases from colorectal cancer. However, the evidence supporting this treatment is based on retrospective studies. The lack of level I clinical evidence has stimulated strong interest in identifying the factors predictive of recurrence, and even to use them to create clinical risk scores (assigning one point to each factor for poor prognosis), in which a higher score indicates a poorer prognosis. In the present review, we discuss all these factors, as well as the therapeutic alternatives that improve local disease control. Next, we review all the prospective randomized studies published on this topic, which mainly focus on adjuvant chemotherapy associated with curative surgery with negative margins, with the aim of validating or rejecting this treatment. Lastly, we include the algorithm of the University of California at San Francisco for surgery in liver metastases from colorectal cancer.

Key words: *Liver metastases. Colorectal. Clinical evidence. Negative margin surgery.*

Introducción

El comportamiento biológico y clínico de las metástasis hepáticas procedentes del cáncer colorrectal (MHC) es menos pesimista que el de las procedentes de otros tu-

moreos sólidos, como el de mama o el del pulmón, de circulación sistémica. Es evidente que, en estos últimos, el hígado es un asiento más en su diseminación por todo el cuerpo; por el contrario, el colon es el primer filtro que capta las células tumorales que le llegan por vía portal. Aunque la explicación resulta lógica y tentadora, sin embargo, escapa a cierta evidencia científica, como lo explica el hecho de que pacientes con tumores digestivos M0, también con circulación portal, y extirpados de forma radical (páncreas, estómago) tengan cifras de supervivencia a los 5 años menores que las de pacientes con MHC resecaadas con éxito. Aunque desconocidos, está claro que hay ciertos factores que relacionan el cáncer de colon con sus metástasis hepáticas, más allá del mero he-

Correspondencia: Dr. H.J. Durán Giménez-Rico.
Departamento de Cirugía. Facultad de Medicina. Campus Universitario. Universidad de Alcalá.
Ctra. Madrid-Barcelona, km 33,600. 28871 Alcalá de Henares.
Madrid. España.
Correo electrónico: hipdur@teleline.es

Manuscrito recibido el 7-2-2005 y aceptado el 27-4-2005.

cho anatómico de su relación venosa portal, que influyen de forma determinante en una evolución clínica natural más favorable¹.

Sean cuales fueran los factores causantes de este comportamiento más "indolente" de las MHC, lo cierto es que han posibilitado un enorme y creciente esfuerzo enfocado hacia su tratamiento curativo que, hoy día, es únicamente la resección quirúrgica. Así, en pacientes cuidadosamente seleccionados con MHC subsidiarias de ser reseçadas es posible obtener supervivencias a los 5 años que oscilan, según las series, entre un 20 y un 50%².

El protagonismo de la cirugía en el tratamiento de las MHC es un capítulo cerrado a cualquier debate que ya no discute nadie; así lo demostraron Wilson y Adson³ en el año 1976, quienes, de forma atrevida y comprometida, subrayaron en una serie de pacientes con MHC reseçadas, no operados por diferentes motivos, una supervivencia media de 21 meses para las metástasis únicas y de 15 meses para las metástasis múltiples, con supervivencia cero a los 5 años (en su propia serie de MHC reseçadas presentaron una supervivencia del 28% a los 5 años).

Junto a estas cifras moderadamente optimistas, por tratarse, no lo olvidemos, de una enfermedad oncológica avanzada en estadio IV, hay otras realidades que aconsejan prudencia y cautela:

– La resección de las MHC en el momento de su diagnóstico es sólo posible en un 20-30% de los casos.

– El 70-80% de los pacientes que no son candidatos a la cirugía tiene un pronóstico muy sombrío a pesar de recibir protocolos de quimioterapia paliativa, cuyos índices de respuesta en la actualidad son próximos al 50%, con una supervivencia media de 9-12 meses. Este alto porcentaje de enfermos irreseçables y su supervivencia < 1 año ha implicado a diferentes grupos en el desarrollo de la cirugía de rescate tras la quimioterapia neoadyuvante con 5 fluorouracilo (5-FU), leucovorina y oxaliplatino (*downstaging quimiotherapy*).

– A pesar de los esfuerzos encaminados hacia una mejor selección preoperatoria de los pacientes con MHC, hacia las innovaciones tecnológicas en el instrumental

quirúrgico empleado, hacia la consagración de las unidades quirúrgicas especialmente adiestradas en este tipo de cirugía y al advenimiento de nuevas quimioterapias adyuvantes administradas de forma regional mediante bombas de infusión en la arteria hepática o de forma sistémica, la supervivencia media a los 5 años no ha registrado grandes variaciones y se sitúa en torno al 30%.

– Finalmente, más del 50% de los pacientes con MHC reseçadas morirá a causa de una recidiva de la enfermedad que, además, con relativa frecuencia tendrá lugar en el propio hígado remanente.

Por ello, aunque las bases del tratamiento de las MHC están bien establecidas, es preciso revisar sus puntos débiles para superarlos y aumentar en la medida de lo posible el rendimiento curativo de los tratamientos aplicados. Este empeño de superación impulsó en la primera mitad de la década de los años noventa el principio de la aplicación de la medicina basada en la mejor evidencia clínica. Fieles a este compromiso, el motivo de esta revisión es establecer el grado de evidencia clínica que hay en la bibliografía especializada en el tratamiento quirúrgico, como medida única o complementaria, en el manejo de las MHC. En suma, pretendemos contribuir al ejercicio de la práctica quirúrgica al servicio de la medicina basada en la evidencia y contestar a la pregunta que sirve de título al trabajo: metástasis hepáticas de origen colorrectal: ¿es posible la cirugía basada en la mejor evidencia clínica?

Resección quirúrgica de las metástasis colorrectales

La bibliografía especializada en los últimos 20 años coincide en presentar la cirugía exéretica de las MHC como la opción con mayores cifras de supervivencia a los 5 y 10 años. Además, desde una perspectiva de superespecialización dentro de nuestra profesión quirúrgica, que exige unidades de especial dedicación a esta cirugía, se consiguen estos resultados con cifras de mortalidad y morbilidad muy bajas⁴⁻¹⁷ (tabla 1). Por desgracia, un porcentaje muy pequeño de pacientes con MHC (10-30%)

TABLA 1. Resultados de la cirugía de resección de metástasis hepáticas de origen colorrectal en series publicadas con más de 200 casos

Autor y referencia bibliográfica	Año	N.º de pacientes	Mortalidad	Morbilidad	Supervivencia global
Rosen et al ⁴	1992	280	4%	–	25% a los 5 años; 47% a los 3 años
Gayowski et al ⁵	1994	204	0%	–	32% a los 5 años; 43% a los 3 años; 91% al primer año
Scheele et al ⁶	1995	350	5%	22%	31% a los 5 años; 41% a los 3 años
Nordlinger et al ⁷	1996	1.568	2,3%	–	28% a los 5 años
Jamison et al ⁸	1997	280	4%	–	27% a los 5 años; 84% al primer año
Bakalakov et al ⁹	1998	301	1,1%	17,2%	28,8% a los 5 años (enfermedad unilobar); 77,3% a los 2 años (enfermedad unilobar)
Cady et al ¹⁰	1998	244	3,6%	16%	20% a los 5 años
Fong et al ¹¹	1999	1.001	2,8%	31%	37% a los 5 años; 57% a los 3 años; 89% al primer año
Iwatsuki et al ¹²	1999	305	0%	8,2%	32,3% a los 5 años
Minagawa et al ¹³	2000	235	0%	–	38% a los 5 años; 51% a los 3 años
Figueras et al ¹⁴	2001	235	4%	37%	37% a los 5 años; 71% a los 3 años; 79% al primer año
Jaeck et al ¹⁵	2002	221	0%	35,5%	42% a los 5 años; 56% a los 3 años; 85% al primer año
Choti et al ¹⁶	2002	226	0,9%	18,6%	40% a los 5 años; 57% a los 3 años
Laurent et al ¹⁷	2003	311	3%	30%	36% a los 5 años; 53% a los 3 años

es candidato a la cirugía en el momento del diagnóstico¹⁸. Las razones son, en primer lugar, una imposibilidad técnica para llevar a cabo una cirugía solvente con garantías de éxito –proximidad de la MHC a estructuras biliares o vasculares que imposibilitan unos adecuados márgenes de resección, implantes múltiples en el hígado–, y en segundo lugar, una imposibilidad funcional debido a un volumen hepático residual estimado después de la cirugía incapaz de acometer las funciones vitales propias del hígado.

Sin embargo, la evidencia clínica de las series consultadas está supeditada a los resultados analizados de manera retrospectiva, algo que, como no podía ser de otra manera, ocurre en muchos otros capítulos dentro de la cirugía oncológica. Por tanto, el verdadero beneficio de la cirugía, el que se concluye a partir de estudios controlados diseñados de forma prospectiva y aleatorizada, es imposible de conocer, ya que la ética más elemental de una unidad de cirugía hepática, dedicada a la investigación clínica por su alto volumen de enfermos, no permitiría un estudio comparativo de pacientes con MHC reseccables y características epidemiológico-patológicas similares, donde cada uno fuera asignado de forma aleatoria a uno de estos 2 grupos distintos: a) grupo de tratamiento quirúrgico, y b) grupo de tratamiento no quirúrgico. Con todo ello, sin embargo, la evidencia de la cirugía, como mejor alternativa en el tratamiento, se presume a partir de los datos de supervivencia tan bajos publicados en otras series de pacientes no operados con MHC potencialmente reseccables³.

Factores pronósticos en la cirugía de las MHC (tabla 2)

La ausencia de evidencia clínica de grado I ha impulsado, dentro de la investigación clínica retrospectiva, un fuerte deseo por identificar, en el grupo reducido de pacientes con MHC reseccadas, aquellos factores asociados con un índice mayor de recurrencia y, por tanto, con un pronóstico más severo.

El listado de todos los factores se expone en la tabla 2. Entre ellos encontramos los siguientes:

1. Tamaño de la MHC (de la mayor si son varias).
2. Número de MHC.
3. Cifras preoperatorias de antígeno carcinoembrionario (CEA).
4. Bilateralidad de los tumores.
5. La estadificación TNM del tumor primario colorrectal.
6. Intervalo transcurrido desde el diagnóstico del carcinoma colorrectal hasta el hallazgo de las MHC.
7. La presencia de enfermedad extrahepática.
8. El año en el que el enfermo fue operado.
9. El empleo de quimioterapia adyuvante.
10. La localización rectal del tumor primario.
11. La morbilidad asociada con la cirugía hepática.
12. La edad del paciente.
13. Los márgenes de resección.

Antes de desarrollarlos es preciso puntualizar que hemos recogido las series que superan la cifra de 200 pacientes, salvo 2^{22,23} que hacen referencia a pacientes con

metástasis inicialmente inoperables que han sido rescatados tras quimioterapia neoadyuvante, y a enfermos con MHC recidivadas tras una primera resección.

Así, relacionados con la carga tumoral se enumeran los siguientes: tamaño de la metástasis: > 5 cm^{7,11}, > 8 cm¹² o > 10 cm²²; número de metástasis > 1¹¹, ≥ 3^{10,12,16,17,19,22} o > 4^{5,7,14,15,23}; cifras preoperatorias de CEA: > 5 ng/ml^{14,17}, > 50²³, >100¹⁶ o > 200^{10,11}, y bilateralidad de los tumores^{5,9,10,11,12,15}.

La importancia de la variable “número de metástasis” adquiere todavía mayor protagonismo en algunas series que, al considerarla como variable independiente sobre la que centrar su estudio de supervivencia a los 5 años de la intervención quirúrgica, encontraron significación estadística. Así, Hughes et al¹⁹ obtuvieron una supervivencia de 18% en los pacientes con 3 o más metástasis reseccadas frente a un 37% en los pacientes con una única metástasis; Gayowski et al⁵ encontraron una supervivencia de 19% en los pacientes con 4 o más metástasis reseccadas frente a un 45% en los pacientes con una única metástasis y, finalmente, Fong et al¹¹ hallaron una supervivencia de 24% en los pacientes con más de 4 metástasis reseccadas frente a un 47% en los pacientes con una única metástasis.

La estadificación TNM en el tumor primario colorrectal y el intervalo transcurrido desde el diagnóstico del carcinoma colorrectal hasta el hallazgo de las MHC, ambos factores relacionados con las características propias del tumor primario, son también variables analizadas.

Hughes et al¹⁹ acreditaron una supervivencia a los 5 años del 47% en pacientes con MHC reseccadas cuando el tumor colorrectal primario estaba en estadio II, y del 23% cuando estaba en estadio III. En los pacientes registrados por Fegiz et al²⁴, la supervivencia a los 5 años de la exéresis de las MHC fue del 32% en estadio II, y del 11% en estadio III. Gayowski et al⁵ y Fong et al¹¹ obtuvieron resultados similares: un 53 y un 43% para los tumores en estadio II, y un 28 y un 35% para los tumores en estadio III.

En relación con el tiempo transcurrido como factor de mal pronóstico, las series que lo incluyen entre una de sus variables de significación estadística oscilan entre un tiempo < 30 meses¹², < 24 meses^{5,7}, < 12 meses^{11,17} o incluso 0 meses, es decir, sincronía en el diagnóstico del tumor colorrectal primario y la MHC^{15,23}.

La presencia de enfermedad extrahepática reseccada en el mismo acto quirúrgico es una variable incluida en todas las series consultadas sobre la cual no hay consenso. Dos de las más citadas, la de Fong et al¹¹, del Hospital Memorial Sloan Kettering Cancer Center de Nueva York (es la serie hasta el momento que incluye mayor número de pacientes de una única institución, 1.001 pacientes), y la de Iwatsuki et al¹², del Thomas E. Starzl Transplantation Institute de la Universidad de Pittsburgh, la consideran como una contraindicación relativa a la cirugía sobre la MHC por asociar un porcentaje de supervivencia a los 5 años del 18 y del 0%, respectivamente. Sin embargo, en muchas otras series^{5,7,10,14,16}, tras el análisis multivariable de las variables consideradas a estudio como factores de recurrencia, la enfermedad extrahepática no consta entre ellas. En este sentido, es oportuno citar a Figueras et al¹⁴, quienes, a pesar de haber registrado en este subgrupo de pacientes supervivencias

TABLA 2. Factores predictivos tras el análisis multivariable de recurrencia de enfermedad y/o mala supervivencia en la cirugía

Autor y referencia bibliográfica	Año	N.º pacientes	Quimioterapia	Tumor primario	Bilateralidad	CEA/CEA 19-9 preoperatorio	Intervalo libre de enfermedad
Hughes et al ¹⁹	1988	543	—	—	Sí	—	—
Gayowski et al ⁵	1994	204	—	—	Sí	—	< 24 meses
Doci et al ²⁰	1995	208	—	—	—	—	—
Nordlinger et al ⁷	1996	1.568	—	Afección serosa	—	—	< 24 meses
Jaeck et al ²¹	1997	1.818	—	Afección serosa	—	—	—
Bakalagos et al ⁹	1998	301	—	—	Sí	—	—
Cady et al ¹⁰	1998	244	—	—	—	CEA > 200 ng/ml	—
Fong et al ¹¹	1999	1.001	—	—	Sí	CEA > 200 ng/ml	< 12 meses
Iwatsuki et al ¹²	1999	305	—	—	Sí	—	< 30 meses
Figueras et al ¹⁴	2001	235	Postoperatorio	—	—	CEA > 5 ng/ml	—
Jaeck et al ¹⁵	2002	221	—	—	Sí	—	Sincronía
Choti et al ¹⁶	2002	226	—	—	—	CEA > 100 ng/ml	—
Laurent et al ^{17,30}	2003 y 2004	311	—	Rectal	—	CEA > 5 ng/ml	< 12 meses
Adam et al ²²	2004	138	—	Rectal	—	CEA 19-9 > 100 ng/ml	—
Figueras et al ²³	2004	26	Postoperatorio	—	—	CEA > 50 ng/ml	Sincronía

a los 5 años del 0% debido a la ausencia de cualquier otro tratamiento efectivo que no sea el quirúrgico y a la ausencia de datos procedentes de trabajos prospectivos controlados, acometen la resección de las MHC junto con la de la enfermedad extrahepática.

Gran parte de las series consultadas, al presentar la enfermedad extrahepática como variable independiente de recurrencia, no se refieren a ella de forma singularizada. Es decir, en el cálculo de la supervivencia actuarial según el método de Kaplan-Meier no se registra si las distintas localizaciones extrahepáticas (metástasis pulmonares, infiltración del diafragma, nódulos peritoneales, recidiva local regional del tumor primario, infiltración ganglionar del hilio hepático, etc.) comportan diferentes supervivencias; por el contrario, los pacientes para el estudio univariable o multivariable, si procede, son agrupados en "enfermedad extrahepática: sí", "enfermedad extrahepática: no". Es lógico suponer que todo ello obedece a las obligaciones metodológicas que impone la estadística, aunque la ausencia de datos en este sentido motivó que Rodgers et al²⁵, en una revisión publicada en el año 2000, se interesaran por la importancia que las distintas series centradas en la cirugía de las MHC daban a la afección ganglionar del hilio hepático como variable independiente de recurrencia y, por tanto, de pronóstico. De 185 estudios publicados en inglés, extraídos a partir de una búsqueda electrónica en diferentes bases de datos médicas (Medline, Embase, Cancerlit) entre los años 1964-1999, sólo 5 recogían de forma independiente la supervivencia de los pacientes con ganglios hiliares positivos tras una linfadenectomía reglada del hilio hepático asociada con la cirugía hepática. En total 83 pacientes, de los cuales sólo 4 (4,81%) sobrevivían a los 5 años de la cirugía.

Jaeck et al¹⁵, en un estudio prospectivo no controlado publicado con posterioridad al año 1999, no encontraron mayores cifras de morbilidad o de estancia postoperatoria en el grupo de pacientes con linfadenectomía sistemática asociada con la exéresis hepática, aun cuando esta linfadenectomía incluía los grupos ganglionares del ligamento hepatoduodenal y de la porción retropancreática (grupo I) y los grupos ganglionares de la arteria hepá-

tica y del tronco celíaco (grupo II). En el análisis multivariable encontraron que el riesgo de recidiva de las MHC resecaadas era 15,1 veces mayor cuando los ganglios del hilio hepático estaban afectados. Además, observaron que la supervivencia a los 3 años del conjunto de pacientes con afección ganglionar era del 38% si los ganglios pertenecían al grupo I, y del 0% si los ganglios pertenecían al grupo II. Peor aún, ninguno de los pacientes con ganglios positivos del grupo II sobrevivió al año de la cirugía.

A la vista de estos resultados es imposible saber si la linfadenectomía sistemática conllevará una mayor supervivencia para nuestros pacientes. En efecto, la respuesta sólo la encontraremos en el contexto de un estudio prospectivo controlado que compare ambas estrategias quirúrgicas (con o sin linfadenectomía). Ahora bien, a la espera de más estudios que lo desmientan se puede aventurar que, salvo que haya afección ganglionar macroscópica del grupo II, cuya malignidad sea confirmada mediante un estudio anatomopatológico intraoperatorio, la presencia de adenopatías ganglionares en el ligamento hepatoduodenal no debería ser un motivo para desaconsejar la cirugía de resección de las MHC. Más aún, la linfadenectomía sistemática debería llevarse a cabo en todos los pacientes durante la hepatectomía por MHC para identificar a los pacientes de alto riesgo y determinar en ellos cuál puede ser la quimioterapia adyuvante más apropiada¹⁷.

La serie de Choti et al¹⁶, con un total de 226 pacientes con MHC a los que se realizaron resecciones hepáticas mayores con intenciones curativas, advierte otra variable determinante en la recurrencia no reconocida en ninguna otra serie: el año en el que el paciente fue operado. Efectivamente, el estudio advierte que los pacientes operados en la franja de años comprendida entre 1984 y 1992 presentaron un riesgo de recidiva 2,13 veces mayor frente a los operados entre los años 1993 y 1999. Nadie duda de la necesidad de equipos quirúrgicos adiestrados para emprender resecciones hepáticas mayores²⁶, aunque la diferencia encontrada por estos autores no puede imputarse a una variación en el equipo humano responsable

de las metástasis hepáticas de origen colorrectal

Edad	Tamaño de metástasis	TNM primario	Morbilidad postoperatoria	N.º de metástasis	Enfermedad extrahepática	Márgenes de resección	Metástasis ganglionar porta	Período operación
-	-	III	-	≥ 3	-	Positivo	-	-
> 60	-	III	-	> 4	Sí	Positivo	Metástasis en ganglio	-
-	-	III	-	-	-	Resección hepática menor	-	-
> 60	> 5 cm	III	-	> 4	-	< 1 cm	-	-
-	-	III	-	-	-	< 1 cm	-	-
-	-	-	-	-	-	Positivo	-	-
-	-	-	-	> 3	-	< 1 cm	-	-
-	> 5 cm	-	-	> 1	Sí	Positivo	-	-
-	> 8 cm	-	-	> 3	Sí	Positivo	-	-
-	-	-	-	> 4	-	Positivo	-	-
-	-	-	-	> 4	Sí	-	Metástasis en ganglio	-
-	-	-	-	> 3	-	Positivo	-	1984-1992
> 65	-	III	Sí	> 3	-	-	Metástasis en ganglio	-
-	> 10 cm	-	-	> 3	-	Cirugía no curativa	Metástasis en ganglio	-
-	-	-	-	> 4	Sí	Positivo	-	-

de todas las cirugías durante los 15 años de recogida de datos que, en esencia, fue el mismo. Al efectuar un estudio bivariable entre ambos grupos advirtieron diferencias en 2 aspectos: el empleo de la ecografía intraoperatoria (EIO) y la aplicación adyuvante de la quimioterapia fue mayor en el grupo de enfermos operados en la franja de 1993-1999 (EIO: 38% en el primer grupo, 79% en el segundo; quimioterapia adyuvante: datos no expuestos en el artículo).

La EIO ha permitido mejorar la selección de los pacientes, ya que permite identificar metástasis que no habían sido advertidas por las técnicas de imagen preoperatorias (MHC < 2 cm) o identificar márgenes de resección no adecuados; en esencia, modificar el manejo de los pacientes dentro del quirófano hasta en un 44% de los casos²⁷. Por ello, es presumible que en del primer grupo cronológico de la serie de Choti et al¹⁶, con cirugía aparentemente curativa sobre las MHC pero sin EIO, algunos enfermos fueran catalogados de forma errónea como R0. Por ser un estudio retrospectivo es imposible comprobar hasta qué punto la EIO afectó a la supervivencia de uno y otro grupo. Por otra parte, por ser ésta una técnica barata, inocua y que no comporta mucho tiempo de quirófano, aproximadamente 20 min, consideramos que diseñar un estudio prospectivo controlado para averiguar su verdadero papel en la supervivencia de estos pacientes no tendría ningún sentido.

La quimioterapia adyuvante como elemento determinante en la supervivencia del paciente con MHC reseca-das, valorada por Choti et al de manera indirecta por no tratarse de una variable independiente entre los factores pronósticos de recidiva sino elemento diferenciador entre los 2 grupos cronológicos anteriormente referidos, es sin embargo protagonista en la serie de Figueras et al²⁸. Estos autores la incluyen como una de las 4 variables identificadas de forma independiente como factor predictivo de recurrencia (tabla 2). En su serie publicada de 256 resecciones hepáticas por MHC en 235 pacientes, 99 recibieron quimioterapia sistémica adyuvante en un régimen basado en 5-FU y ácido folínico. La supervivencia actuarial a los 5 años de todos los pacientes fue del 36%, in-

crementada hasta un 53% en el subgrupo de pacientes receptores de quimioterapia. El riesgo relativo ajustado en este último grupo de pacientes fue 0,3; dicho en otros términos, de los pacientes fallecidos a los 5 años desde la cirugía, 3 habían recibido quimioterapia y 7 no la habían recibido. Los 2 grupos de pacientes fueron similares, excepto que los que habían recibido la quimioterapia adyuvante eran más jóvenes, una mayor proporción no había recibido quimioterapia preoperatoria y había más casos de metástasis sincrónicas al tumor primario. Ninguno de estos 3 elementos diferenciadores (edad, tiempo de aparición de las MHC desde el tumor primario y quimioterapia preoperatoria) fue un factor pronóstico en el análisis multivariable por lo que, finalmente, concluyeron cierta evidencia del factor protector de la quimioterapia adyuvante, que debería ser contrastada con estudios prospectivos aleatorizados.

Adam et al²⁹, del hospital Paul Brousse de París, aportan un nuevo factor independiente predictivo de peor supervivencia: la localización rectal del tumor primario. En este estudio, la serie inicial de pacientes fue diferente, ya que consistía en un grupo que en un principio fue considerado portador de MHC irresecables, que finalmente pudieron ser extirpadas tras una quimioterapia de rescate realizada con éxito (*downstaging quimiotherapy*) consistente en 5-FU y leucovorina asociada con oxaliplatino (70%), irinotecán (7%) o ambos (4%). El grupo de pacientes incluido en este estudio es, según nuestra opinión, el responsable de la aparición de esta nueva variable. En efecto, la disección oncológica mediante la extirpación de todo el mesorrecto es una técnica laboriosa que requiere meticulosidad y paciencia. No es aventurado considerar que, en muchos de estos pacientes, en el momento de la cirugía del tumor primario había ya MHC consideradas irresecables y que, por ello, la técnica quirúrgica se limitó a la exéresis del tumor sin atender a los principios de radicalidad que la cirugía oncológica demanda para obtener un adecuado control macroscópico de la enfermedad.

La serie de Laurent et al³⁰, en la que se incluye a 311 pacientes operados de MHC entre los años 1985 y 2000,

es única porque incluye entre sus factores la morbilidad asociada con la cirugía hepática. La fístula biliar (17% de los pacientes), el absceso subfrénico (17% de los pacientes) y el derrame pleural (15%) fueron las complicaciones más frecuentes y se asociaron con un riesgo relativo ajustado de 1,79, suficiente para comportar significación estadística. Comoquiera que las 3 complicaciones citadas tienen en común el desarrollo de una sepsis, la asociación de inmunodepresión facilitaría la proliferación de micrometástasis y, finalmente, conllevaría una peor supervivencia.

La edad del paciente en el momento de recibir la resección de las MHC, como factor independiente de mal pronóstico, sólo se recoge en 3 series^{5,7,17}. Una cuidadosa selección de los pacientes operados, incluso de pacientes mayores, y una técnica quirúrgica esmerada capaz de minimizar los riesgos quirúrgicos serán posiblemente las razones por las que la edad avanzada no comporte peores supervivencias.

La importancia de los márgenes de resección queda reflejada al contemplar que es el factor más veces incluido entre las series estudiadas, en todas menos en 2. Su importancia es mayor, quizá, si tenemos en cuenta que es el único factor sobre el cual el cirujano ejerce un control definitivo. Por ello, entendemos que el estudio anatómopatológico de los márgenes debe hacerse inmediatamente después de la exéresis quirúrgica. Así, si se comprobara la infiltración en cualquiera de los márgenes la resección siempre puede ampliarse.

La identificación de pacientes con MHC reseçadas con mayor riesgo de recidiva es una meta necesaria para medir la eficacia de los nuevos agentes –oxaliplatino, irinotecán– como quimioterapia adyuvante. Han surgido así diferentes escalas clínicas de puntuación con marcado significado pronóstico, en las que una mayor puntuación se asocia con una peor supervivencia (asignando a cada factor de mal pronóstico un punto). Así, Gayowski et al⁵ basan la suya en el tamaño de las metástasis > 2 cm, el número de lesiones > 1 y la presencia de lesiones en ambos lóbulos; Cady y Stone³¹ basan la suya en el número de metástasis > 3, los valores de CEA preoperatorio >200 ng/ml y los márgenes de resección < 1 cm; Nordlinger et al⁷ basan la suya en una edad > 60 años, ganglios presentes en el tumor primario, invasión de la serosa en el tumor primario, número de metástasis > 4, intervalo libre de enfermedad entre el tumor primario y la MHC < 2 años, tamaño de la metástasis más grande > 5 cm y márgenes de resección < 1 cm; Fong et al¹¹ basan la suya en ganglios presentes en el tumor primario, valores de CEA preoperatorio > 200 ng/ml, número de tumores > 1, tamaño del tumor mayor > 5 cm e intervalo libre de enfermedad entre el tumor primario y la MHC < 12 meses; y finalmente, Iwatsuki et al¹² basan la suya en márgenes positivos, enfermedad extrahepática, número de tumores > 2, tamaño de las metástasis más grande > 8 cm, intervalo libre de enfermedad entre el tumor primario y la MHC < 30 meses y presencia de tumor en los 2 lóbulos.

El análisis de las 5 escalas de puntuación pone de manifiesto la falta de unidad de criterios en la inclusión de variables y en las cifras absolutas dentro de las variables, lo que dificulta su objetivo final: seleccionar a los pacientes que pueden beneficiarse de una quimioterapia adyu-

vante. Se podría creer que estas diferencias no son muy amplias; sin embargo sí son suficientemente significativas, como lo demuestra el hecho de que un mismo paciente sometido al rigor matemático de diferentes escalas quedaría encasillado en distintos grupo de riesgo¹². Solamente aquella escala de las enumeradas cuyos valores sean contrastados con otros pacientes, procedentes de instituciones sanitarias distintas (como así ocurrió con la escala pronóstica para el cáncer gástrico de Maruyama et al), será la que adquiera mayor valor. Por desgracia, en el momento actual no hay constancia de que esto haya ocurrido.

Técnicas alternativas que mejoran el índice de reseabilidad

En los últimos 15 años se han desarrollado diferentes técnicas de ablación como alternativa a las limitaciones funcionales y técnicas de la cirugía convencional. Su verdadera aplicación, empleadas de manera aislada o junto con la cirugía, es el control local de la enfermedad cuando la cirugía no puede hacerlo, sobre todo en los pacientes cuyo único foco de enfermedad es el hígado.

Ablación con criocirugía (ACC). Esta técnica consiste en la congelación y descongelación de los tumores hepáticos por medio de una sonda introducida en el seno del tumor que emana nitrógeno líquido. Los ciclos de congelación/descongelación, teóricamente, acaban destruyendo la célula tumoral. Requiere casi siempre un abordaje laparotómico y solamente las lesiones periféricas son subsidiarias de este tratamiento, ya que las centrales, situadas junto a grandes vasos, son más difíciles de controlar por ser éstos fuentes de calor. Sin embargo, con todo ello se pueden destruir tumores hasta de 6 cm.

La indicación más generalizada de la ACC en pacientes portadores de MHC es la ablación paliativa de nódulos considerados irresecables por cirugía convencional. Algunas de las series publicadas han alcanzado cifras de supervivencia a los 2 años próximas al 60%^{32,33}, aunque la interpretación de los datos es compleja por tratarse de series con un escaso número de pacientes y con criterios de inclusión muy heterogéneos en cuanto a número de nódulos, tamaño de los nódulos, naturaleza de los nódulos (MHC o hepatocarcinoma) y administración de quimioterapia adyuvante.

Hasta el momento, hay un trabajo prospectivo aleatorizado publicado en el año 1997³⁴ en el que se comparan los resultados entre un grupo de pacientes con criocirugía y un grupo de pacientes con cirugía convencional, ambos de características demográfico-histopatológicas similares, durante un período de seguimiento de 10 años. Los resultados de supervivencia y de intervalo libre de enfermedad fueron superiores en el grupo de la criocirugía. Desde nuestro punto de vista, los resultados no deben ser tenidos en cuenta, ya que solamente un 20% de los enfermos del grupo de la criocirugía recibió una ablación propiamente dicha, es decir, mediante la introducción de una sonda en el seno del tumor. En el 80% restante se realizó una resección, de mayor o menor envergadura, con instrumental quirúrgico similar al conven-

cional, aunque mediante la incorporación de "criodispositivos" que seccionaban el parénquima hepático por medio de las bajas temperaturas que emanaban.

Gallinger³⁵ está dirigiendo otro estudio prospectivo no aleatorizado de casos-control cuyo seguimiento final no ha terminado todavía, aunque sí la inclusión de pacientes, con objeto de comparar los resultados de la ACC con los de la cirugía convencional. Los grupos fueron similares en cuanto a las características demográfico-histopatológicas, salvo en el número de las MHC, que fue superior en el de la ACC (3 ± 1 frente a 2 ± 1). Hasta el momento, los resultados en la supervivencia están siendo claramente favorables al grupo de la cirugía convencional (a los 3 años, un 80% de supervivencia en el grupo resección frente a un 40% en el grupo ACC). Debido a las características del estudio, en el que el criterio de elección en uno u otro grupo no se debió al azar sino al resultado de una selección cuidadosa de los casos, no se puede inferir con certeza que para el tratamiento de las MHC la ACC sea peor que la cirugía convencional. Sin embargo, muestra una vez más las dificultades metodológicas, por razones de ética, con las que la comunidad científica se topa para diseñar un estudio prospectivo aleatorizado, sobre todo cuando la evidencia apunta hacia la cirugía como el tratamiento más oportuno si es factible obtener márgenes de seguridad.

Como complemento de la cirugía, ha sido empleada para destruir restos tumorales cuando los márgenes de resección no estaban claros. En un estudio reciente de Australia³⁶, la ACC fue empleada con este fin en 48 pacientes con márgenes de resección positivos en la biopsia intraoperatoria. La recurrencia del tumor en los bordes de resección se presentó en 7 pacientes (14%). Por el contrario, la recurrencia en los bordes de resección de pacientes cuyo margen fue positivo en el estudio patológico definitivo, y no en el intraoperatorio, fue mayor, de un 48%.

La ACC ha sido empleada también para el control local de la enfermedad cuando el número total de metástasis –normalmente > 4 – no permita acometer una cirugía de resección. Sin embargo, el papel de la ACC en la supervivencia final de estos pacientes es difícil de suponer. Valgan como ejemplo 2 trabajos^{36,37} en cuyas conclusiones advirtieron que los pacientes con ACC y cirugía simultáneas para el control de las MHC múltiples tenían una supervivencia similar a la de los que habían recibido tratamiento quirúrgico único con márgenes adecuados. A pesar de este inicial optimismo con la ACC complementaria de la cirugía, imputarla únicamente el éxito de sus resultados podría resultar aventurado por 2 motivos³⁷: a) una mayoría de los pacientes incluidos en el estudio recibió también quimioterapia adyuvante (no se especifican los medicamentos ni la duración de los ciclos), y b) más de las dos terceras partes de los pacientes presentaron recurrencia de su enfermedad a los 26 meses de seguimiento medio, por lo que hubo una falta de armonía entre las curvas de supervivencia y las de intervalo libre de enfermedad.

Ablación de los tumores hepáticos por radiofrecuencia (ARF). Esta técnica ofrece, frente a la anterior, la posibilidad de ubicar la sonda sin abordaje quirúrgico, emplatándola en el seno del tumor mediante técnicas radiológicas. La emisión de radiofrecuencia desde la sonda

genera temperaturas altísimas en el núcleo tumoral obteniendo una necrosis coagulativa de éste. Su enorme potencial inicial es, por un lado, la posibilidad de aplicación por control radiológico, lo que evita la laparotomía, y por el otro, su menor complejidad de aplicación y sus menores costes que la crioterapia. Sin embargo, las lesiones no deben ser > 2 cm³⁸. La introducción en el mercado de diversos dispositivos de aplicación, cada vez mejor diseñados, es posible que permita realizar ablaciones de lesiones mayores, pero por el momento hay que esperar el resultado de los grupos de trabajo que los están manipulando.

La aplicación de radiofrecuencia sin laparotomía permite su empleo complementario previo a la cirugía con el objeto de disminuir el tamaño de las metástasis y posibilitar la intervención en pacientes inicialmente considerados irresecables³⁹. Sin embargo, con esta utilidad los datos son todavía muy escasos y es imposible extraer ninguna conclusión firme.

Su empleo asociada con la cirugía de forma similar a lo comentado con anterioridad en relación con la ACC, control local de MHC múltiples que no pueden ser todas resecadas por cirugía, es poco alentador. Abdalla et al⁴⁰, en 158 pacientes en los que la cirugía no pudo controlar toda la enfermedad hepática en el momento de la laparotomía, recurrieron a la ARF como medida única en 57 pacientes, o como medida complementaria a la cirugía en 101. La recurrencia hepática de la enfermedad en ambos grupos con ARF fue superior, y fue 4 veces mayor en el grupo de la ARF aislada frente al de la cirugía aislada (el 44 frente al 11%). La supervivencia, como cabía esperar, también fue menor cuando se empleó la ARF (supervivencia a los 4 años después de la cirugía del 65%, después de la ARF más cirugía del 36%, después de la ARF del 22%). Ahora bien, como terapia única, en estudios prospectivos no controlados^{41,42} en los que se ha incluido a pacientes no candidatos a la cirugía exéretica se han obtenido mejores supervivencias frente a la quimioterapia convencional paliativa, de hasta de un 30% a los 5 años.

Embolización por vía percutánea de la vena porta. El porcentaje de parénquima hepático necesario para sobrevivir tras una resección por MHC debe rondar cifras próximas al 25%, alcanzando el 40% si el paciente va a recibir altas dosis de quimioterapia o si tiene alguna enfermedad hepática de base^{43,44}. Mediante tomografía computarizada espiral es posible estimar la extensión de la resección hepática de manera preoperatoria y seleccionar a los pacientes que presentan mayor riesgo de insuficiencia hepática postoperatoria⁴⁵. La embolización por vía percutánea de la vena porta que nutre al hígado, izquierdo o derecho, portador de las MHC, es capaz de inducir una hipertrofia compensadora en el lóbulo contralateral. De esta forma es posible rescatar a un 60% de estos pacientes, antaño considerados irresecables por motivos funcionales, y operarlos 3-9 semanas más tarde con cifras de morbilidad, mortalidad y supervivencia actuarial a los 5 años similares a las de las series de la tabla 1⁴⁶.

En el supuesto de que también haya MHC en el lóbulo contralateral al embolizado, la hipertrofia compensadora puede inducir su crecimiento e imposibilitar cualquier ac-

ción quirúrgica. Azoulay et al⁴⁶ se encontraron con esta limitación en el 28,5% de sus pacientes. Más recientemente, Fusai y Davidson⁴⁷ subrayan la utilidad de la quimioterapia postembolización en este grupo especial de pacientes. Efectivamente, cuando se les administraba quimioterapia tras la embolización obtuvieron un descenso medio de 20 ml en las MHC contralaterales, sin perjuicio de la hipertrofia compensadora del parénquima que las albergaba; por el contrario, sin la administración de la quimioterapia, el volumen medio de las MHC se incrementó en 84 ml.

Resección de las MHC. Si la resección quirúrgica de las MHC es la única alternativa de cura, la resección de las MHC en aquellos pacientes ya operados cuya enfermedad recidiva en el propio hígado también lo será. Los criterios de inclusión operatoria deberían ser los mismos que si se tratara de la operación practicada en un primer tiempo. El remanente hepático de estos pacientes es friable por la quimioterapia posterior a la primera cirugía y por la propia regeneración hepática. Sin embargo, con una técnica adecuada, la morbimortalidad peroperatoria y la supervivencia a los 5 años son similares a las de la cirugía realizada en un primer tiempo. Como cabía esperar, en 2 estudios retrospectivos en los que se incluyó a pacientes con resección hepática por recurrencia de las MHC^{48,49}, los factores pronósticos de una nueva recurrencia fueron similares a los que motivaron la primera, ampliamente expuestos con anterioridad.

Otra modalidad de resección hepática es la que interesa a un paciente con MHC en el que, por su condición de bilateralidad extensa, cualquier operación en un tiempo estaría contraindicada por la imposibilidad de obtener un remanente hepático de suficiente volumen. En este supuesto es preciso reseccionar el hígado del lado que asiente las MHC de menor tamaño, para que la resección sea menor y, en consecuencia, la regeneración del remanente hepático y el crecimiento de las MHC que alberga también sea inferior. La bilateralidad debe ser tan extensa que la embolización de la vena porta, anteriormente citada también en casos de bilateralidad, sea inútil. Hasta el momento hay 1 solo estudio en el que se incluye a pacientes con estas premisas. Adam et al⁵⁰, de un total de 398 pacientes con enfermedad irreseccionable por bilateralidad, pudieron llevar a cabo una resección en dos tiempos en 13 pacientes. La supervivencia media de estos pacientes fue de 31 meses, pero con una alta mortalidad postoperatoria, del 15%. Otros estudios han recogido mortalidades similares entre la primera y segunda hepatectomía, cuando ésta fue debida a recurrencia, por lo que la alta mortalidad de Adam et al⁵⁰ no debe ser imputada a cuestiones técnicas de la cirugía, sino a la terapia multidisciplinaria tan agresiva (quimioterapia, embolización de la vena porta y crioterapia) que este grupo reducido de pacientes recibió entre la primera y segunda cirugía.

Estudios prospectivos aleatorizados en la cirugía de las MHC

Los estudios de estas características se centran en la quimioterapia adyuvante a la cirugía curativa con márgenes

de seguridad, con el fin de validarla o rechazarla. Las preguntas que se plantean en esencia son: cuál es la vía de administración idónea: intrarterial o sistémica, y cuáles son los medicamentos adecuados.

La arteria hepática es el aporte vascular fundamental de las MHC y, por ello, cualquier terapia dirigida a la metástasis por esta vía tendría máximo efecto sobre ella y mínimas consecuencias sistémicas. Sin embargo, en 3 estudios prospectivos aleatorizados de reciente publicación no se ha podido demostrar un claro beneficio sobre la supervivencia de la quimioterapia adyuvante intrarterial hepática (IAH), presentando, además, complicaciones de cierta entidad: toxicidad biliar y problemas técnicos relacionados con la colocación y el funcionamiento de las bombas de infusión.

El primero, multicéntrico y realizado en Alemania en 226 pacientes⁵¹, no demostró mayor supervivencia en el grupo de pacientes operados que recibió quimioterapia con 5-FU y leucovorina por vía intraarterial, sin otra quimioterapia sistémica, frente al grupo de pacientes operado sin tratamiento adyuvante. El segundo⁵², llevado a cabo en el Memorial Sloan-Kettering Center en 156 pacientes, objetivó una mejor respuesta (menor recidiva de la enfermedad hepática y mayor supervivencia) en el grupo que recibió quimioterapia sistémica con 5-FU y ácido folínico asociada con floxuridina (FUDR) administrada IAH, frente al grupo que recibió de forma sistémica 5-FU y ácido polínico, aunque sólo a los 2 años de la operación. En el tercero⁵³, conducido por el Eastern Cooperative Oncology Group, se incluyó a 109 pacientes con un máximo de 3 metástasis operadas con márgenes de seguridad que fueron aleatorizados a no recibir tratamiento adyuvante o a recibir una quimioterapia sistémica e IAH similar a la del anterior estudio. Los resultados a los 3 años demostraron en el grupo de tratamiento un menor índice de recurrencia, aunque sin repercusión en la supervivencia global.

El papel de la quimioterapia sistémica adyuvante con 5-FU y leucovorina ha sido publicado en 2 estudios^{54,55}. Aunque hubo cierto incremento en la supervivencia del grupo que recibió la quimioterapia, éste no resultó significativo.

No obstante, a pesar de esta falta de respuesta a la adyuvancia intraarterial y sistémica, es preciso mantener la prudencia al respecto, sobre todo en un contexto como el actual, en el que nuevos fármacos (oxaliplatino e irinotecán) han demostrado mejores respuestas en la quimioterapia paliativa. Es preciso que oncólogos y cirujanos aunemos esfuerzos en el diseño de estudios que contemplen estos 2 fármacos en un régimen de adyuvancia.

Algoritmo de actuación en el Departamento de Cirugía de la Universidad de California San Francisco (UCSF)

La ilusión por encontrar a los pacientes que responden mejor a la cirugía de las MHC es una constante de este departamento. Actualmente, Warren et al⁵⁶ investigan el papel que desempeña la expresión del factor de crecimiento intravascular (FCI) en la progresión de las MHC. En un modelo experimental de ratones manipulados

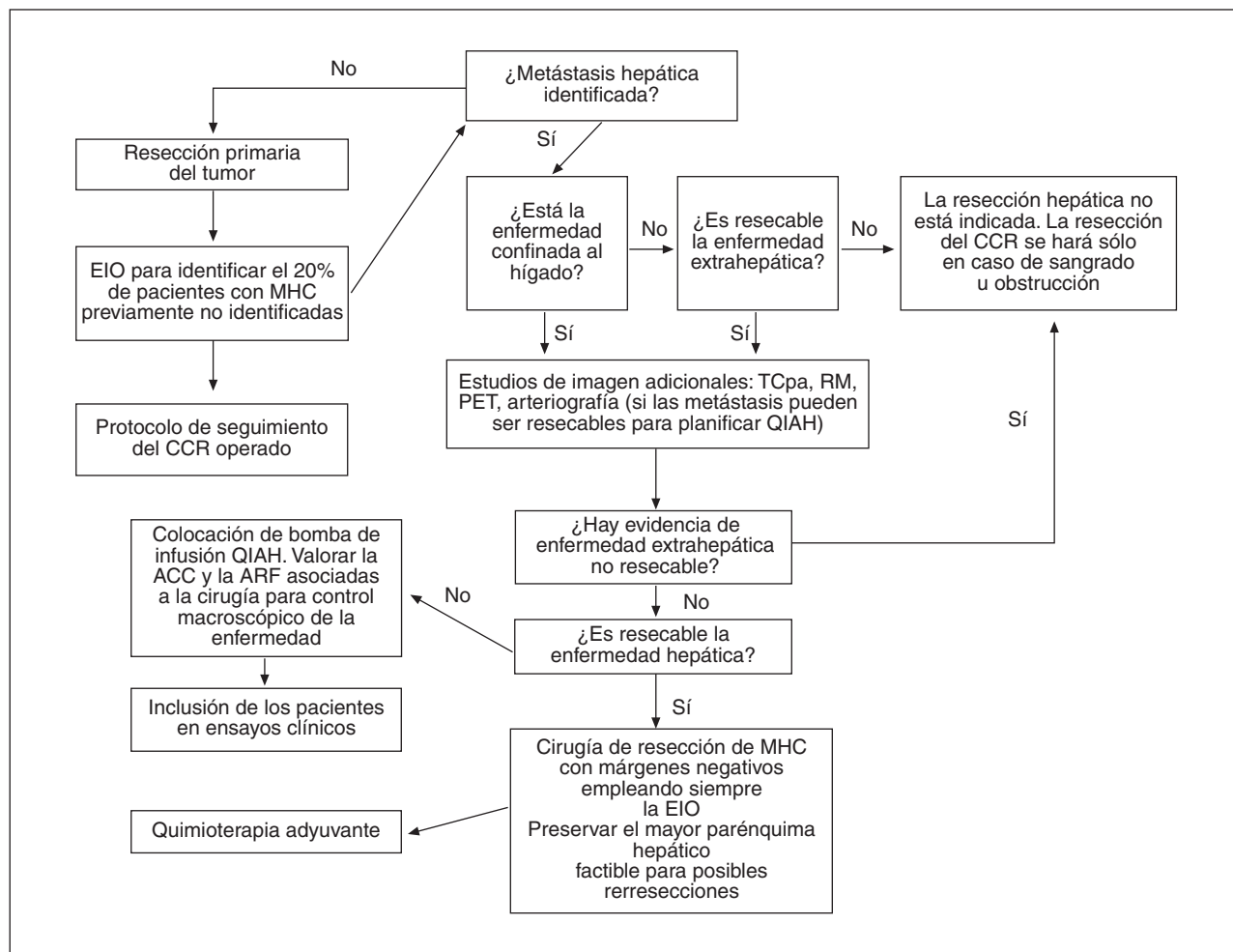


Fig. 1. Algoritmo de actuación en el Departamento de Cirugía de la Universidad de California San Francisco. MHC: metástasis hepáticas de origen colorrectal; CCR: carcinoma colorrectal; TCpa: tomografía computarizada tras portografía arterial; RM: resonancia magnética; PET: tomografía por emisión de positrones; EIO: ecografía intraoperatoria; QIAH: quimioterapia intraarterial hepática; ACC: ablación con criocirugía; ARF: ablación con radiofrecuencia.

genéticamente con MHC consiguieron demostrar una reducción significativa en el volumen tumoral de sus metástasis cuando fueron tratados con inyecciones intraperitoneales de anticuerpos dirigidos frente al FCI. La investigación de este factor y de otros (p53, inestabilidad de microsátélites, etc.) en el cáncer de colon que desarrolla MHC permitirá algún día categorizar mejor a los enfermos frente a la cirugía y la quimioterapia. Por el momento, la falta de estudios prospectivos aleatorizados y de una escala clínica de significación pronóstica que se acepte de forma universal no ayuda a resolver el enigma.

Por esto y porque no hay otras alternativas a la cirugía, el Departamento de Cirugía de la UCSF, basado en la mejor evidencia clínica disponible, propone la cirugía siempre que ésta sea realizable, incluso cuando se trate de recurrencias de la enfermedad en el propio hígado. La falta de una evidencia clara en el beneficio de la quimioterapia adyuvante, administrada de forma sistémica o IAH, nos invita a considerarla tan sólo si se participa en ensayos clínicos.

En la figura 1 ilustramos el algoritmo de actuación ante un enfermo con MHC que se propone desde el Departamento de Cirugía de la UCSF. Al observarlo con detalle se podrá comprobar que, en la actualidad, el Departamento está inmerso en ensayos clínicos con el oxaliplatino administrado de forma sistémica como quimioterapia adyuvante, y el FUDR administrado IAH en los pacientes en los que la cirugía no ha erradicado toda la enfermedad. Asimismo, se estudia el papel de la ARF en este último grupo de pacientes.

Agradecimientos

La presente revisión se realizó durante una estancia de tres meses en el Departamento de Cirugía de la Universidad de California San Francisco (UCSF), financiada con una ayuda económica del Programa Estancias de Profesores de Universidad e Investigadores del CSIC y de OPIS en Centros de Enseñanza Superior y de Investi-

gación Extranjeros (Resolución de 12 de agosto de 2004 de la Secretaría de Estado de Universidades e Investigación), y una beca de la AEC para la ampliación de estudios de especialistas del año 2004.

Bibliografía

1. Fidler IJ, Gersten DM, Hart IR. The biology of cancer invasion and metastasis. *Adv Cancer Res.* 1978;28:149-250.
2. Nordlinger B, Peschard F, Malafosse R. Resection of liver metastases from colorectal cancer—how can we improve results? *Colorectal Dis.* 2003;5:515-7.
3. Wilson SM, Adson MA. Surgical treatment of hepatic metastases from colorectal cancers. *Arch Surg.* 1976;111:330-4.
4. Rosen CB, Nagorney DM, Taswell HF, Helgeson SL, Ilstrup DM, Van Heerden JA, et al. Perioperative blood transfusion and determinants of survival after liver resection for metastatic colorectal carcinoma. *Ann Surg.* 1992;216:493-504.
5. Gayowski TJ, Iwatsuki S, Madariaga JR, Selby R, Todo S, Irish W, et al. Experience in hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of clinical and pathologic risk factors. *Surgery.* 1994;116:703-10.
6. Scheele J, Stang R, Altendorf-Hofmann A, Paul M. Resection of colorectal liver metastases. *World J Surg.* 1995;19:59-71.
7. 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.
8. Jamison RL, Donohue JH, Nagorney DM, Rosen CB, Harmsen WS, Ilstrup DM. Hepatic resection for metastatic colorectal cancer results in cure for some patients. *Arch Surg.* 1997;132:505-10.
9. Bakalakos EA, Kim JA, Young DC, Martin EW Jr. Determinants of survival following hepatic resection for metastatic colorectal cancer. *World J Surg.* 1998;22:399-404.
10. Cady B, Jenkins RL, Steele GD Jr, Lewis WD, Stone MD, McDermott WV, et al. Surgical margin in hepatic resection for colorectal metastasis: a critical and improvable determinant of outcome. *Ann Surg.* 1998;227:566-71.
11. 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.
12. Iwatsuki S, Dvorchik I, Madariaga JR, Marsh JW, Dodson F, Bonham AC, et al. Hepatic resection for metastatic colorectal adenocarcinoma: a proposal of a prognostic scoring system. *J Am Coll Surg.* 1999;189:291-9.
13. Minagawa M, Makuuchi M, Torzilli G, Takayama T, Kawasaki S, Kosuge T, et al. Extension of the frontiers of surgical indications in the treatment of liver metastases from colorectal cancer: long-term results. *Ann Surg.* 2000;231:487-99.
14. Figueras J, Torras J, Valls C, Ramos E, Lama C, Busquets J, et al. Resección de metástasis hepáticas de carcinoma colorrectal. Índice de reseccabilidad y supervivencia a largo plazo. *Cir Esp.* 2001;70:27-33.
15. Jaeck D, Nakano H, Bachellier P, Inoue K, Weber JC, Oussoultzoglou E, et al. Significance of hepatic pedicle lymph node involvement in patients with colorectal liver metastases: a prospective study. *Ann Surg Oncol.* 2002;9:430-8.
16. 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.
17. Laurent C, Sa Cunha A, Rullier E, Smith D, Rullier A, Saric J. Impact of microscopic hepatic lymph node involvement on survival after resection of colorectal liver metastases. *J Am Coll Surg.* 2004;198:884-91.
18. Martin LW, Warren RS. Current management of colorectal liver metastases. *Surg Oncol Clin N Am.* 2000;9:853-76.
19. Hughes KS, Rosenstein RB, Songhorabodi S, Adson MA, Ilstrup DM, Fortner JG, et al. Resection of the liver for colorectal carcinoma metastases. A multi-institutional study of long-term survivors. *Dis Colon Rectum.* 1988;31:1-4.
20. Doci R, Gennari L, Bignami P, Montalto F, Morabito A, Bozzetti F, et al. Morbidity and mortality after hepatic resection of metastases from colorectal cancer. *Br J Surg.* 1995;82:377-81.
21. Jaeck D, Bachellier P, Guiguet M, Boudjema K, Vaillant JC, Balladur P, et al. Long-term survival following resection of colorectal hepatic metastases. *Association Francaise de Chirurgie. Br J Surg.* 1997;84:977-80.
22. Adam R, Delvart V, Pascal G, Valeanu A, Castaing D, Azoulay D, et al. Rescue surgery for unresectable colorectal liver metastases downstaged by chemotherapy: a model to predict long-term survival. *Ann Surg.* 2004;240:644-57.
23. Figueras J, Torras J, Martí-Rague J, Valls C, Ramos E, Navarro M, et al. Resección quirúrgica de las metástasis hepáticas de carcinoma colorrectal. Tratamiento de las recidivas. *Cir Esp.* 2004;76:292-9.
24. Fegiz G, Ramacciato G, Gennari L, Doci R, Pezzuoli G, Leggeri A, et al. Hepatic resections for colorectal metastases: the Italian multi-center experience. *J Surg Oncol Suppl.* 1991;2:144-54.
25. Rodgers MS, McCall L. Surgery for colorectal liver metastases with hepatic lymph node involvement: a systematic review. *Br J Surg.* 2000;87:1142-55.
26. 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.
27. Ferrone A, Sardi A, Conaway GL. Intraoperative ultrasound is essential in the management of metastatic colorectal liver lesions. *Am Surg.* 2000;66:611-5.
28. Figueras J, Valls C, Rafecas A, Fabregat J, Ramos E, Jaurrieta E. Resection rate and effect of postoperative chemotherapy on survival after surgery for colorectal liver metastases. *Br J Surg.* 2001;88:980-5.
29. Adam R, Avisar E, Ariche A, Giachetti S, Azoulay D, Castaing D, et al. Five year survival following hepatic resection after neoadjuvant therapy for nonresectable colorectal liver metastases. *Ann Surg Oncol.* 2001;8:347-53.
30. Laurent C, Sa Cunha A, Couderc P, Rullier E, Saric J. Influence of postoperative morbidity on long term survival following liver resection for colorectal metastases. *Br J Surg.* 2003;90:1131-6.
31. Cady B, Stone MD. The role of surgical resection of liver metastases in colorectal carcinoma. *Semin Oncol.* 1991;18:399-406.
32. Adam R, Akpinar E, Johann M, Kunstlinger F, Majno P, Bismuth H. Place of cryosurgery in the treatment of malignant liver tumors. *Ann Surg.* 1997;225:39-48.
33. Hewitt PM, Dwerryhouse SJ, Zhao J, Morris DL. Multiple bilobar liver metastases: cryotherapy for residual lesions after liver resection. *J Surg Oncol.* 1998;67:112-6.
34. Korpan NN. Hepatic cryosurgery for liver metastases. Long-term follow-up. *Ann Surg.* 1997;225:193-201.
35. Gallinger T. Surgical management of colorectal metastases. En: Norton JA, Rollinger RR, Ghang AE, Lowry SF, Muchill SJ, Pass HI, et al, editors. *Surgery: basic science and clinical evidence.* New York: Springer; 2000. p. 600-7.
36. Gruenberger T, Jourdan JL, Zhao J, King J, Morris DL. Reduction in recurrence risk for involved or inadequate margins with edge cryotherapy after liver resection for colorectal metastases. *Arch Surg.* 2001;136:1154-7.
37. Wallace JR, Christians KK, Pitt HA, Quebbeman EJ. Cryotherapy extends the indications for treatment of colorectal liver metastases. *Surgery.* 1999;126:766-72.
38. Gillams AR, Lees WR. Survival after percutaneous, image-guided, thermal ablation of hepatic metastases from colorectal cancer. *Dis Colon Rectum.* 2000;43:656-61.
39. Shankar A, Leonard P, Renaut AJ, Lederman J, Lees WR, Gillams AR, et al. Neo-adjuvant therapy improves resectability rates for colorectal liver metastases. *Ann R Coll Surg Engl.* 2001;83:85-8.
40. 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;239:818-25.
41. Gillams AR, Lees WR. Radio-frequency ablation of colorectal liver metastases in 167 patients. *Eur Radiol.* 2004;14:2261-7.
42. Oshowo A, Gillams A, Harrison E, Lees WR, Taylor I. Comparison of resection and radiofrequency ablation for treatment of solitary colorectal liver metastases. *Br J Surg.* 2003;90:1240-3.
43. De Baere T, Roche A, Elias D, Lasser P, Lagrange C, Bousson V. Preoperative portal vein embolization for extension of hepatectomy indications. *Hepatology.* 1996;24:1386-91.

44. Vauthey JN, Chaoui A, Do KA, Bilimoria MM, Fenstermacher MJ, Charnsangavej C, et al. Standardized measurement of the future liver remnant prior to extended liver resection: methodology and clinical associations. *Surgery*. 2000;127:512-9.
45. Morales MD, Robles R, Marín C, Capel A, Vázquez V, Reus M, et al. Cálculo del volumen hepático mediante TAC espiral: utilidad en la planificación de la resección hepática mayor en pacientes no cirróticos. *Cir Esp*. 2004;76:152-8.
46. 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.
47. Fusai G, Davidson BR. Strategies to increase the resectability of liver metastases from colorectal cancer. *Dig Surg*. 2003;20:481-96.
48. Adam R, Bismuth H, Castaing D, Waechter F, Navarro F, Abascal A, et al. Repeat hepatectomy for colorectal liver metastases. *Ann Surg*. 1997;225:51-60.
49. Kin T, Nakajima Y, Kanehiro H, Hisanaga M, Ohyama T, Nishio K, et al. Repeat hepatectomy for recurrent colorectal metastases. *World J Surg*. 1998;22:1087-91.
50. 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.
51. Lorenz M, Muller HH, Schramm H, Gassel HJ, Rau HG, Ridwelski K, et al. Randomized trial of surgery versus surgery followed by adjuvant hepatic arterial infusion with 5-fluorouracil and folinic acid for liver metastases of colorectal cancer. German Cooperative on Liver Metastases (Arbeitsgruppe Lebermetastasen). *Ann Surg*. 1998;228:756-62.
52. Kemeny N, Huang Y, Cohen AM, Shi W, Conti JA, Brennan MF, et al. Hepatic arterial infusion of chemotherapy after resection of hepatic metastases from colorectal cancer. *N Engl J Med*. 1999;341:2039-48.
53. 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 chemotherapy: an intergroup study. *J Clin Oncol*. 2002;20:1499-505.
54. Portier G, Rougier PH, Milan C, Bouché O, Gillet M, Bosset JF, et al. Adjuvant systemic chemotherapy (CT) using 5-fluorouracil (FU) and folinic acid (FA) after resection of liver metastases (LM) from colorectal (CRC) origin. Results of an intergroup phase III study (trial FFCD - ACHBTH - AURC 9002). *Proc ASCO* 2002;21:133a.
55. Langer B, Bleiberg H, Labianca R, Shepherd L, Nitti D, Marsoni S, et al. Fluorouracil (FU) plus l-leucovorin (l-LV) versus observation after potentially curative resection of liver or lung metastases from colorectal cancer (CRC): results of the ENG (EORTC/NCIC CTG/GIVIO) randomized trial. *Proc ASCO*. 2002;21:149a.
56. Warren RS, Yuan H, Matli MR, Gillett NA, Ferrara N. Regulation by vascular endothelial growth factor of human colon cancer tumorigenesis in a mouse model of experimental liver metastasis. *J Clin Invest*. 1995;95:1789-97.