Alternativas terapéuticas actuales de las metástasis hepáticas

Jorge Martínez C¹, Nicolás Jarufe C¹,
Robinson González D² y Manuel Álvarez Z³

Current therapeutic options for liver metastasis

The liver is a common site of hematogenous metastasis, especially from gastrointestinal malignancies. Liver metastasis are generally classified as stage IV disease. Previously, treatment in such patients was met with great skepticism. However, advances in surgical and medical therapies during the last two decades have provided effective therapeutic options for selected patients. Since major hepatic resections are now performed with acceptable morbidity and a mortality rate <3%, colorectal cancer metastasis to the liver are associated with 5-year survival rates of 30% or more. Meanwhile, a variety of new therapies have been developed, including hepatic artery infusion of chemotherapy; alcoholic, cryo and radiofrequency ablation and novel strategies of systemic chemotherapy with the development of molecular targeted new products. These new therapeutic armamentarium have been used mostly in liver metastasis from colorectal cancer patients. However, liver metastasis of neuroendocrine tumors and selected cases of non colorectal cancer liver metastasis are benefited from the same strategies. This report summarizes the different therapeutic tools, their advantages and results mainly on colorectal cancer liver metastasis. These results are expected to improve even further with multimodality approaches (Rev Méd Chile 2008; 136: 376-84).

(Key words: Hepatectomy; Liver neoplasms; Neoplasm metastasis)

Recibido el 19 de diciembre, 2006. Aceptado el 7 de junio, 2007.

Departamentos de ¹Cirugía Digestiva, ²Gastroenterología y ³Hemato-Oncología.
Facultad de Medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

Las metástasis hepáticas (MH) son la primera causa de tumores malignos en el hígado y representan entre 10% y 23,7% de los tumores que se encuentran en el hígado cirrótico en autopsias^{1,2}. Constituyen la segunda localización secundaria más frecuente de las enfermedades neoplásicas malignas, sólo precedida de la locali-

zación linfonodal³. Representan una fase avanzada y sistémica de la enfermedad neoplásica (etapa IV) y sólo en algunos casos el tratamiento de ellas logra un beneficio en términos de sobrevida^{4,5}. En general, cuando éstas son diagnosticadas, el tumor primario ya es conocido, sin embargo los cánceres pulmonar, pancreático, gástrico, colorrectal y neuroendocrinos pueden presentarse como una enfermedad metastásica en el hígado de un primario desconocido^{3,4}.

Las MH se han clasificado según diversas variables; entre ellas, la división de acuerdo al origen del tumor primario en MH colorrectal y MH no-colorrectal (cáncer pancreático, gástrico, esofá-

Correspondencia a: Dr. Jorge Martínez Castillo. Departamento de Cirugía Digestiva. Facultad de Medicina. P. Universidad Católica de Chile. Marcoleta 367 Casilla Postal 114-D, Santiago. Fono: 56-2-354.3870. E-mail: jmartin@med.puc.cl

gico, pulmonar, mamario, linfoma, melanoma, etc.) es la que utilizaremos en esta comunicación por su significación pronóstica. Las MH del cáncer colorrectal (CCR) se presentan frecuentemente como una enfermedad localizada, con nódulos únicos o múltiples, susceptibles de ser tratados con expectativas de mejoría en la sobrevida⁴⁻⁶. En cambio, las MH no-colorrectales, sólo en ocasiones se presentan como una enfermedad localizada en el hígado y, en general, la intervención terapéutica resectiva no modifica la evolución natural de la enfermedad⁴. En los últimos años, gracias a los avances de las terapias médicas oncológicas, se han comunicado algunas series con MH de diversos primarios reseccadas con resultados más promisorios^{7,8}. En un estudio reciente, multicéntrico, sobre 1.452 pacientes sometidos a tratamiento quirúrgico resectivo por MH de origen no-colorrectal y no-neuroendocrino, se ha propuesto un modelo pronóstico para seleccionar a aquellos pacientes que puedan beneficiarse de una conducta resectiva en este heterogéneo grupo de pacientes⁸. Otra excepción, son las MH de los tumores neuroendocrinos, que, aunque con frecuencia su presentación puede ser masiva en el hígado, aún disponen de opciones terapéuticas diversas⁹.

Las alternativas terapéuticas para el tratamiento de las MH están respaldadas por una mayor evidencia en las MH del CCR^{4,5,10-16}. Su utilización en MH de otro origen ha sido por extensión de los conceptos desarrollados para el tratamiento de las MH del CCR y sus resultados son evaluados en centros especializados, en el marco de estrategias multimodales, que incluyen el desarrollo de nuevas opciones en la oncología médica^{7,8}.

METÁSTASIS HEPÁTICAS DEL CÁNCER COLORRECTAL

Evolución natural. Los cánceres de colon y recto son los cánceres primarios que con mayor frecuencia originan metástasis vía la circulación mesentérica-portal en el hígado. Este órgano es el primer sitio de recidiva tumoral en más de 30% de los pacientes operados por un CCR^{3,5}. En un tercio de los casos, estas MH son el único lugar de crecimiento neoplásico secundario y en los restantes dos tercios, se asocian a enfermedad diseminada en otras localizaciones. El riesgo de un

paciente con CCR de presentar MH, se correlaciona con el estadio del tumor primario: En etapa I, es aproximadamente 5%, para el estadio II 15% y 40% para aquellos en etapa III⁵. Entre 15% y 25% de las MH del CCR se presentan en el momento del diagnóstico del tumor primario: metástasis sincrónicas y entre 25% y 40% de los pacientes operados por CCR las presentarán posteriormente durante su seguimiento: metástasis metacrónicas^{3,5}. Las MH del CCR dejadas a su evolución natural tienen un pronóstico sombrío, con una media de sobrevida entre 4 y 21 meses, dependiendo del volumen tumoral metastásico en el hígado, de la presencia de extensión extrahepática o de metástasis ganglionares y del grado de diferenciación del tumor, sin observarse sobrevida a 5 años¹⁷.

Tratamiento quirúrgico. La exéresis quirúrgica o resección hepática es hoy el único procedimiento potencialmente curativo, que siempre debe ser discutido en todos los pacientes portadores de MH del CCR. Desde hace dos décadas que la resección de las metástasis, con criterios oncológicos de radicalidad, ha obtenido sobrevidas globales de 28% a 44% a 5 años y de 21% a 36 % a 10 años, con progresiva disminución de la mortalidad operatoria (Tabla 1)¹⁰⁻¹⁶. Actualmente, hay evidencias de que las resecciones hepáticas anatómicas tienen una mayor sobrevida en comparación a resecciones en "cuña" o simples resecciones locales de las metástasis (que tienen una mayor proporción de márgenes quirúrgicos positivos), con similar morbilidad en centros de referencia¹⁸.

La evaluación de pacientes con MH de CCR para planificar una resección de ésta(s), está dirigida a descartar la presencia de enfermedad extrahepática, cuantificar el riesgo operatorio y dimensionar la función hepática basal. De esta evaluación queda 15% a 20% que puede ser sometido a una resección quirúrgica técnicamente segura y con intención curativa^{5,6,19}. Hoy no se justifica realizar resecciones quirúrgicas hepáticas con intención paliativa^{5,6}.

Para determinar quiénes se pueden beneficiar de una estrategia quirúrgica resectiva, se han analizado diversos criterios pronósticos^{12,13} (Tabla 2). Destacan el período de tiempo entre el tratamiento del tumor primario y la aparición de la

Tabla 1. Resecciones hepáticas por metástasis de cáncer de colon y recto. Mortalidad operatoria y sobrevida actuarial

Autor (año) (ref.)	n	Mortalidad op. (%)	3 años (%)	5 años (%)	10 años (%)
Butler et al (1986) ¹⁰	n = 62	10	50	34	21
Scheele et al (1991) ¹¹	n = 207	5	41	31	21
Nordlinger et al (1996) ¹²	n = 1568	2	N.C.	28	N.C.
Fong Y et al (1999) ¹³	n = 1001	3	N.C.	37	22
Minagawa et al (2000) ¹⁴	n = 235	0	51	38	26
Hamady Z et al (2006) ¹⁵	n = 293	0	58	44	36
Jonas S et al (2007) ¹⁶	n = 660	1,5	N.C.	42	26

N.C.: no comunicado en el artículo

Tabla 2. Factores pronósticos de metástasis hepáticas de cáncer de colon y recto reseçadas

Factor pronóstico (Nordlinger et al, 1996) ¹² Estudio multicéntrico	Factor pronóstico (Fong et al, 1999) ¹³ Estudio unicéntrico
1.- Tiempo entre tumor primario y MH <24 meses Mal pronóstico ≥24 meses	1.- Tiempo entre tumor primario y MH <12 meses Mal pronóstico ≥12 meses
2.- Antígeno carcinoembrionario (ACE) >300 ng/dl Mal pronóstico X 2 ≥50-300 ng/dl Mal pronóstico <50 ng/dl	2.- Antígeno carcinoembrionario (ACE) ≥200 ng/dl Mal pronóstico <200 ng/dl
3.- Estadío del Tumor Primario S (+) Mal pronóstico S (-) N (+) Mal pronóstico N (-)	3.- Linfonodos del Tumor Primario N (+) Mal pronóstico N (-)
4.- Número de nódulos hepáticos >3 Mal pronóstico 1-3	4.- Número de nódulos hepáticos >1 Mal pronóstico 1
5.- Tamaño del nódulo mayor ≥5 cm Mal pronóstico <5 cm	5.- Tamaño del nódulo mayor ≥5 cm Mal pronóstico <5 cm
6.- Margen quirúrgico en hígado <1 cm Mal pronóstico ≥1 cm	Score de 0 a 5
7.- Edad del paciente >60 años Mal pronóstico ≤60 años	<ul style="list-style-type: none">• Margen quirúrgico (+) es factor independiente de mal pronóstico• No se incluye en el Score
Score de 0 a 7	

MH y el margen quirúrgico positivo (R1) como los factores que más ensombrecen el pronóstico posterior a una resección de MH de CCR. Los niveles en sangre del antígeno carcino embrionario (ACE) pre-resección y el número y tamaño de los nódulos metastáticos, también son factores pronósticos importantes^{12,13}.

En el caso de las MH de CCR sincrónicas, el tratamiento quirúrgico y la oportunidad de éste dependerán de varios factores que se detallan en la Tabla 3. De esta manera, ante la presencia de enfermedad a distancia o en el abdomen (a excepción de los ganglios linfáticos que drenan el tumor primario y que son resecados con éste), la conducta es conservadora y paliativa^{5,19}.

Cuando el diagnóstico de MH se establece en el intraoperatorio, se debe evaluar el riesgo quirúrgico y estado general del paciente, la localización y grado de dificultad que involucra el tratamiento del tumor primario y la localización, tamaño y número de MH a tratar. Además, se debe valorar la condición y función del hígado y tener en cuenta la experiencia del equipo quirúrgico en cirugía hepática, ya que los equipos bien preparados para una resección oncológica del tumor primario colorrectal no lo está necesariamente para el tratamiento adecuado de las MH con resecciones anatómicas regladas. Los recursos locales (ecografía intraoperatoria, separadores adecuados, tecnología para la transección parenquimatosa hepática, UCI, etc.) y la disponibilidad de un tratamiento sistémico eficaz con estrategias multimodales, son factores claves para obtener una mejor eficacia del tratamiento quirúrgico de las MH^{5,14,19} (Figura 1).

Si el equipo colorrectal decide no tratar en ese momento las MH(s), el tratamiento del tumor primario debe ser tan oncológico como si las MH

no existieran, para que luego de un tratamiento complementario y observación de la evolución de la enfermedad en un plazo no mayor a 3 meses, se proceda al tratamiento de las MH(s) en un segundo tiempo^{6,13,14}.

METÁSTASIS HEPÁTICAS DE OTROS TUMORES

Tumores neuroendocrinos. Los tumores neuroendocrinos representan el segundo tipo de cánceres que más frecuentemente pueden originar metástasis exclusivamente o primariamente en el hígado. La frecuencia de MH es variable según el tipo de tumor neuroendocrino y su localización. Así, el carcinóide de intestino delgado, el gastrinoma y el glucagonoma pancreático originan MH con mucha frecuencia, en cambio el carcinóide del apéndice cecal y el insulinooma pancreático lo hacen rara vez^{9,20}. De todas las MH de tumores neuroendocrinos, 2/3 son de carcinoides mayoritariamente intestinales y el otro tercio se origina en tumores de los islotes pancreáticos⁹. Por otro lado, de todos los tumores carcinoides (apendiculares, pancreáticos, bronquiales e intestinales), menos de 5% originan metástasis en el hígado²⁰.

Las MH de los tumores neuroendocrinos son habitualmente de lento crecimiento y prolongada sobrevida espontánea, factores que se deben considerar en el momento de plantear una estrategia de tratamiento. La resección completa de la enfermedad tanto primaria como en el hígado consigue sobrevidas cercanas a 80% en centros de referencia^{9,20}. El trasplante hepático ha sido considerado una opción de excepción en el tratamiento de hígados metastáticos de tumores neuroendocrinos, que no han respondido a otras terapias y que eran irresecables²¹.

Tabla 3. Factores a considerar en el tratamiento de las metástasis hepáticas sincrónicas del cáncer de colon y recto

1. Presencia/Ausencia de enfermedad a distancia
2. Presencia/Ausencia de enfermedad macroscópica en el resto del abdomen
3. Localización y tamaño del tumor primario a reseccionar
4. Riesgo quirúrgico y estado general del paciente
5. Localización, tamaño y número de metástasis hepáticas a tratar
6. Condición del hígado: sano vs. cirrótico y función hepática
7. Condición del equipo quirúrgico e implementación del centro de salud

Figura 1. A. Imagen por resonancia magnética. Dos cortes transversales que muestran una enfermedad metastásica en el hígado (flechas), de gran volumen y que compromete ambos lóbulos del hígado. Pertenecen a un varón de 57 años sometido a una hemicolectomía derecha por cáncer de colon, etapa III, complementada con quimioterapia con 5-FU, leucovorina que no completó. Sin evidencias de diseminación extrahepática. Evaluado por equipo multidisciplinario, se decide ofrecer una terapia multimodal. Se practicó una resección quirúrgica ampliada del lóbulo derecho y segmento medio del lóbulo izquierdo (hepatectomía derecha extendida). Las 2 lesiones izquierdas fueron, una de ellas resecada con márgenes negativos y la otra sometida a radiofrecuencia y enucleación quirúrgica. Luego de una evolución quirúrgica satisfactoria, se sometió a 6 ciclos con oxaliplatino, 5-FU y leucovorina. B. Imagen por resonancia magnética. Control a los 12 meses de la cirugía sin evidencias de recurrencia de la enfermedad.

Otros tumores. Progresivamente, otras MH no colorrectales (no neuroendocrinas), se han comenzado a tratar con resecciones quirúrgicas con criterios más estrictos que los utilizados para las MH de CCR; de preferencia lesiones únicas y unilobares^{7,8}. Los resultados de sobrevida son aceptables, aunque inferiores a los obtenidos para las MH de CCR^{7,8,22-24}. Entre las MH de otros

primarios que se han resecado con resultados publicados, están las MH del cáncer de mama^{22,23}, de tumores genitourinarios⁸ y del cáncer gástrico²⁴, que con una estricta selección de los casos, obtienen cifras de sobrevida a 5 años de 22% a 61% en cáncer de mama^{22,23} y de 26% a 38% para el cáncer gástrico²⁴.

TERAPIAS ABLATIVAS LOCALES

Entre las diversas técnicas ablativas utilizadas en el tratamiento de las MH, nos referiremos a las de mayores referencias en la literatura: la alcoholización, la radiofrecuencia (RF) y la crioablación. Las indicaciones, en general, son para tumores pequeños (3-5 cm) y con menos de 5 lesiones. El objetivo primario de estas técnicas es complementar la resección quirúrgica de tumores no abordables quirúrgicamente por su localización o como alternativa para pacientes con contraindicaciones médicas para ser sometidos a tratamiento quirúrgico.

Alcoholización. La alcoholización percutánea guiada por ultrasonido es una terapia local utilizada con mayor frecuencia en el tratamiento del carcinoma hepatocelular, particularmente de aquellos asociados a una cirrosis hepática. La experiencia en lesiones metastásicas es menor, con tasas de éxito inferiores, debido a que la difusión del alcohol es menor por la presencia de tejido fibrótico intratumoral^{25,26} y por el mayor paso de alcohol al tejido hepático circundante. La inyección intratumoral de etanol produce una necrosis de las células tumorales por deshidratación y coagulación intracelular, junto con trombosis vascular²⁶. Ésta se puede realizar en una o varias sesiones, lo que disminuye la cantidad de alcohol introducido por sesión y el número y gravedad de las complicaciones²⁵.

No existen datos sobre la efectividad a largo plazo de la alcoholización en el tratamiento de las MH.

Radiofrecuencia. La radiofrecuencia (RF) es una termoterapia que produce necrosis del tejido tumoral por calor²⁷. Consiste en una corriente eléctrica de alta frecuencia transmitida mediante un electrodo, que provoca calor por la resistencia eléctrica del tejido, alcanzando temperaturas de 45°C a 100 °C con destrucción de proteínas, fusión de membranas celulares y finalmente necrosis por coagulación del tejido alrededor del electrodo²⁷.

La RF puede aplicarse en el intraoperatorio por laparotomía o laparoscopia, o bien, por vía percutánea. El electrodo se introduce en la lesión bajo guía ecográfica o bajo tomografía axial computada (TAC). Habitualmente se precisa de una sola sesión con una aplicación de calor entre 15 y 25

min, para tratar un tumor <3 cm²⁷. Si el tumor es de mayor tamaño o existen varios nódulos, se realizan varias aplicaciones en la misma sesión. La RF obtiene un diámetro de necrosis tumoral máximo de 2,4 cm³ por electrodo, que puede incrementarse mediante la oclusión transitoria de la irrigación arterial hepática o con la administración local de suero salino hasta 4 y 5 cm³. Los electrodos con varias agujas que se despliegan como un paraguas buscan aumentar el volumen de necrosis, con un volumen de necrosis más predecible²⁷.

Los resultados de la ablación tumoral con RF de las MH son inferiores a los obtenidos con resección quirúrgica²⁸. La RF logra necrosis completa de la lesión entre 55% y 95% de los casos, mientras que el tiempo libre de enfermedad oscila entre 50% a los 12 meses y 33% a los 18 meses²⁷.

Crioablación. Se describió por primera vez en 1963; sin embargo se ha utilizado más frecuentemente después del desarrollo de la ecografía que permite un mejor control del efecto de la terapia. La crioterapia se basa en la formación de cristales intracelulares mediante temperaturas de -35°C, que inducen la necrosis celular. La morbilidad de la crioterapia está entre 15% y 20%, con una mortalidad de hasta 4%²⁹. El mayor número de complicaciones, como derrames pleurales, hemorragias, mioglobinuria, hemoperitoneo, biliperitoneo, falla renal, abscesos hepáticos, fistulas biliares²⁹, etc., hacen que esta terapia se ocupe con menor frecuencia sólo en algunos centros, especialmente después de la introducción de la RF.

OTRAS ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS

Quimioterapia locoregional. Corresponde a la infusión por vía intraarterial, directamente en el hígado de agentes citotóxicos, con la intención de convertir en resecables lesiones inicialmente irresecables, o bien, con mayor frecuencia, posterior a una terapia resectiva o ablativa en MH de mal pronóstico clínico para disminuir la recurrencia local^{30,31}. En general, se utilizan bombas de infusión y la mayoría de los esquemas publicados utilizan fluoropirimidinas como el antimetabolito 5-fluorouracilo (5-FU) o la 5-fluoro-2'-deoxyuridina (FUDR). Un estudio aleatorizado mostró una tasa de respuesta local en el hígado

superior a la quimioterapia sistémica, sin ventajas en la sobrevida global en el tratamiento de MH colorectales no resecables³¹. Cuando se utilizó posterior a la resección hepática, mostró una menor recidiva local que la quimioterapia sistémica en base a 5-FU-leucovorina³¹. Sin embargo, aumento de la sobrevida sólo se ha obtenido asociándola a quimioterapia sistémica³⁰.

Quimioterapia sistémica. En 1990, Moertel y co-investigadores demostraron que pacientes con un CCR en etapa III (Etapa C de Dukes), sin MH, se beneficiaban de una quimioterapia posterior a la resección del tumor primario con 5-FU (antimetabolito que inhibe la enzima timidilato sintetasa) más levamisol durante 1 año. Este esquema redujo la recurrencia en 41% y obtuvo un incremento en la sobrevida a 5 años de 33% en un trabajo aleatorizado³¹. Por extensión, se estableció que la quimioterapia convencional para el tratamiento de las MH de CCR se base en el 5-FU, biomodulado con el ácido folínico o bien con la leucovorina, que incrementan la afinidad del 5-FU por la enzima³³. El rango de respuestas (reducción significativa de la enfermedad medible) que se obtuvieron con estos esquemas estaba entre 20% y 30%, rara vez con respuestas completas, con una mediana de sobrevida de 11 meses y 2 semanas³³. Los esquemas con infusión continua parecen mejorar estos resultados³⁴. La utilización de pro-drogas orales del 5-FU, como la capecitabina, buscan simular los resultados de la infusión continua, con menor toxicidad, más fácil administración y una mejor o equivalente tasa de respuestas³⁴.

En los últimos años se han desarrollado nuevos productos con actividad antineoplásica en los cánceres de colon y recto avanzados: (a) El irinotecan, un inhibidor de la enzima topoisomerasa I y (b) el oxaliplatino, una droga basada en el platino que inhibe la replicación del ADN. Éstos, adicionados a los esquemas con 5-FU - leucovorina obtienen mejores tasas de respuestas y un incremento aún discreto en la mediana de sobrevida^{35,36}. Estos nuevos esquemas han permitido, en 20% de pacientes con MH de CCR irresecables, disminuir significativamente la magnitud de la enfermedad hepática, llevándolos a cirugías resecativas con intención curativa, obteniendo sobrevidas a 5 y 10 años de 33 y 23%, respectivamente³⁷.

Finalmente, el mayor conocimiento de la biología tumoral ha permitido realizar terapias con

otros blancos en el desarrollo tumoral. El bevacizumab y el cetuximab entran en esta nueva generación de drogas. El primero es un anticuerpo monoclonal murino recombinante humanizado contra el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF: abreviación del inglés "*vascular endothelial growth factor*") que inhibe la angiogénesis tumoral, importante en el proceso de diseminación e implantación neoplásica en otros tejidos³⁸. En estudios recientes aleatorios con CCR metastáticos, la adición de bevacizumab (Avastin®) a esquemas de irinotecán/5-FU/leucovorina mejoró significativamente las tasas de respuestas de 35% a 45% y la sobrevida global de 15,6 a 20,3 meses. Sus efectos adversos fueron principalmente la hipertensión arterial y la tendencia a la trombosis venosa³⁹. El cetuximab es un anticuerpo quimérico monoclonal contra el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR, abreviación del inglés "*epidermal growth factor receptor*"), cuya vía de señalización es importante como nuevo blanco de terapias moleculares en el cáncer y está sobreexpresado en 25% a 80% de los CCR. El EGFR está asociado a enfermedad avanzada con resistencia a quimioterápicos⁴⁰. En estudios fase II con pocos pacientes con CCR metastático con resistencia a quimioterápicos en tumores que expresaban el EGFR en inmuno-histoquímica, la adición de cetuximab a irinotecán/5-FU/leucovorina, obtuvo mejores tasas de respuestas entre 43% y 58%, aunque sin grandes diferencias en la sobrevida⁴⁰.

CONCLUSIONES

Los avances en la cirugía hepática y el desarrollo de terapias complementarias, tanto locales como sistémicas, han permitido que la enfermedad metastásica en el hígado logre ser tratada con intención curativa y, pese a representar una fase avanzada de la enfermedad tumoral, ha obtenido tasas de sobrevida esperanzadoras. Estas estrategias se deben desarrollar en forma protocolizada en centros de referencia con equipos multidisciplinarios. Actualmente, los pacientes con MH de CCR, de tumores neuroendocrinos y de seleccionados casos de otros primarios, tienen indicación de ser siempre evaluados en esta perspectiva de tratamiento.

REFERENCIAS

- SEYMOUR K, CHARNLEY R. Evidence that metastasis is less common in cirrhotic than normal liver: a systematic review of post-mortem case-control studies. *Br J Surg* 1999; 86: 1237-43.
- PEREIRA-LIMA JE, LICHTENFELS E, BARBOSA FS, ZETTLER CG, KULCZYNSKI JM. Prevalence study of metastases in cirrhotic livers. *Hepatogastroenterology* 2003; 50: 1490-5.
- WASHINGTON K. Pathology of primary and secondary liver tumors. En Clavien P.A. *Malignant liver tumors. Current and emerging therapies*. Blackwell Science, Massachusetts, London. 1999; 137-49.
- BECKINGHAM I, KRIGE J. Liver tumours. *BMJ* 2001; 322: 477-80.
- PENNA C. Prise en charge des patients ayant un cancer du foie. Les métastases hépatiques des cancers colo-rectaux. *Bull Cancer* 2003; 90: 79-83.
- TOPHAN C, ADAM R. Oncosurgery: a new reality in metastatic colorectal carcinoma. *Semin Oncol* 2002; 29: 3-10.
- WEITZ J, BLUMGART LH, FONG Y, JARNAGIN WR, D'ANGELICA M, HARRISON LE ET AL. Partial hepatectomy for metastases from noncolorectal, nonneuroendocrine carcinoma. *Ann Surg* 2005; 241: 269-76.
- ADAM R, CHICHE L, ALOIA T, ELIAS D, SALMON R, RIVOIRE M ET AL. Hepatic resection for noncolorectal nonendocrine liver metastases. Analysis of 1452 patients and development of a prognostic model. *Ann Surg* 2006; 244: 524-35.
- IHSE I, PERSSON B, TIBBLIN S. Neuroendocrine metastases of the liver. *World J Surg* 1995; 19: 76-82.
- BUTLER J, ATTIEYEH F, DALY JM. Hepatic resection for metastases of the colon and rectum. *Surg Gyn Obstet* 1986; 162: 109-13.
- SCHEELE J, STANGL R, ALTENDORF-HOFMANN A, GALL F. Indicators of prognosis after hepatic resection for colorectal secondaries. *Surgery* 1991; 110: 13-29.
- 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 Française de Chirurgie. *Cancer* 1996; 77: 1254-62.
- FONG Y, FORTNER J, SUN R, BRENNAN M, BLUMGART L. Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases. *Ann Surg* 1999; 230: 309-18.
- 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.
- HAMADY Z, CAMERON IC, WYATT J, PRASAD RK, TOOGOOD GJ, LODGE JP. Resection margin in patients undergoing hepatectomy for colorectal liver metastasis: a critical appraisal of the 1 cm rule. *Eur J Surg Oncol* 2006; 32: 557-63.
- JONAS S, THELEN A, BENCKERT C, SPINELLI A, SAMMAIN S, NEUMANN U ET AL. Extended resections of liver metastases from colorectal cancer. *World J Surg* 2007; 31: 511-21.
- STANGL R, ALTENDORF-HOFMANN A, CHARNLEY RM, SCHEELE J. Factors influencing the natural history of colorectal liver metastases. *Lancet* 1994; 343: 1405-10.
- DEMATTEO R, PALESE C, JARNAGIN W, SUN R, BLUMGART LH, FONG Y. Anatomic segmental hepatic resection is superior to wedge resection as an oncologic operation for colorectal liver metastases. *J Gastrointest Surg* 2000; 4: 178-84.
- CHOTI M, SITZMANN J, TIBURI M, SUMETCHOTIMETHA W, RANGSIN R, SCHULICK R ET AL. Trends in long-term survival following liver resection for hepatic colorectal metastases. *Ann Surg* 2002; 235: 759-66.
- MIGNON M. Natural history of neuroendocrine enteropancreatic tumors. *Digestion* 2000; 62: 51-58.
- VAN VILSTEREN FG, BASKIN-BEY ES, NAGORNEY DM, SANDERSON SO, KREMERS WK, ROSEN CB ET AL. Liver transplantation for gastroenteropancreatic neuroendocrine cancers: Defining selection criteria to improve survival. *Liver Transpl* 2006; 12: 448-56.
- SELZNER M, MORSE MA, VREDENBURGH JJ, MEYERS WC, CLAVIEN PA. Liver metastases from breast cancer: long-term survival after curative resection. *Surgery* 2000; 127: 383-9.
- VLASTOS G, SMITH D, SINGLETARY S, MIRZA N, TUTTLE T, POPAT R ET AL. Long-term survival after an aggressive surgical approach in patients with breast cancer hepatic metastases. *Ann Surg Oncol* 2004; 11: 869-74.
- SHIRABE K, SHIMADA M, MATSUMATA T, HIGASHI H, YAKEISHI Y, WAKIYAMA S ET AL. Analysis of the

- prognostic factors for liver metastasis of gastric cancer after hepatic resection: a multi-institutional study of the indications for resection. *Hepato-gastroenterology* 2003; 50: 1560-3.
25. LIVRAGHI T, VETTORI C, LAZZARONI S. Liver metastases: results of percutaneous ethanol injection in 14 patients. *Radiology* 1991; 179: 709-12.
 26. GIOVANNINI M. Percutaneous alcohol ablation for liver metastasis. *Semin Oncol* 2002; 2: 192-5.
 27. BILCHIK A, WOOD T, ALLEGRA D. Radiofrequency ablation of unresectable hepatic malignancies: Lessons learned. *The Oncologist* 2001; 6: 24-33.
 28. ABDALLA E, VAUTHEY J, ELLIS L, ELLIS V, POLLOCK R, BROGLIO K ET AL. Recurrence and outcomes following hepatic resection, radiofrequency ablation, and combined resection/ablation for colorectal liver metastases. *Ann Surg* 2004; 239: 818-25.
 29. YEH K, FORTUNATO L, HOFFMAN J, EISENBERG B. Cryosurgical ablation of hepatic metastases from colorectal carcinomas. *Am Surg* 1997; 63: 63-8.
 30. BARBER F, MAVLIGIT G, KURZROCK R. Hepatic arterial infusion chemotherapy for metastatic colorectal cancer: a concise overview. *Cancer Treat Rev* 2004; 30: 425-36.
 31. COHEN A, KEMENY N. An update on hepatic arterial infusion chemotherapy for colorectal cancer. *The Oncologist* 2003; 8: 553-66.
 32. MOERTEL C, FLEMING T, MACDONALD J, HALLER D, LAURIE J, GOODMAN P ET AL. Levamisole and fluorouracil for adjuvant therapy of resected colon carcinoma. *N Engl J Med* 1990; 322: 352-8.
 33. ADVANCED COLORECTAL CANCER META-ANALYSIS PROJECT. Modulation of fluorouracil by leucovorin in patients with advanced colorectal cancer: evidence in terms of response rate. *J Clin Oncol* 1992; 10: 896-903.
 34. VAN CUTSEM E, TWELVES C, CASSIDY J, ALLMAN D, BAJETTA E, BOYER M ET AL. Oral capecitabine compared with intravenous fluorouracil plus leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer: results of a large phase III study. *J Clin Oncol* 2001; 19: 4097-106.
 35. SALTZ L, COX J, BLANKE C, ROSEN L, FEHRENBACHER L, MOORE M ET AL. Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. Irinotecan Study Group. *N Engl J Med* 2000; 343: 905-14.
 36. ROTHENBERG M, OZA A, BIGELOW R, BERLIN J, MARSHALL J, RAMANATHAN R ET AL. Superiority of oxaliplatin and fluorouracil-leucovorin compared with either therapy alone in patients with progressive colorectal cancer after irinotecan and fluorouracil-leucovorin: interim results of a phase III trial. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2059-69.
 37. 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.
 38. IGNOFFO RJ. Overview of bevacizumab: a new cancer therapeutic strategy targeting vascular endothelial growth factor. *Am J Health Syst Pharm* 2004; 61(21 Suppl 5):S21-6.
 39. HURWITZ H, FEHRENBACHER L, NOVOTNY W, CARTWRIGHT T, HAINSWORTH J, HEIM W ET AL. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 2335-42.
 40. REYNOLDS N, WAGSTAFF AJ. Cetuximab: in the treatment of metastatic colorectal cancer. *Drugs* 2004; 64: 109-18.