



MANEJO DE LAS METÁSTASIS HEPÁTICAS (MH)

Dra. Patricia Rebolledo C.

Introducción y epidemiología

Las metástasis hepáticas (MH) son la primera causa de tumores malignos en el hígado^{1,2,3} 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 sobrevida¹. En general, cuando éstas son diagnosticadas el tumor primario ya es conocido, sin embargo pueden presentarse como una enfermedad metastásica en el hígado de un primario desconocido^{4,5}. 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, pulmonar, mamario, melanoma, neuroendocrino, etc.). Las MH del cáncer colorrectal (CCR) se presentan frecuentemente como una enfermedad localizada, con nodulos únicos o múltiples, susceptibles de ser tratados con expectativas de mejoría en la sobrevida^{5,6}. 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 enfermedad^{4,6} Existe menos experiencia y por tanto menor evidencia de los beneficios de la resección de metástasis de otros tumores primarios⁶. Entre los que puede aceptarse la indicación de resección se incluye el carcinoma renal, las neoplasias del tracto uro-genital y los tumores neuroendocrinos. Los tumores de otras localizaciones o tipos histológicos diferentes deberán ser individualizados, como los de mama, sobre los que existe cierta información de su posible beneficio, en casos muy seleccionados⁷

Se estima que la mitad de los pacientes con cáncer colorrectal desarrollará metástasis durante su vida.⁸⁻¹³ El sitio más frecuente de metástasis es el hígado, en 80% de los casos. Representando aproximadamente a la mitad de todos los pacientes con CCR⁸⁻¹³ y como sitio único de metástasis en 20-50%¹⁵⁻¹⁷. Sin embargo, solo 15 a 30% son candidatos a resección^{14,15} En estudios poblacionales la frecuencia de MH sincrónicas de origen colorrectal varía entre 14-24%^{10,14,15,20,21}

Existen varias opciones a considerar en el tratamiento de las metástasis hepáticas. La resección hepática ha mostrado beneficio comparado con pacientes no resecados, con una sobrevida global de 55% versus 19,5% y una mediana de sobrevida global de 65,3 meses versus 26,7 meses, respectivamente.



Desafortunadamente, las tasas de recurrencia tras cirugía pueden alcanzar hasta el 70%²².

Al evaluar las metástasis resecables, un estudio de la EORTC evaluó el rol de la quimioterapia perioperatoria con FOLFOX. Este estudio mostró un aumento de la sobrevida libre de enfermedad de 8,1%, en pacientes seleccionados. (33.2% vs. 42.4%, HR: 0.77, p=0.041), otros estudios han mostrado beneficio de la quimioterapia adyuvante tras resección, mostrando mayor sobrevida libre de enfermedad. Sin embargo no se ha demostrado un aumento en sobrevida global.²²

En el caso de enfermedad metastásica irresecable, la quimioterapia tiene un rol indudable. Estudios han evaluado el rol (sin anticuerpos monoclonales) y encontraron una tasa de conversión a tumores resecables de 13,5%²³. Además, en tumores que se volvieron resecables, la sobrevida a 5 años fue entre 23 y 35%²⁴, y la sobrevida a 10 años es aprox. 27%²⁵. Cuando se agregan otras drogas al régimen de quimioterapia, como en el esquema FOLFOXIRI, la tasa de conversión aumentó a 36%, acompañado por una sobrevida global de 22,6 meses²⁵.

Diagnóstico y etapificación

El estudio inicial debe incluir estudio de laboratorio completo (Hemograma, función renal, pruebas hepáticas y pruebas de coagulación), marcadores tumorales (CEA, CA 19-9, KRAS según disponibilidad) y ECG.

Las imágenes que permiten el estudio de las MH incluyen la ecografía abdominal (US), tomografía computarizada (CT), resonancia magnética (RNM) y tomografía con emisión de positrones (FDG-PET)²⁶.

- Ecografía Abdominal

A pesar de ser un método ampliamente disponible y de bajo costo, tiene baja sensibilidad y por lo tanto aplicación limitada en la evaluación de metástasis.

La sensibilidad fluctúa entre 50-77%, pero no supera el 20% en lesiones menores de 1 cm.

Sus principales desventajas son:

- 1) Es operador dependiente
- 2) Evaluación limitada en pacientes obesos y/o con meteorismo abdominal.

- Tomografía computada de Tórax, Abdomen y Pelvis con contraste (TAC)



Ampliamente disponible, costo relativamente bajo; actualmente considerado la técnica imagenológica de elección para etapificación, evaluación de respuesta a neoadyuvancia y seguimiento a largo plazo.

Sus principales limitantes son:

- 1) Exposición a radiación ionizante
- 2) Riesgo de anafilaxia o reacciones alérgicas al contraste yodado
- 3) Falla renal

La principal desventaja diagnóstica es la identificación y caracterización de lesiones focales hepáticas en hígado con esteatosis o tras quimioterapia y en lesiones menores de 1 cm.²⁶

- Resonancia magnética de Tórax, Abdomen y Pelvis con contraste (RNM)

Es el estudio imagenológico más preciso para la detección y caracterización de lesiones focales hepáticas. Sin embargo, los costos son mayores y su disponibilidad en nuestro medio es limitada. Otras desventajas incluyen la exposición a un campo magnético y el uso limitado de gadolinio en pacientes con insuficiencia renal. El protocolo de resonancia debe incluir secuencias en T1, T2 y difusión, con estudios dinámicos tras la administración de contraste.

Estudios retrospectivos y recientes meta-análisis han demostrado la superioridad de la RNM en la evaluación de metástasis hepáticas de CCR.

- La RNM mostró mayor sensibilidad comparada con el TC, tanto en análisis por paciente (81.1 to 88.2% vs. 74.8 to 83.6%) como por lesión (80.3 to 86.3% vs. 74.4 to 82.6%). Dicha superioridad está dada por la detección de lesiones menores de 1 cm.

- Tomografía con emisión de positrones con 18 FDG (PET/CT-18FDG)

Otorga alta sensibilidad y especificidad en la detección de MH, con tasas cercanas a 95%. Además permite detectar enfermedad extra-hepática, extra abdominal y recurrencia local. Sin embargo su aplicación está limitada por poca disponibilidad y costo.

Recomendaciones

- **TAC con contraste** es la imagen de elección para etapificar, evaluar respuesta y seguimiento. Para la evaluación inicial de MH, el uso de TAC o RNM es recomendado, dependiendo de la disponibilidad y experiencia del servicio.
- **RNM con contraste** es la mejor imagen diagnóstica para la evaluación de MH. Cuando este disponible, la evidencia apoya su uso como modalidad de elección en evaluación preoperatoria de MH-CCR
- Considerar el uso de **PET/CT 18 FDG** en la identificación de **enfermedad extra-hepática** que pueda modificar el plan de tratamiento.
- A pesar de los avances en imágenes preoperatorias, la **ecografía intraoperatoria sumado a la palpación manual del hígado es el gold standard para la detección de metástasis hepáticas.**



Tratamiento

Definición de resecabilidad de la lesiones

¿Cómo estimar la funcionalidad/volumen del futuro hígado remanente?

- Volumetría hepática por imágenes (TC o RNM)
- Criterios anatómicos, biológicos y clínicos de resecabilidad

El criterio anatómico de resección incluye completa resección del tumor, ausencia de tumor residual, preservar al menos una vena hepática y mantención ipsilateral del pedículo portal y futuro remanente hepático de al menos 20% en hígado sano, al menos 30% en hígado con efectos de quimioterapia y 40% en hígado cirrótico. El margen libre recomendado es idealmente de 1 cm, márgenes microscópicos positivos pueden ser aceptados como mal factor pronóstico, pero no pueden ser ofrecidos como alternativa si el estudio preoperatorio sugiere ese resultado.^{22,27}

No hay estudios que definan factores biológicos o clínicos que sean considerados criterios de resecabilidad, pero sí existen factores pronósticos que deben ser tomados en consideración.

- KRAS, NRAS, BRAF, CA19-9, CEA, respuesta a la quimioterapia, número, tamaño y localización de las metástasis
- Metástasis sincronicas o metacrónicas, presencia de enfermedad extrahepática, intervalo libre de enfermedad, márgenes quirúrgicos, resecciones reiteradas.²⁷

Estrategias para aumentar la resecabilidad

- **Embolización de la vena porta**

La embolización portal percutánea aumenta el volumen del lóbulo contralateral con baja tasa de complicaciones y prácticamente sin mortalidad. La Hepatectomía debe ser realizada 3-4 semanas posterior a la embolización²⁸. La embolización debe ser indicada cuando el plan quirúrgico incluye la resección de más de 4 segmentos hepáticos y el futuro remanente es <20% en pacientes con hígado sano; <30% en pacientes postquimioterapia y < 40% en pacientes cirróticos.²². La quimioterapia y el uso de biológicos no afecta la regeneración hepática tras la



embolización portal, pero debe ser descontinuada 6 semanas antes del procedimiento.²⁸ Incluso tras la embolización portal, existe riesgo de falla hepática transitoria de 2,5% y falla hepática aguda en 1% de los casos sometidos a hepatectomías mayores por MH-CCR. La embolización portal no garantiza la reseabilidad, de hecho 15% de los pacientes no logran ser resecados, debido a progresión de la enfermedad o insuficiente crecimiento del futuro remanente hepático.

- **Hepatectomía en dos tiempos**

La indicación de Hepatectomía en dos tiempos es poco frecuente en la actualidad, podría ser considerada en pacientes irresecables con metástasis hepáticas bilobares, en los cuales la resección en un tiempo no es posible por insuficiente futuro remanente hepático, incluso tras la embolización portal o terapias ablativas.

- **Partición hepática y ligadura de la vena porta para hepatectomía en dos tiempos(ALPPS)**

Esta cirugía (ALPPS) debe ser realizada por equipos con experiencia en cirugía hepatobiliar compleja.^{28,29} Durante las etapas del ALPPS, la asociación con otras cirugías abdominales (resecciones simultáneas con el primario) debe ser evitada.^{28,30} La indicación para realizar este procedimiento con intención curativa es la presencia de presencia de metástasis hepáticas bilobares con insuficiente remanente hepático futuro como una alternativa a la clásica estrategia en dos etapas, también puede ser utilizada como cirugía de rescate en pacientes con insuficiente crecimiento tras embolización o ligadura portal.²⁸

- **Resección asociado a radiofrecuencia**

La ablación por radiofrecuencia (RFA) no es sustituto de la resección quirúrgica de MH-CCR, incluso en tumores menores de 3 cm. Su principal indicación es para tumores menores de 3 cm en los cuales la resección no es posible tanto por ubicación de las lesiones o por performance status del paciente.

Recomendaciones

- Criterios de resección anatómica.
 - Resección completa de todas las lesiones con margen negativo.
 - Preservación de al menos una de las venas suprahepáticas y mantención del pedículo portal ipsilateral (arteria y vía biliar).
 - Remanente hepático suficiente.
- TAC o RNM son útiles en la evaluación preoperatoria, con similares resultados al momento de evaluar el futuro remanente hepático.
- La embolización portal debe ser considerada cuando se plantea la resección de mas de 4 segmentos con <20% de futuro remanente en hígado normal, <30% tras quimioterapia y <40% en hígado cirrótico.
- La RFA no es sustituto de la resección quirúrgica incluso en tumores <3cm, puede ser utilizada en pacientes que no son candidatos a cirugía o asociada a resección en lesiones múltiples.
- ALPPS es una técnica compleja para causar hipertrofia del futuro remanente hepático con significativa morbimortalidad postoperatoria. Puede ser indicado en caso seleccionados como alternativa a la embolización portal con crecimiento insuficiente.



Factores pronósticos

Un meta-análisis de sobrevida tras resecciones hepáticas por MH-CCR demostró 7 factores pronósticos significativos; linfonodos positivos en el tumor primario, niveles de CEA mayores de 200 ng/ml, enfermedad extrahepática, grado de diferenciación, márgenes positivos, más de una metástasis hepática y lesiones hepáticas mayores a 3 cm.³¹

Además se considera de mal pronóstico las complicaciones postoperatorias puesto que retrasan el inicio de terapia sistémica.

Manejo según distintos escenarios

- **Manejo de enfermedad sincrónica resecable**

Las metástasis hepáticas sincrónicas son aquellas diagnosticadas antes, al mismo tiempo o hasta 6 meses posterior a la detección del tumor primario.³²

Para pacientes con tumor primario in situ, dos distinciones son fundamentales; si existen síntomas o riesgo de complicación del tumor durante el tratamiento sistémico y si el tumor primario está localmente avanzado en tumor rectal medio/bajo y requiere manejo neoadyuvante.

La definición de primario sintomático varía en la literatura, la mayoría describe la presencia de síntomas y signos obstructivos (dolor, distensión abdominal con cambio en el hábito intestinal causado por el efecto de masa u obstrucción luminal por el tumor) y sangrado activo (hemorragia digestiva que requiera el uso de hemoderivados) como parámetros que indican cirugía del tumor primario como manejo inicial.³³

El uso de prótesis endoluminal es una alternativa de manejo transitorio previo a la cirugía definitiva para los síntomas obstructivos mientras se inicia el tratamiento sistémico.³⁴ Para tumores de recto medio/bajo la alternativa de manejo de síntomas obstructivos es la ostomía proximal temporal.



El manejo inicial en caso de tumores asintomáticos apunta al inicio de terapia sistémica con quimioterapia, puesto que permite el manejo de enfermedad micrometastásica, evaluar la quimiosensibilidad del tumor al régimen propuesto y aumentaría la tasa de resecciones R0 y disminuiría la sobrevida libre de recurrencia.³³

Los esquemas de quimioterapia para MH-CCR pueden incluir FOLFOX, XELOX, FOLFIRI y FOLFOXIRI, el uso de terapia target no esta indicado en casos de MH claramente resecables.

El tiempo recomendado de tratamiento sistémico es 6 meses incluyendo el periodo preoperatorio y no es necesario mantener el uso de terapia biológica (si fue usada) tras la resección de la lesión primaria y las metástasis.

En relación a la secuencia de tratamiento quirúrgico del tumor primario y las metástasis hepáticas existen varias alternativas

- Abordaje clásico por etapas; en el cual en una primera etapa se resecta la lesión primaria y en otro procedimiento posterior se realiza la resección hepática.
- Abordaje simultáneo: En los cuales tanto el primario como las lesiones hepáticas son resecadas en el mismo tiempo quirúrgico.
- Abordaje reverso, cuando las metástasis hepáticas son resecadas primero en una cirugía aislada y posteriormente la lesión primaria.³⁴

Para tumores asintomáticos de colón y recto alto, la literatura describe que tras terapia sistémica los abordajes clásicos o simultáneos pueden ser utilizados dependiendo de la extensión de la enfermedad hepática y del tipo de lesión colónica, tratando de evitar cirugías complejas combinadas. Existe bastante literatura que apoya la seguridad de resecciones simultaneas en pacientes seleccionados^{34,35}, esto excluye pacientes que serán sometidos a hepatectomías mayores en las cuales se prefiere el abordaje clasico o reverso.³⁴



Recomendaciones

- Las **MH sincrónicas** son aquellas detectadas antes, al mismo tiempo o dentro de los 6 meses tras la detección del primario.
- Los **tumores primarios sintomáticos** deben ser paliados o resecados previo al inicio de terapia sistémica.
- Para **tumores sincrónicos con primario asintomático**, se debe priorizar el **tratamiento sistémico**. Las resecciones simultáneas y terapia adyuvante posterior es una opción válida en pacientes de bajo riesgo de complicaciones postoperatorias. De lo contrario el abordaje clásico o reverso es preferible.
- En el caso de tumores rectales con MH resecables deben recibir neoadyuvancia, radio/quimioterapia según el caso.
- La presentación de cada caso en reuniones multidisciplinarias es crucial para definir la secuencia de tratamiento.



Manejo de enfermedad metácronica resecable

Se define como tumor metacrónico la aparición de metástasis hepáticas tras 6 meses de detección del tumor primario. Las lesiones metacrónicas pueden ser tratadas directamente con cirugía y posterior quimioterapia o recibir un tratamiento multimodal con quimioterapia perioperatoria y cirugía. En pacientes con factores pronósticos favorables podría plantearse la resección primaria y esquema de quimioterapia por al menos 6 meses tras resección.

En los casos que se define quimioterapia perioperatoria, el esquema preferido debe incluir oxaliplatino y fluorouracilo. Tras la resección la literatura describe el uso aislado de fluorouracilo, aunque dependiendo del caso se recomienda el uso asociado a oxaliplatino.

En caso de enfermedad resecable no existe evidencia que apoye el uso de terapia target o quimioterapia que incluya irinotecan tras una resección R0^{SEP}

- **Metástasis con respuesta radiológica completa**

En general las “missing metastases” ocurren en el 5% de los pacientes, pero puede alcanzar 36% dependiendo del esquema de quimioterapia utilizado³⁶. En 45% de los pacientes, las lesiones son detectadas intraoperatoriamente en sitios en los cuales habían desaparecido en las imágenes. La literatura es muy variada en cuanto a la correlación entre respuesta radiológica completa y respuesta patológica completa. La respuesta imagenologica estaría asociada a respuesta patológica en 15-70%. La tasa de recurrencia de lesiones que han desaparecido que no fueron resecadas alcanza el 74%³⁶. No existen criterios actuales que permitan predecir una respuesta patológica completa, algunos factores que se podrían asociar son la normalización de los niveles de CEA, ausencia de lesiones en la RNM³⁶. Por otro lado, los factores que se asocian a mayor riesgo de desaparición incluyen el uso de quimioterapia prolongada mayor a 6 meses, lesiones menores a 2 cm y uso de quimioterapia intraarterial³⁶. El uso de TAC tiene limitaciones en la detección de lesiones menores a 1 cm y evaluación del parénquima tras el uso de quimioterapia. La RNM es el método de mayor sensibilidad para la evaluación de lesiones menores de 1 cm.



Recomendaciones

En casos de enfermedad irreseccable, la quimioterapia se debería mantener hasta que la enfermedad se vuelva eventualmente reseccable y no hasta lograr máxima respuesta.

La RNM es la imagen de elección para identificar lesiones pequeñas tras quimioterapia.

La ecografía intraoperatoria permite la detección de "missing metástasis" durante la cirugía en la mayoría de los casos.

La resección hepática debe ser planeada con imágenes recientes tras completar el esquema de quimioterapia (neoadyuvancia o conversión) e incluir los segmentos en los cuales hayan "missing metástasis" cuando esto sea posible.

Cuando la lesión desaparecida no es reseccable considerar técnica ablativas, de lo contrario mantener un seguimiento cercano con imágenes (TAC o RNM) cada 4-6 meses.

Referencias

1. Martínez J; Jarufe N; González R y Alvarez M. Alternativas terapéuticas actuales de las metástasis hepáticas. *Rev. méd. Chile*. 2008, vol.136, n.3, pp.376-384
2. 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.
3. Pereira-Lima JE, Lichtenfels E, Barbosa FS, Zettler CG, Kulczynski JM. Prevalence study of metastases in cirrhotic livers. *Hepatology* 2003; 50: 1490-5.
4. Washington K. Pathology of primary and secondary liver tumors. En Clavien PA. *Malignant liver tumors. Current and emerging therapies*. Blackwell Science, Massachusetts, London. 1999; 137-49.
5. Beekingham I, Krige J. Liver tumours. *BMJ* 2001; 322: 477-80.
6. Laurent C y cols. Resection of noncolorectal and nonneuroendocrine liver metastases: late metastases are the only chance of cure. *World J Surg* 2001; 25: 1532-6.
7. Durán HJ y cols. Papel de la cirugía en las metástasis del cáncer de mama. *Cir Esp* 2007; 82: 3-10
8. Abdalla E, Adam R, Bilchik A, Jaeck D, Vauthey JN, Mahvi D. Improving resectability of hepatic colorectal metastases: expert consensus statement. *Ann Surg Oncol* 2006;13(10):1271-80. SEP
9. Al-Asfoor A, Fedorowicz Z. Resection versus no intervention or other surgical interventions for colorectal cancer liver metastases. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;16(2)
10. Fong Y, Cohen AM, Fortner JG, Enker WE, Turnbull AD, Coit DG, et al. Liver resection for colorectal metastases. *J Clin Oncol* 1997;15(3):938-46.
11. Sheth KR, Clary BM. Management of hepatic metastases from colorectal cancer. *Clin Colon Rectal Surg*



2005;18(3):215-23.^[1]_[SEP]

12. Pozzo C, Basso M, Cassano A, Quirino M, Schinzari G, Trigila N, et al. Neoadjuvant treatment of unresectable liver disease with irinotecan and 5-fluorouracil plus folinic acid in colorectal cancer patients. *Ann Oncol* 2004;(15):933-9.
13. Manfredi S, Lepage C, Hatem C, Coatmeur O, Faivre J, Bouvier AM. Epidemiology and management of liver metastases from colorectal cancer. *Ann Surg* 2006;244(2):254-9.^[1]_[SEP]
14. Pawlik TM, Shulick R, Chot M. Expanding criteria for resectability of colorectal liver metastases. *Oncologist* 2008;13(1):51-64.
15. Lupinacci RM, Coelho FF, Perini MV, Lobo EJ, Ferreira FG, Szutan LA, et al. Current management of liver metastases from colorectal cancer: recommendations of the São Paulo Liver Club. *Rev Col Bras Cir* 2013;40(3): 251-60.
16. Ghiringhelli F, Hennequin A, Drouillard A, Lepage C, Faivre J, Bouvier AM. Epidemiology and prognosis of synchronous and metachronous colon cancer metastases: A French population-based study. *Dig Liver Dis* 2014;46(9):854-8.
17. Zavadsky KE, Lee YT. Liver metastases from colorectal carcinoma: incidence, resectability, and survival results. *Am Surg* 1994;60(12):929-33.
18. Pugh S, Fuller A, Rose P, Perera-Salazar R, Mellor J, George S, et al. What is the true incidence of metachronous colorectal liver metastases? Evidence from the UK FACS (follow-up after colorectal surgery) trial. *Gut (Medical Abstracts)* 2012;61 Suppl 2:A24.^[1]_[SEP]
19. Coimbra FJF, Pires TC, Costa Jr WL, Diniz AL, Ribeiro HSC. Avanços no tratamento cirúrgico das metástases hepáticas colorretais. *Rev Assoc Med Bras* 2011;57(2):220-7.^[1]_[SEP]
20. Leporrier J, Maurel J, Chiche L, Bara S, Segol P, Launoy G. A population-based study of the incidence, management and prognosis of hepatic metastases from colorectal cancer. *Br J Surg* 2006;93(4):465-74.
21. Hackl C, Gerken M, Loss M, Klinkhammer-Schalke M, Piso P, Schlitt HJ. A population-based analysis on the rate and surgical management of colorectal liver metastases in Southern Germany. *Int J Colorectal Dis* 2011;26(11):1475-81.
22. Coimbra F, Ribeiro H, Marques M, Herman P, et al. *ABCD Arq Bras Cir Dig Original Article* 2015;28(4):222-230.^[1]_[SEP]
23. Adam R, Avisar E, Ariche A, Giachetti S, Azoulay D, Castaing D, et al. Five-year survival following hepatic resection after neoadjuvant therapy for nonresectable colorectal. *Ann Surg Oncol* 2001;8(4):347-53. ^[1]_[SEP]
24. Adam R, Delvart V, Pascal G, Valeanu A, Castaing D, Azoulay D, et al. 54. Rescue surgery for unresectable colorectal liver metastases downstaged^[1]_[SEP] by chemotherapy. *Ann Surg* 2004; 240(4):644-658. ^[1]_[SEP]
25. Ardito F, Vellone M, Cassano A, De Rose AM, Pozzo C, Coppola A, et al. 55. al. Chance of cure following liver resection for initially unresectable colorectal metastases: analysis of actual 5-year survival. *J Gastrointest^[1]_[SEP]Surg* 2013;17(2):352-9. ^[1]_[SEP]
26. Floriani I, Torri V, Rulli E, Garavaglia D, Compagnoni A, Salvolini L, et al. Performance of imaging modalities in diagnosis of liver metastases from colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Magn Reson Imaging* 2010; 31(1):19-31.
27. Jaeck D, Pessaux P. Bilobar colorectal liver metastases: treatment options. *Surg Oncol Clin N Am*



2008;17(3):553-68.

28. Alvarez FA, Ardiles V, Sanchez Claria R, Pekolj J, De Santibañes E. Associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy (ALPPS): tips and tricks. *J Gastrointest Surg* 2013 Apr;17(4):814-21.

29. Aloia T, Vauthey JN. Associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy (ALPPS): what is gained and what is lost? *Ann Surg* 2012;256(3)

30. Shindoh J, Vauthey JN, Zimmitti G, Curley SA, Huang SY, Mahvash A, et al. Analysis of the Efficacy of Portal Vein Embolization for Patients with Extensive Liver Malignancy and Very Low Future Liver Remnant Volume, Including a Comparison with the Associating Liver Partition with Portal Vein Ligation for Staged Hepatectomy Approach. *J Am Coll Surg* 2013;217(1):126-34.

31. Kattan MW, Gönen M, Jarnagin WR, DeMatteo R, D'Angelica M, Weiser M, et al. Anomogram for predicting disease-specific survival after hepatic resection for metastatic colorectal cancer. *Ann Surg* 2008;247(2):282-7. ^[1]_{SEP}

32. Viganò L, Ferrero A, Lo Tessoriere R, Capussotti L. Liver surgery for colorectal metastases: results after 10 years of follow-up. Long-term survivors, late recurrences, and prognostic role of morbidity. *Ann Surg Oncol*. 2008; 15(9):2458-64.

33. Poultsides GA, Servais EL, Saltz LB, Patil S, Kemeny NE, Guillem, et al. Outcome of primary tumor in patients with synchronous stage IV colorectal cancer receiving combination chemotherapy without surgery as initial treatment. *J Clin Oncol*. 2009; 27(20):3379-84.

34. Bridoux V, Schwarz L, Kianifard B, Moutel G, Herve C, Tuech JJ. Systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials of self-expanding metallic stents as a bridge to surgery versus emergency surgery for malignant left-sided large bowel obstruction. *Br J Surg*. 2012; 99(10): 469-76. ^[1]_{SEP}

35. Slessor AA, Simillis C, Goldin R, Brown G, Mudan S, Tekkis PP. A meta-analysis comparing simultaneous versus delayed resections in patients with synchronous colorectal liver metastases. *Surg Oncol*. 2013; 22(1): 36-47.

36. Van Vledder MG, de Jong MC, Pawlik TM, Schulick RD, Diaz LA, Choti MA. Disappearing colorectal liver metastases after chemotherapy: should we be concerned? *J Gastrointest Surg*. 2010; 14(11): 1691-700.