

Alternativas en el tratamiento de pacientes con metástasis hepáticas de origen colorrectal

Alternatives in the treatment of patients with hepatic metastasis of colorrectal origin

Dr. Erián Jesús Domínguez González^I y Dr. C. Francisco Navarro Freire^{II}

^I Hospital Provincial Docente Clínicoquirúrgico "Saturnino Lora Torres", Universidad de Ciencias Médicas, Santiago de Cuba, Cuba.

^{II} Hospital Universitario San Cecilio, Granada, España.

RESUMEN

La metástasis hepática de origen colorrectal se presenta con frecuencia al diagnosticar el tumor primario, aunque también puede aparecer tiempo después de haber resecado el cáncer. Anteriormente, la afección metastásica era considerada inoperable; sin embargo, los adelantos en la cirugía y la quimioterapia durante los últimos años constituyen opciones terapéuticas eficaces. El tratamiento multidisciplinario de los pacientes, unido a las nuevas técnicas y terapias medicamentosas, han revolucionado la terapéutica de la enfermedad hepática metastásica y ofrecen al afectado una mayor supervivencia, así como mejor calidad de vida. Sobre la base de tales reflexiones, se revisó la bibliografía médica con el propósito de abordar consideraciones importantes relacionadas con los tratamientos quirúrgico y médico de la metástasis antes citada.

Palabras clave: tumor, metástasis hepática, cáncer colorrectal, tratamiento quirúrgico, tratamiento médico.

ABSTRACT

The hepatic metastasis of colorrectal origin is frequently presented when diagnosing the primary tumor, although it can also appear time after removing the cancer. Some time ago, the metastatic disorder was considered inoperable; however, the breakthroughs in the field of surgery and chemotherapy during the last years constitute effective therapeutic options. The multidisciplinary treatment of the patients, along with the new medicine techniques and therapies, have revolutionized the therapy of the metastatic hepatic disease and offer to the affected patient a greater survival, as well as better life quality. On the basis of such reflections, the medical literature was reviewed with the purpose of approaching important considerations related to the surgical and medical treatments of the metastasis above mentioned.

Key words: tumor, hepatic metastasis, colorrectal cancer, surgical treatment, medical treatment.

INTRODUCCIÓN

La aparición de metástasis hepáticas en la evolución de un tumor primario del colon o recto es un factor de mal pronóstico. A fin de mejorar la supervivencia de estos pacientes se han propuesto múltiples tratamientos, basados principalmente en la quimioterapia.¹

Hasta ahora, la exéresis quirúrgica de las metástasis hepáticas constituye la única opción terapéutica curativa con índices de supervivencia a mediano y largo plazos, significativamente superiores a los obtenidos con otros tratamientos; sin embargo, esta exéresis no está indicada en cualquier tipo de metástasis de hígado, solo en la resección de las metástasis hepáticas de cáncer colorrectal, pues conlleva un índice de supervivencia entre 26 y 45 % en 5 años, comparado con una supervivencia sin resección casi inexistente a los 5 años.¹⁻³

Actualmente, en los centros especializados, la resección hepática tiene una morbilidad baja y mortalidad quirúrgica cercana a 1 %, aunque solo de 10 a 20 % de los pacientes con metástasis hepáticas de cáncer colorrectal pueden someterse a dicha resección.^{1,4}

De hecho, la resección hepática puede realizarse en un paciente con metástasis hepática limitada a un segmento, sin diseminación extrahepática, siempre que se respeten las reglas y técnicas antes descritas; no obstante, debe recordarse, que solo de 10 a 20 % de los afectados pueden ser tratados quirúrgicamente. El desafío para los especialistas en cirugía de hígado consiste en recurrir a nuevas estrategias que permitan aumentar la proporción de pacientes que puedan beneficiarse con una resección de tipo curativo.

Los progresos de esta cirugía y la contribución de las nuevas técnicas quirúrgicas, entre ellas la destrucción tumoral con radiofrecuencia o crioterapia; el desarrollo de nuevas técnicas de radiología intervencionista como la embolización portal y el recurso a nuevos medicamentos de quimioterapia, han desempeñado un papel importante en la elaboración de estrategias innovadoras cuyo objetivo es proponer resecciones de tipo curativo a pacientes con metástasis consideradas hasta ahora no resecables. En pacientes con tumor inicialmente no resecable se proponen 2 alternativas, las cuales se pueden combinar: una reducción tumoral mediante quimioterapia neoadyuvante sistémica o locorregional y la inducción de una hipertrofia compensadora del hígado no tumoral mediante embolización portal.¹

En los años 60, Woodington y Wauhg, cirujanos de la Clínica Mayo, publicaron los primeros resultados favorables del tratamiento quirúrgico de las metástasis hepáticas del cáncer colorrectal, enfermedad considerada hasta entonces como incurable; desde entonces hasta la actualidad, se han tratado miles de pacientes con estas características, con una supervivencia de 30-40 % y 20-25 %, a los 5 y 10 años, respectivamente.⁵

Gracias al progreso de la cirugía hepática y a la aparición de nuevas técnicas, el cirujano de hígado puede elaborar estrategias innovadoras que permiten aumentar la proporción de pacientes, quienes pueden optar por una resección de tipo curativo. El tratamiento de estos pacientes es multidisciplinario, pues en él intervienen cirujano, oncólogo, hepatogastroenterólogo y radiólogo.

CLASIFICACIÓN

Los cánceres de colon y recto son aquellos tumores primarios que suelen producir metástasis en el hígado a través de la circulación mesentérica - portal. Este órgano es el primer sitio de recidiva tumoral en más de 30 % de los pacientes; en un tercio de ellos, este es el único lugar de crecimiento neoplásico secundario y en los restantes 2 tercios, se asocian a enfermedad diseminada en otras localizaciones. El riesgo de presentar metástasis hepática en un paciente con cáncer colorrectal se correlaciona con el estadio del tumor primario: en etapa I, es aproximadamente 5 %, en estadio II, 15 % y 40 % para aquellos en etapa III. Entre 15 y 25 % de las metástasis hepáticas del cáncer colorrectal se presentan en el momento del diagnóstico del tumor primario (metástasis sincrónicas) y entre 25 y 40 % de los pacientes operados por esta causa las presentarán posteriormente durante su seguimiento (metástasis metacrónicas). Cuando las metástasis hepáticas de esta neoplasia evolucionan naturalmente, tienen un pronóstico sombrío, con una media de supervivencia entre 4 y 21 meses, lo cual depende de varios factores: volumen tumoral metastásico en el hígado, presencia de extensión extrahepática o de metástasis ganglionar y grado de diferenciación del tumor, sin observarse supervivencia a los 5 años.^{6,7}

EXÁMENES COMPLEMENTARIOS

Como el hígado es la primera localización de las metástasis del cáncer de colon, realizar una ecografía abdominal o una tomografía computarizada (TC) abdominal son las prácticas elegidas para el seguimiento.

Otra ventaja en el diagnóstico es la expresión de marcadores tumorales por este tipo de neoplasia, que se utilizan también en el periodo posoperatorio inmediato. El antígeno carcinoembrionario (ACE) es un simple estudio de laboratorio que sirve para la detección de recidivas hepáticas, entre otras.⁸

No basta solo con utilizar los métodos específicos para la detección, pues el tiempo en el cual se deben realizar las evaluaciones posteriores al tratamiento es tan importante como la anamnesis y las imágenes.

SEGUIMIENTO Y PRONÓSTICO

Para evaluar el momento óptimo en el seguimiento se debe saber que, en teoría, el crecimiento que lleva a la duplicación del tamaño tumoral en el cáncer de colon es de aproximadamente 13,5 días, pero en la práctica, este tiempo se multiplica aproximadamente por 10, es por ello que se estima un intervalo de crecimiento de 80 a 120 días; por tanto, el periodo ideal para la evaluación periódica es cada 3 meses.⁸

Existen numerosos protocolos de seguimiento para los pacientes con cáncer de colon; el más utilizado y de mayor referencia es el de la *American Society of Clinical Oncology* (ASCO, por sus siglas en inglés), que se toma como base para la adaptación de protocolos propios de cada sociedad de cirugía. Este sistema recomienda un seguimiento mínimo de los pacientes en estadios I y IIa, y en forma más intensiva en los estadios IIb y III, en los cuales se incluyen visitas médicas periódicas, mediciones de ACE cada 3 meses, TC abdominopelvíana cada 6 meses (si el paciente presentó una lesión ubicada en recto inferior debe agregarse TC de tórax) y TC de tórax anual.⁸

Se debe tener en cuenta que la cirugía es el único tratamiento curativo, por lo cual debe intentarse una resección macroscópica completa y respetar la mayor cantidad de

parénquima hepático que sea posible, aunque las recidivas hepáticas o extrahepáticas luego de la cirugía son frecuentes; por tanto, hay que tener presente los factores de pronóstico favorable y adverso, luego de una resección quirúrgica.⁸

- Factores de pronóstico favorable: incluyen un intervalo mayor de 12 meses entre la cirugía del tumor primario y la aparición de metástasis, la detección de menos de 4 metástasis hepáticas, así como la localización en un solo lóbulo hepático y a distancia de estructuras vasculares y diámetro menor de 5 cm.⁸
- Factores de pronóstico adverso: abarcan aquellos relacionados con el paciente (edad, tipo de hepatectomía, estado físico preoperatorio según clasificación de la Sociedad Americana de Anestesiología (ASA, por sus siglas en inglés) enfermedad extrahepática (tumor, T2 o T3), estadio IIIc (N2) y la cantidad de metástasis, así como su localización.⁸

METÁSTASIS HEPÁTICAS SINCRÓNICAS

Las metástasis hepáticas sincrónicas, comúnmente definidas como metástasis en el hígado, las cuales ocurren dentro de los 12 meses del cáncer colónico primario, representan de 13 a 25 % de las 90 000 nuevas metástasis hepáticas de origen colorrectal diagnosticadas. A través de la atención multidisciplinaria con avances en el entrenamiento y las técnicas quirúrgicas (laparoscopia y ablación), así como el control anestésico y la quimioterapia, la sobrevida global de estos pacientes ha mejorado significativamente en los últimos años, al compararla con los controles históricos.⁹

De hecho, todavía se debate el momento oportuno para la resección quirúrgica de la metástasis sincrónica. Los desvíos por derivación, institucionales y de los pacientes, aún dictan el tipo y momento de la terapia quirúrgica en los mismos.

En algunos informes sobre la cirugía de las metástasis colorrectales sincrónicas se ha recomendado un abordaje en etapas, con la resección inicial de la lesión primaria, seguida por la resección hepática 2 o 3 meses después, pero el paradigma para esto ha comenzado a cambiar, pues numerosos autores han notificado buenos resultados con la resección simultánea del colon y de los tumores hepáticos. Se une a este cambio el desafío para decidir el momento óptimo de la quimioterapia y los efectos que la misma tiene sobre la cirugía, así como la toxicidad hepática.⁹

Hasta ahora, la resección por etapas o secuencial (tumor primario-quimioterapia-metástasis), ha sido la "regla de oro" para las metástasis hepáticas de origen colorrectal sincrónicas, teniendo en cuenta que la cirugía simultánea presentaba elevadas tasas de morbilidad y mortalidad. Actualmente, aumentan los grupos que optan por una cirugía simultánea del nivel primario y de las metástasis, si se cumplen algunas condiciones: ausencia de enfermedad extrahepática; las metástasis puedan ser resecadas por el mismo abordaje que el tumor primario; se pueda hacer una extirpación completa del tumor sin dejar residuo de este (R0) ni incluir un volumen aceptable de hígado sano; el cirujano debe ser experto y el afectado no presentar comorbilidad importante. Existen publicaciones en las cuales la morbilidad y mortalidad son mayores en la cirugía simultánea, en tanto, otras obtienen resultados similares con ambas estrategias.¹⁰⁻¹²

En un estudio de 10 años que abarcó 79 pacientes, comparado además con otras series, se concluye que las metástasis hepáticas sincrónicas de origen colorrectal pueden ser intervenidas de forma simultánea al tumor primario en pacientes con un

número de metástasis menor o igual que 3 y de localización abordable por la misma incisión para ambos procedimientos, siempre que el equipo sea especializado.¹² La morbilidad, mortalidad y supervivencia son similares tanto en la intervención simultánea como en la secuencial. Serán los estudios comparativos prospectivos los que dicten la conducta a seguir en el futuro.

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO SIMULTÁNEO O SECUENCIAL

Existen varias estrategias para el tratamiento de las metástasis hepáticas sincrónicas de origen colorrectal.

Clásicamente, se ha defendido la cirugía secuencial con resección del tumor primario, quimioterapia y cirugía de las metástasis en pacientes con buena respuesta, debido a que aquellos sin respuesta a quimioterapia tenían un mal pronóstico con cirugía o sin ella.¹³⁻¹⁵

En la actualidad se cuestiona la estrategia en favor de una cirugía simultánea que ofrece un solo ingreso con menor costo global, el paciente está menos inmunodeprimido y con menor toxicidad hepática a la cirugía; además, hay menos posibilidad de diseminación tumoral.^{16,17} Asimismo, las posibles complicaciones tras la resección colorrectal podrían contribuir a retrasar el inicio de la quimioterapia y, por tanto, el abordaje de las metástasis hepáticas en la cirugía secuencial. La morbilidad era otro argumento a favor de esta última, pero cada vez existen más publicaciones con similar morbilidad entre ambos procedimientos.^{17,18}

Un tercer enfoque es el de *liverfirst*, que consiste en quimioterapia seguida de resección hepática y, después de 8 semanas, cirugía del tumor primario. La desventaja principal radica en que el tumor primario puede complicarse o progresar.^{19,20}

En el cáncer de recto, la neoadyuvancia en tumores T3, T4 y/o N+ es un índice de calidad en su atención, puesto que proporciona más resecciones R0, aumenta las tasas de conservación esfintérica y controla los síntomas pelvianos;¹⁸ sin embargo, en los casos T1, T2 y N0 donde no hay indicación de radioquimioterapia neoadyuvante, la situación es la misma que para la neoplasia de colon.

Otro estudio²¹ plantea los beneficios de la cirugía en 2 etapas, combinada con regímenes de quimioterapia mejorados. El primer periodo de la cirugía para las metástasis hepáticas del cáncer colorrectal es una resección limitada de las metástasis localizadas en el lóbulo menos afectado del hígado (generalmente el lado izquierdo). Después de este procedimiento relativamente menor, un equipo multidisciplinario de médicos evalúan diversos criterios para determinar si deben intentar la realización de la segunda etapa de la cirugía basada en una resección extendida del lóbulo más afectado.

Lo más importante de estos criterios es la "respuesta" clínica de los tumores extirpados a la quimioterapia, que está determinada por un examen patológico. Es poco probable que los pacientes cuyas metástasis no muestran una respuesta considerable sobre la base de una reducción de las células cancerosas viables obtengan beneficios de otra cirugía.

Otra consideración importante radica en saber si el hígado de los pacientes podrá recuperarse de una segunda cirugía. Para determinarlo y aumentar el porcentaje de

hígado sano que permanecerá después de la segunda operación, un radiólogo lleva a cabo una embolización venosa portal 2 semanas después de la primera intervención quirúrgica. Para calcular el grado de hipertrofia se utiliza la tomografía computarizada con cortes tridimensionales realizada antes y 3 semanas después de la embolización venosa portal.

Se ha documentado una supervivencia prolongada en los pacientes sometidos a la resección hepática en 2 etapas. De hecho, la quimioterapia más esta resección se considera curativa para un pequeño subgrupo de pacientes.²¹ Las tasas de supervivencia general de 3 y 5 años fueron de 67 y 51 %, respectivamente, en los afectados que se sometieron, al menos, al primer periodo de la resección en 2 etapas, frente a 41 y 15 %, respectivamente, de los que se le realizó quimioterapia solamente. Las tasas de supervivencia general de 3 y 5 años fueron significativamente más altas (84 y 64 %, respectivamente) en aquellos que se sometieron a la segunda etapa de la resección.²¹

En la última década se han alcanzado avances significativos en el entrenamiento de la cirugía hepatobiliar (para un número mayor de cirujanos), técnicas hepatobiliares (resecciones laparoscópicas y tecnología de ablación hepática), conducta anestésica y cuidados críticos globales, lo cual propicia que la resección hepática sea más segura e incrementa la calidad global de vida.

Datos recientes han demostrado, que actualmente las resecciones hepáticas mayores se realizan con mínima morbilidad y mortalidad. De manera intuitiva, parece que la recuperación de una cirugía mayor (abierta o laparoscópica) es más rápida que la de 2 intervenciones. Algunos estudios muestran que realizar colectomía y hepatectomía simultáneas resulta en tasas similares de morbilidad y mortalidad, pero con estadía hospitalaria más corta, que las operaciones en etapas. Además, los 2 grupos tienen tiempos operatorios, pérdida intraoperatoria de sangre y complicaciones similares.⁹

Factores adicionales tales como riesgo de anestesia general en 2 ocasiones e interrupción de la quimioterapia, necesitan ser tomados en cuenta cuando se decide hacer una resección en etapas o simultánea. La resistencia al cambio y a los nuevos métodos de tratamiento constituyen ahora un fenómeno nuevo en la medicina. La mayoría de los datos actuales sobre resecciones simultáneas de colon e hígado están aún en evolución. Muchos pacientes concurren a centros pequeños donde son capaces de realizar solo una parte del tratamiento y pueden no ser derivados a otros hasta que hayan tenido una resección o quimioterapia.⁹

TÉCNICAS ABLATIVAS

Entre las diversas técnicas ablativas utilizadas en el tratamiento de las metástasis hepáticas figuran: alcoholización, radiofrecuencia (RF) y 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.⁶

La alcoholización percutánea guiada por ultrasonido es una terapia local utilizada con mayor frecuencia en el tratamiento del carcinoma hepatocelular. La experiencia en lesiones metastásicas es menor, con tasas de éxito inferiores, debido a que la difusión del alcohol es pequeña por la presencia de tejido fibrótico intratumoral.^{6,22}

Ahora bien, la radiofrecuencia es una termoterapia que produce necrosis del tejido tumoral por calor. Consiste en una corriente eléctrica de alta frecuencia transmitida mediante un electrodo, que provoca calor por la resistencia eléctrica del tejido y alcanza temperaturas de 45 a 100 °C con destrucción de proteínas, fusión de membranas celulares y finalmente, necrosis por coagulación del tejido alrededor del electrodo. Puede aplicarse en el periodo intraoperatorio por laparotomía o laparoscopia, o bien, por vía percutánea.²³

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 %.²⁴

QUIMIOTERAPIA

Las quimioterapias locorregional y sistémica constituyen otras estrategias terapéuticas. La primera corresponde a la infusión por vía intraarterial, directamente en el hígado de agentes citotóxicos, con la intención de convertir en reseables lesiones inicialmente irresecables, o bien, con mayor frecuencia, posterior a una terapia resectiva o ablativa en metástasis de mal pronóstico clínico para disminuir la recurrencia local. 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.^{6,25,26}

Por extensión, se estableció que la quimioterapia convencional para el tratamiento de las metástasis hepáticas de origen colorrectal 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 enzima. El rango de respuestas (reducción significativa de la enfermedad medible) que se obtuvieron con estos esquemas estaba entre 20 y 30 %, rara vez estas respuestas fueron completas, con una mediana de sobrevida de 11 meses y 2 semanas. Los esquemas con infusión continua parecen mejorar estos resultados. La utilización de prodrugs 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 respuestas.^{6,27}

En los últimos años se han desarrollado nuevos productos con actividad antineoplásica en los cánceres de colon y recto avanzados: el irinotecan (inhibidor de la enzima topoisomera- α) y el oxaliplatino (droga basada en el platino que inhibe la replicación del ácido desoxirribonucleico (ADN)). Estos, adicionados a los esquemas con 5-FU - leucovorina obtienen mejores tasas de respuestas y un incremento aún discreto en la mediana de sobrevida. Los nuevos esquemas han permitido, en 20 % de pacientes con metástasis hepáticas de origen colorrectal irresecables, disminuir significativamente la magnitud de la enfermedad hepática; además, han llevado a cirugías resectivas con intención curativa, con sobrevidas de 5 y 10 años (33 y 23 %, respectivamente).^{6,28}

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, por sus siglas en inglés) que inhibe la angiogénesis tumoral, importante en el proceso de diseminación e implantación neoplásica en otros tejidos. En estudios recientes aleatorios con cáncer colorrectal metastáticos, la adición de bevacizumab

(Avas-tin®) 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. El cetuximab es un anticuerpo quimérico monoclonal contra el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR, por sus siglas en inglés), cuya vía de señalización es importante como nuevo blanco de terapias moleculares en el cáncer y está sobreexpresado en 25 a 80 % de los cánceres colorrectales. El EGFR está asociado a enfermedad avanzada con resistencia a quimioterápicos.^{6,29}

CONCLUSIONES

La presencia de metástasis hepática en el cáncer colorrectal ensombrece el pronóstico de los pacientes que la padecen; sin embargo, 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 sea tratada con intención curativa y pase a representar una fase avanzada de la afección tumoral.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Weber JC, Bachellier P, Oussoultzoglou E, Jaeck D. Traitement chirurgical des métastases hépatiques. *Encycl Méd Chir*. Paris: Elsevier SAS; 2002. p. 40-784.
2. Rivoire M, Elias D, De Cian F, Kaemmerlen P, Théodore C, Droz JP. Multimodality treatment of patients with liver metastases from germ cell tumors: the role of surgery. *Cancer*. 2001; 92(3):578-87.
3. Rose DM, Essner R, Hughes TM, Tang PC, Bilchik A, Wanek LA et al. Surgical resection for metastatic melanoma to the liver: the John Wayne Cancer Institute and Sydney Melanoma Unit experience. *Arch Surg*. 2001; 136(8):950-5.
4. Fan ST, Lo CM, Lam CM, Yuen WK, Yeun C, Wong J. Hepatectomy for hepatocellular carcinoma: toward zero hospital deaths. *Ann Surg* 1999; 229(3):322-30.
5. Flanagan L, Foster JH. Hepatic resection for metastatic cancer. *Am J Surg*. 1967; 113:551-7.
6. Martínez J, Jarufe N, González R, Álvarez M. Alternativas terapéuticas actuales de las metástasis hepáticas. *Rev Méd Chile*. 2008; 136(3):376-84.
7. 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.
8. Abad A, Figueras J, Valls C, Carrato F, Pardo E, Díaz-Rubio E, et al. Guidelines for the detection and treatment of liver metastases of colorectal cancer. *Clinical and Translational Oncology*. 2007; 9(11):723-30.
9. Martin RCG, Augenstein V, Reuter NP, Scoggins CR, McMasters KM. Metástasis hepáticas sincrónicas del cáncer colorrectal. *J Am Coll Surg*. 2009; 208(5): 842-52.
10. Hillings G, Jorgensen W. Staged or simultaneous resection of synchronous liver metastases from colorectal cancer -- a systematic review. *Colorectal Dis*. 2009; 11(1):3-10.

11. De Santibañes E, Fernandez D, Vaccaro C, Quintana GO, Bonadeo F, Pekolj J, et al. Short-term and long-term outcomes after simultaneous resection of colorectal malignancies and synchronous liver metastases. *World J Surg.* 2010; 34(9):2133-40.
12. Pérez Cabrera B, Palomeque Jiménez A, Navarro Sánchez P, González Ramírez AR, Navarro Freire F. Metástasis hepáticas de origen colorrectal sincrónicas. ¿Intervención simultánea o secuencial? *Rev Chil Cir.* 2015;67(2):158-66.
13. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, Poston GJ, Schlag PM, Rougier P, et al. Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2008; 371(9617):1007-16.
14. Adam R, Bhangui P, Poston G, Mirza D, Nuzzo G, Barroso E, et al. Is perioperative chemotherapy useful for solitary, metachronous, colorectal liver metastases? *Ann Surg.* 2010; 252(5):774-87.
15. Reddy SK, Zorzi D, Lum YW, Barbas AS, Pawlik TM, Ribero D, et al. Timing of multimodality therapy for resectable synchronous colorectal liver metastases: a retrospective multi-institutional analysis. *Ann Surg Oncol.* 2009; 16(7):1809-19.
16. Abbott DE, Cantor SB, Hu CY, Aloia TA, You YN, Nguyen S, et al. Optimizing clinical and economic outcomes of surgical therapy for patients with colorectal cancer and synchronous liver metastases. *J Am Coll Surg.* 2012; 215(2):262-70.
17. Mayo SC, Pulitano C, Marques H, Lamelas J, Wolfgang CL, de Saussure W, et al. Surgical management of patients with synchronous colorectal liver metastasis: a multicenter international analysis. *J Am Coll Surg.* 2013; 216(4):707-16.
18. Dupré A, Gagnière J, Chen Y, Rivoire M. Prise en charge des métastases hépatiques synchrones d'origine colorrectale. *Bull Cancer.* 2013; 100(4):363-71.
19. Brouquet A, Mortenson MM, Vauthey JN, Rodríguez-Bigas MA, Overman MJ, Chang GJ, et al. Surgical strategies for synchronous colorectal liver metastases in 156 consecutive patients: classic, combined or reverse strategy. *J Am Coll Surg.* 2010; 210(6):934-41.
20. Lykoudis PM, O'Reilly D, Nastos K, Fusai G. Systematic review of surgical management of synchronous colorectal liver metastases. *Br J Surg.* 2014; 101(6):605-12.
21. Tutt B. La resección en dos etapas y los regímenes de quimioterapia mejorados prolongan la supervivencia de pacientes con metástasis hepáticas del cáncer colorrectal. *OncoLog.* 2011 [citado 8 Feb 2015]; 56(4-5).
22. Giovannini M. Percutaneous alcohol ablation for liver metastasis. *Semin Oncol.* 2002; 29(2):192-5.
23. Bilchik AJ, Wood TF, Allegra DP. Radiofrequency ablation of unresectable hepatic malignancies: lessons learned. *Oncologist.* 2001; 6(1):24-33.

24. 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(6):818-25.
25. Barber FD, Mavligit G, Kurzrock R. Hepatic arterial infusion chemotherapy for metastatic colorectal cancer: a concise overview. *Cancer Treat Rev.* 2004; 30(5):425-36.
26. Cohen AD, Kemeny NE. An update on hepatic arterial infusion chemotherapy for colorectal cancer. *Oncologist.* 2003; 8(6):553-66.
27. 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(21):4097-106.
28. 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(4): 644-57.
29. 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.

Recibido: 21 de diciembre de 2015.

Aprobado: 22 de enero de 2016.

Erián Jesús Domínguez González. Hospital Provincial Docente Clínicoquirúrgico "Saturnino Lora Torres", avenida Libertadores s/n, entre calles 4ta y 6ta, reparto Sueño, Santiago de Cuba, Cuba.