
FACULTAD DE MEDICINA DE VALLADOLID

Tratamiento actual de las metástasis hepáticas de origen colorrectal

Trabajo de fin de grado

Autores: M^a del Pilar Rodríguez Prieto y Raquel Rodríguez Medina.

Tutor: Dr. Iñigo López de Cenarruzabeitia.

Promoción 2010-2016



Universidad de Valladolid

Índice:

1. Objetivo y metodología del trabajo	2
2. Análisis de la situación actual	2 – 5
3. Estudio del paciente	5 – 8
4. Evaluación del paciente con MHCCR	8 – 11
5. Indicaciones quirúrgicas	11 – 12
6. Tratamiento de las MHCCR	12 – 18
7. Nuevas estrategias en el tratamiento de las MHCCR	18 – 21
8. Tratamiento de las MHCCR según su aparición sincrónica ó metacrónica	21 – 22
9. Conclusiones	23
10. Anexo y referencias	24 – 26

ABREVIATURAS

CCR: cáncer colorrectal.

FA: fibrilación auricular.

FP: fase portal.

MHCCR: metástasis hepáticas de origen colorrectal.

LOE: lesión ocupante de espacio.

TC: tomografía computerizada.

RMN: resonancia magnética nuclear.

PET: tomografía por emisión de positrones.

USC: ultrasonografía con contraste.

CEA: antígeno carcinoembrionario.

ARF: ablación por radiofrecuencia.

EVP: embolización de la vena porta.

EVT: exclusión vascular total.

5-FU: 5-fluorouracilo.

ALPPS: asociación de partición hepática y ligadura portal para hepatectomía diferida.

TRATAMIENTO ACTUAL DE LAS METÁSTASIS HEPÁTICAS DE ORIGEN COLORRECTAL

Con este trabajo queremos resaltar la importancia del impacto que consiguen tanto el tratamiento quirúrgico (siendo el único curativo) como las distintas terapias complementarias a éste, a la hora de abordar las metástasis hepáticas de origen cáncer colorrectal (MHCCR). Algo que unos años atrás era imposible, por no decir casi impensable con los medios, estudios y técnicas que existían en el momento.

No es necesario pensar en un pasado muy lejano, ya que los avances en este campo han sido en un período de tiempo relativamente corto.

Nuestro trabajo es el resultado de una revisión bibliográfica de artículos adquiridos en: medline, uptodate y revistas de gran impacto como Lancet. Con un gran volumen inicial de artículos, hemos analizado aquellos que nos parecen de mayor impacto para llevar a cabo nuestra revisión. Centrándonos en artículos de habla inglesa con las siguientes Key-words: incidence colorectal cancer, colorectal cancer/liver metastases, diagnostic of liver metastasis, treatment of liver metastases, new techniques in the treatment of liver metastases.

- I. ANALISIS DE LA SITUACIÓN ACTUAL:
 - Introducción y epidemiología. Impacto en la sociedad actual.

El hígado es un órgano de gran relevancia en el conjunto de toda la economía del cuerpo humano. Desempeña funciones metabólicas complejas, hematopoyéticas en el feto, capacidad de detoxificación y depuración, así como relevante papel en el catabolismo proteico, síntesis de factores de coagulación, función digestiva, inmunológica, etc. Además recordar como participa y se relaciona en las funciones de otros órganos como el corazón, riñón o el sistema biliar.

Todo ello ayudará a entender mejor la forma de presentación de estas metástasis, es decir, su carcinogénesis, los marcadores tumorales que se expresan y los valores que se asocian a un comportamiento específico; pudiendo así afinar más aún en un tratamiento individualizado.

A nivel mundial el cáncer colorrectal tiene una alta frecuencia siendo el tercero en incidencia entre los varones en países desarrollados (tras los tumores de pulmón y próstata), y el segundo entre las mujeres (tras el cáncer de mama), con aproximadamente un millón de nuevos casos al año en todo el mundo (550000 hombres y 470000 mujeres), representando alrededor del 14.6% y el 15.2%, respectivamente, de todos los tumores malignos diagnosticados.

Siendo en España, el cáncer colorrectal la segunda neoplasia maligna más frecuente diagnosticada así como la segunda causa de muerte por neoplasia maligna. Se diagnostican unos 22000 casos anuales, lo que representa el 12.7% de los tumores del sexo masculino (12500 casos) y el 15% de los femeninos (9500 casos).

La incidencia en nuestro país, se puede considerar alta en ambos sexos siendo, según los datos del Registro de Cáncer Nacional, la incidencia ajustada de cáncer de colon en el hombre de 22 y en la mujer de 19.8 nuevos casos por 100000 habitantes y año y la de recto es de 12.7 y 6.7 nuevos casos en el hombre y en la mujer, respectivamente, por 100000 habitantes y año (tasa ajustada mundial ¹: 36.8 nuevos casos/100000 habitantes/año en hombres y 22.5 en mujeres) y su tendencia es a aumentar, con más celeridad en el sexo masculino.

El promedio de edad de la incidencia de cáncer de colon es de 68 años en los hombres y de 70 años en las mujeres y el de recto es de 69 para los hombres y de 70 años para las mujeres. Los carcinomas colorrectales hereditarios no polipósicos (Síndrome de Lynch) en los que se presenta inestabilidad de microsatélites en genes (MSH2, MLH1, MSH6 y hPMS2), se asocia generalmente, a series de individuos más jóvenes.

En base a todo esto se han obtenido los siguientes resultados en función del manejo de las MHCCR

- a. Con el tratamiento exclusivo del tumor primario sólo se obtiene una supervivencia del 8% a los 5 años y del 0% a los 10 años.
- b. Si el tratamiento inicial es de las metástasis seguido del tratamiento del tumor primario, el pronóstico es mucho más favorable, con una supervivencia del 50% a los 10 años.

Hoy en día la importancia del estudio precoz del paciente con clínica (síndrome constitucional, rectorragia, hematoquecia) como el screening (sangre ocultas en heces) que se está implantando en muchas comunidades autónomas supone un arma fundamental para un mejor abordaje de estos pacientes, obteniendo satisfactorios resultados siendo la detección del cáncer precoz.

Cribado de lesiones de colon en pacientes con antecedentes familiares de cáncer o pólipos de colon

Relación familiar	Número de familiares	Edad al diagnóstico	Edad 1ª colonoscopia	Periodicidad
1 ^{er} grado	1	<60	40 años o edad de diagnóstico del familiar – 10 años.	5 años
	1	≥60	40 años.	10 años
	2	-	40 años o edad de diagnóstico del familiar – 10 años.	5 años
2º grado	1	-	50 años	10 años
	2	-	40 años	10 años
3 ^{er} grado	-	-	50 años	10 años

Estudios de colonoscopia tras resección de cáncer de colon

Colonoscopia previa a cirugía	Endoscopia tras cirugía	Resultados de colonoscopia	de Sigüientes colonoscopias				
			No	Si	3 años	5 años	
Completa	1 año	Adenoma vellosos, pólipo >1cm o displasia de alto grado	No	Si	3 años	5 años	5 años
Incompleta	6 meses		Si	1 año	Según resultado		

Recomendaciones para la supervisión e intervalos de seguimiento de pacientes con polipectomías previas

Resultados de la colonoscopia de base	Revisión recomendada
No pólipos o pólipos hiperplásicos de <10 mm en recto y sigma	10 años
Pólipos adenomatosos, carcinoma no invasivo de pequeño tamaño	
1-2 adenomas de <10 mm sin familiares de 1 ^{er} grado con CCR	5-10 años
1-2 adenomas de <10 mm con familiares de 1 ^{er} grado con CCR	3 años
3-10 adenomas tubulares	3 años
>10 adenomas	<3 años
≥1 adenomas de ≥10 mm	3 años
≥1 adenomas vellosos	3 años
Adenoma con alto grado de displasia (HGD).	3 años
Carcinoma no invasivo ≥2 cm y sésil: Biopsia de la base en:	3-6 meses

Lesiones serradas	Control años
Pólipo sésil serrado <10 mm sin displasia	5 años
Pólipo sésil serrado ≥10 mm o pólipo sésil serrado con displasia o adenoma serrado	3 años
Síndrome de poliposis serrada (1 de los siguientes): <ul style="list-style-type: none"> - ≥5 pólipos proximales a sigmoides con ≥2 de ≥10 mm. - Cualquier pólipo serrado proximal al sigmoide con historia familiar de síndrome de poliposis serrada. - >20 pólipos serrados de cualquier tamaño en colon. 	1 año

II. ESTUDIO DEL PACIENTE

El grueso de los pacientes vienen derivados de consultas de digestivo, oncología o incluso de medicina interna a cirugía general, ya que son pacientes con tumor primario colorrectal conocido. Son importantes los tres siguientes aspectos:

- *Estado del paciente:* factores de riesgo, otras enfermedades, siendo fundamental en estos casos el estudio de la función hepática.
- *Lesión primaria conocida:* cáncer colorrectal
- *Lesiones secundarias:* metástasis hepáticas y/o pulmonares.
 - o Sincrónicas
 - o Metacrónicas

1. **Estudio general del paciente.**

- Estudio general :
 - Analítica
 - Marcadores tumorales.
 - Ecografía con contraste.
 - Biopsia y análisis del gen K-Ras.
 - TC toraco-abdomino-pélvico.
 - RNM en caso de alergia al contraste iodado y/o dudas diagnósticas.
 - PET-TAC: en casos de sospecha de enfermedad extrahepática no confirmada con el TC; en metástasis metácronas de neoplasia de recto; en las síncronas con gran cantidad de enfermedad.
 - Valorar la reseccabilidad en el Comité.
 - Valorar la operabilidad (anestesia).

Queda clara la importancia del estudio del paciente de forma multidisciplinar por radiólogos, anatomopatólogos, cirujanos y oncólogos.

2. **Estudios de la función hepática**

La norma son pacientes con hígado sano salvo ciertas afectaciones debidas al tratamiento quimioterápico empleado de forma neoadyuvante (*blue liver con el oxal-platino y el yellow liver con el irinotecan*) cuyos efectos se resuelven pasadas de 4 a 6 semanas.

2.1.1 **Valoración de la reserva funcional**

Este parámetro resulta fundamental a la hora de planear la resección hepática más adecuada. Una vez decidida cuál es la técnica de resección más adecuada, la siguiente pregunta es si el remanente hepático es suficiente en calidad y cantidad.

En relación con la calidad, en los casos con antecedentes personales de sospecha de hepatopatía, alteraciones de la función hepática o de la morfología hepática, se debe realizar un estudio volumétrico con TC helicoidal. Se puede realizar una biopsia del hígado no tumoral para valorar la reserva funcional hepática.

En la relación con la cantidad de hígado que debemos dejar:

- Un paciente con un hígado sano, puede tolerar una hepatectomía de hasta el 75-80% del volumen de hígado no tumoral. Aunque de forma general en nuestros pacientes post tratamiento quimioterápico se intenta mantener al menos el 40%.
- En caso que el remanente hepático no sea suficiente se puede utilizar la embolización portal selectiva de la rama derecha de la porta para conseguir una hipertrofia compensadora del lóbulo izquierdo.

El volumen hepático total se relaciona con la superficie corporal y es fácil de calcular mediante la fórmula de Urata, para esto nos servimos de técnicas de imagen para su cálculo:

$\text{Volumen hepático en cm}^3 = 706 \times \text{Superficie Corporal en m}^2 + 2.4$
--

3. **Marcadores tumorales**

Son sustancias producidas por el tumor o por el organismo en respuesta a la presencia del mismo (y también de ciertas condiciones no tumorales), que se pueden detectar en concentraciones mayores de lo normal en la sangre, la orina o los tejidos corporales.

La determinación aislada de los niveles de marcadores tumorales no es suficiente para el diagnóstico específico de tumor ni de órgano, dado que:

- Los marcadores pueden elevarse en enfermedades no neoplásicas.
- Los marcadores no se encuentran en concentraciones elevadas en todos los casos de cáncer, especialmente en los estadios precoces de la enfermedad.
- Muchos marcadores tumorales no son específicos, por lo que sus niveles pueden alterarse en más de un tipo de tumor.

A efectos prácticos, el uso clínico habitual se limita a las determinaciones CA 19.9 y el CEA tanto en el tumor primario como en las metástasis hepáticas. En las metástasis hepáticas, el nivel sérico de CEA se ha mostrado factor pronóstico significativo de supervivencia a largo plazo en las metástasis sometidas a resección.

Por lo que es importante recalcar su importancia sobretodo en el seguimiento del paciente ante una posible recidiva tumoral, formando éstos parte de los Criterios de Fong y Bluzgant:

1. La presencia de adenopatías positivas del tumor primario.
2. Intervalo libre de enfermedad < 12 meses.
3. >1 tumor.
4. Tamaño de la mayor metástasis > 5 cm.
5. CEA > 200 ng/ml.

En base a esto se obtienen datos probables en la supervivencia de los pacientes:

PUNTUACION DEL RIESGO CLINICO EN LAS MHCCR

Score	Survival (%)					Median (months)
	1 year	2 years	3 years	4 years	5 years	
0	93	79	72	60	60	74
1	91	76	66	54	44	51
2	89	73	60	51	40	47
3	86	67	42	25	20	33
4	70	45	38	29	25	20
5	71	45	27	14	14	22

Each risk factor is 1 point: node-positive primary, disease-free interval, <12 months, >1 tumor, size >5 cm, carcinoembryonic antigen (CEA) >200ng/ml.

III. EVALUACION DEL PACIENTE CON MASA TUMORAL HEPATICA.

Lo más importante es realizar el diagnóstico diferencial de las lesiones focales hepáticas en función de los escenarios clínicos en que se presenten.

Básicamente se pueden encontrar tres contextos clínicos en los cuales se identifique una lesión focal hepática, pero sólo desarrollaremos el foco metastático con neoplasia primaria ya conocida.

- 1: Nódulo y hepatopatía crónica: hepatocarcinoma.
- 2: Nódulo incidental: quiste hepático, hemangioma, adenoma o la hiperplasia nodular.
- 3: Neoplasia primaria conocida (cáncer colorrectal): metástasis.

Ante el hallazgo de una LOE hepática en pacientes con hígado sano y tumor primario conocido, cáncer colorrectal, (CCR) concluimos en el diagnóstico de metástasis hepática. Siendo la metástasis la LOE más frecuente en el hígado.

Si bien es verdad que necesitamos de dos pruebas diagnosticas por imagen que concluyan las mismas características para tener un diagnóstico de certeza. Debemos tener en cuenta que generalmente son pacientes con lesión sólida y CEA o marcadores tumorales elevados.

El primer diagnóstico a considerar son las metástasis pero también se deben considerar otros diagnósticos como la esteatosis focal, el hemangioma, los quistes y las lesiones benignas infracentimétricas.

- Estudio de las metástasis

Primero de todo, *¿qué son las metástasis?*, son localizaciones secundarias de células tumorales en distinta localización a la de la enfermedad inicial. En nuestro caso las MH, las cuales son tumores secundarios del hígado cuyo origen se sitúa, por orden de frecuencia en colon, páncreas, mama, ovario, recto y estómago.

Centrándonos en las MHCCR:

- Un 15-20% se presenta en el momento del diagnóstico del tumor primario o como hallazgo incidental de la cirugía (sincrónicas). Teniendo un compartimiento más agresivo aunque responden mejor al tratamiento.
- El resto de las metástasis aparecen en un 25-35% de los operados durante el seguimiento (metacrónicas), en un periodo al menos de 12 meses tras diagnóstico del tumor primario, aunque lo más frecuente es su hallazgo entre los 2 o 3 primeros años. Estas al contrario presentan menor agresividad (tienen un crecimiento más lento) aunque su pronóstico es más sombrío.

La clave de la indicación del tratamiento más adecuado de las MHCCR, es el trabajo realizado por un equipo multidisciplinar que incluya, radiólogos, radioterapeutas, digestólogos, anatomopatólogos, oncólogos y cirujanos hepáticos. Abordaje multidisciplinar e individualizado.

En el caso de las MHCCR se ha demostrado que la resección, con criterios oncológicos de radicalidad consigue supervivencias de entre el 25-45% a los 5 años y del 20-30% a los 10 años.

- Pruebas de imagen

En este punto es imprescindible la realización de pruebas de imagen muchas de las cuales son preoperatorias para saber el grado y localización de la extensión y posoperatorias (en caso de que sea posible la cirugía) para conocer el estado tras la intervención y la evolución del paciente para el diagnóstico precoz de recidivas.

1. Ecografía preoperatoria

La ecografía es el método de exploración hepática más rápido, accesible y barato. Es una técnica no invasiva que junto con las determinaciones de laboratorio debe ser obligada en todo paciente con sospecha de enfermedad hepática. Destacando la ecografía con contraste:

Actualmente, se emplean como contrastes ecográficos microburbujas (SonoVue es actualmente el contraste que se emplea más frecuentemente. Las microburbujas de SonoVue contienen Hexafluoruro Sulfúrico estabilizadas con surfactantes), ya que la ultrasonografía puede aprovechar la respuesta específica que produce el sonido al incidir sobre las mismas.

En este momento comienza la fase portal que dura hasta los 120 segundos, pasando posteriormente a la denominada fase tardía. La señal de las microburbujas suele desaparecer a los 240-360 segundos de su administración.

- En la USC la MHCCR exhibe un claro realce en la fase arterial en comparación con el hígado circundante (hipercaptación), que está muy poco contrastado en esta fase.
- En fase portal se produce un lavado del contraste, y la mayoría de los MHCCR se van haciendo menos ecogénicos hasta aparecer frecuentemente hipoecogénicos en fase tardía.

Con ecógrafos y software específicos para esta técnica se puede explorar el contraste que circula por la sangre en las diferentes fases vasculares del órgano de interés. Es fácil de usar, los efectos secundarios son mínimos y sólo requiere unos minutos para su empleo.

2. Tomografía computerizada helicoidal

La TC helicoidal preoperatoria, tiene como objetivo el estudio de extensión descartando la presencia de enfermedad extrahepática y extrapulmonar, conocer el número, tamaño y localización de las metástasis y planear el tipo de resección más adecuada. Es el método con mayor fiabilidad diagnóstica para la evaluación de las metástasis hepáticas.

En el hígado, la diferencia de densidad intrínseca entre el parénquima hepático y la mayoría de lesiones tumorales es muy pequeña y generalmente

es necesario administrar contraste endovenoso para aumentar estas diferencias de densidad. Gracias a su gran velocidad la permite estudiar el hígado sucesivamente en fase arterial (FA) y en fase portal (FP). Esto es lo que se conoce como TC helicoidal bifásico.

Si no se dispone de TC helicoidal, la TAC con portografía puede ser el método de elección, teniendo en cuenta que es más útil para descartar nuevas lesiones que para confirmar como metástasis las ya detectadas.

3. Resonancia magnética nuclear

La RM con gadolinio es la exploración de elección en caso de dudas diagnósticas con el hemangioma o con la infiltración grasa focal.

La utilización de contrastes ferromagnéticos o de manganeso, consigue resultados superponibles o superiores al TC helicoidal.

La RM debe reservarse para los pacientes con antecedentes de reacciones adversas severas al contraste yodado, esteatosis hepáticas severas y para solucionar dudas diagnósticas no resueltas mediante TC.

4. Tomografía por emisión de positrones

El PET ha demostrado su valor en el diagnóstico de la enfermedad locorregional, peritoneal o ganglionar y sistémica, aunque no ha mejorado el rendimiento en el diagnóstico de nuevas lesiones hepáticas. Su indicación fundamental es el grupo de pacientes con mayor riesgo de enfermedad peritoneal o hepática oculta. De gran utilidad para el seguimiento del enfermo para control de persistencia de enfermedad tras resección o la aparición de nueva enfermedad.

IV. INDICACIONES QUIRÚRGICAS:

La cirugía resectiva de las MHCCR es la extirpación de todas las lesiones con un margen libre de tumor sin poner en peligro la vida del paciente. Se debe extirpar el tumor de forma que no queden restos macroscópicos ni microscópicos (anatomopatológicamente: 1 mm de margen libre de células tumorales), es lo que se llama resección R0. Se habla de resección R1 cuando microscópicamente no hay márgenes libres de tumor o es menor de 1 mm, y de resección R2 cuando quedan restos del tumor visibles a simple vista (restos macroscópicos).

Dicha cirugía no debe terminar con tumor residual micro o macroscópico ya que esto no prolonga la supervivencia, por lo que estaría contraindicada.

Antes de hacer cirugía de las metástasis hepáticas es imprescindible:

- Que el tumor primario esté controlado.
- Hacer un diagnóstico de extensión intrahepática.
- Excluir la enfermedad extrahepática (excepto metástasis pulmonares)

Las condiciones requeridas para indicar cirugía de las metástasis hepáticas son:

- Operabilidad del paciente en ausencia de contraindicación para la cirugía mayor.
- Expectativas globales de mortalidad en cirugía hepática inferiores al 5% como mínimo.
- Condiciones de reseccabilidad:
 - Posibilidad de exéresis con margen libre de la enfermedad hepática y extrahepática, inclusive de forma sincrónica o diferida.
 - Mantenimiento de parénquima viable suficiente (entre el 30% y 40% de parénquima).

En los casos dudosos es preciso analizar los factores pronósticos antes de aconsejar al paciente sobre la cirugía. Ante una indicación límite, siempre primará el objetivo de “no dañar” sobre el de tratar, ya que la mortalidad de la mayoría de las series se debe a indicaciones forzadas.

En conclusión, se acepta que:

- No debe haber enfermedad extrahepática.
- No debe haber recurrencia del tumor primario en otro sitio que no sea el hígado.
- Debe ser posible técnicamente la resección.
- La condición del hígado remanente debe ser adecuada para evitar la insuficiencia hepática postoperatoria.
- La condición del paciente permita este tipo de cirugía (comorbilidad).

V. TRATAMIENTO DE LAS MHCCR

∂ Quimioterapia

A. Quimioterapia en pacientes con metástasis hepática colorrectal reseccable al diagnóstico:(15-20%)

Los datos indican que la quimioterapia antes y después de la intervención quirúrgica puede aportar beneficios significativos.

El uso de un tratamiento sistémico adyuvante o neoadyuvante está preconizado ampliamente como un estándar de tratamiento en los casos de resección hepática y fue el objetivo de estudios de un solo centro con XELOX/FOLFOX25 y XELOX más bevacizumab²⁶. Hasta el presente, sólo un estudio ha mostrado beneficios claros. En este ensayo aleatorizado, 109 pacientes (75 evaluables) con una o tres lesiones hepáticas recibieron floxuridina por la arteria hepática más 5-FU intravenoso (n = 30) o ninguna terapia adicional (n = 45) tras la hepatectomía. Las tasas a los 4 años sin recidiva (46% frente a 25%; p = 0,04) y las tasas a los 4 años sin recidiva en hígado (67% frente a 43%; p = 0,03) fueron significativamente mejores en el grupo con terapia coadyuvante.

Las diferencias de supervivencia mediana no fueron estadísticamente significativas (64% frente al 49%; p = 0,6), sin embargo, el ensayo carecía de suficiente poder estadístico como para evaluar la supervivencia total.

B. Quimioterapia sistémica en pacientes con metástasis hepática colorrectal no resecable.

La quimioterapia sistémica es actualmente el principal tratamiento para la MHCCR no resecable. La incorporación de fármacos como el oxaliplatino y el irinotecán han conducido a una mejora de la supervivencia mediana, así como de las tasas de respuesta, respecto a las obtenidas previamente con tratamientos basados en 5-FU/leucovorin. El desarrollo de la fluoropirimidinas orales también ha mejorado las opciones de tratamiento para estos pacientes.

La eficacia mejorada de los nuevos regímenes para lograr la regresión tumoral permite que más pacientes puedan llegar a convertirse en candidatos a la resección. Actualmente, sin embargo, existe una tendencia creciente a utilizar combinaciones de más de dos agentes quimioterapéuticos. Así, la triple asociación de 5-FU, irinotecan y oxaliplatino (Folfirinox) da una tasa de respuesta de 70,6% y permite incrementar notablemente la resecabilidad. La otra posibilidad es combinar quimioterapia clásica con agentes biológicos.

Las mejores tasas de respuesta con el uso de nuevas terapias dirigidas a la MHCCR han incrementado aun más la proporción de pacientes aptos para la resección secundaria. Los dos agentes principales son: bevacizumab (un anticuerpo monoclonal humanizado recombinante dirigido contra el factor de crecimiento de endotelio vascular) y el cetuximab (un anticuerpo monoclonal quimérico humano-murino contra el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR)). El gen de K-RAS codifica para transductores importantes de la señal para muchos receptores celulares, incluyendo EGFR. Si hay una mutación en este gen de KRAS, las drogas que inhiben EGFR, incluyendo cetuximab, es poco probable que haya respuesta a los inhibidores de EGFR.

ð Radiología intervencionista

Los avances de la radiología intervencionista, en particular de los denominados procedimientos progeneradores como EVP y la ablación térmica por radiofrecuencia (ARF), microondas, crioablación y electroporación han contribuido al manejo de pacientes con MHCR ya que sirven para intentar aumentar la proporción de hígado que permanecerá después de una resección.

A. Embolización de la vena portal:

La EVP se utiliza para inducir hipertrofia compensatoria del hígado remanente futuro en pacientes programados para ser sometidos a una importante resección hepática por cáncer y que presentarían un volumen hepático residual escaso, incompatible con la vida, tras la cirugía.

Las indicaciones de la EVP (realizada con mayor frecuencia en el derecho) dependen de la calidad y del volumen del parénquima hepático. Es necesaria la medición volumétrica por TAC tridimensional para calcular el volumen hepático total y el volumen del futuro hígado remanente. En los pacientes con un hígado por lo demás normal, las pautas actuales recomiendan la EVP preoperatoria cuando la razón entre el volumen del futuro remanente hepático y el volumen hepático total estimado sea menos del 25%. Sin embargo, los pacientes con alto riesgo (tratados con quimioterapia neoadyuvante intensiva) deben someterse a una EVP cuando el cociente sea inferior al 40%.

Las complicaciones son poco comunes y similares a las asociadas con otros procedimientos percutáneos transhepáticos.

La EVP ha contribuido claramente a aumentar el número de pacientes que pueden researse sin insuficiencia hepática posoperatoria.

Otro problema con la embolización portal en pacientes con metástasis bilobular es el crecimiento de lesiones tumorales en el contralateral. Se observó que durante la regeneración hepática después de la embolización portal derecha, la tasa de crecimiento de la metástasis hepática en el izquierdo era más rápida que el parénquima hepático. Por estas razones, en pacientes con enfermedades bilobulares que necesitan un procedimiento progenerativo, todas las lesiones en el lado expuesto a hipertrofia antes de la cirugía deben tratarse.

B. Ablación térmica por radiofrecuencia/ microondas/ crioablación/ electroporación.

La ARF es una técnica usada frecuentemente en la destrucción local de MHCCR y ha ganado popularidad debido a su uso relativamente sencillo, y a su efectividad como tratamiento coadyuvante. Para el tratamiento de la MHCCR, la ARF se puede usar como un tratamiento definitivo en sí mismo, como un procedimiento complementario a la cirugía, o en el tratamiento de metástasis recurrente después de la cirugía.

Los resultados hasta ahora muestran que la ARF debe restringirse a casos en los que el tamaño de la lesión dominante es inferior a los 3 cm o cuando existe un máximo de tres tumores.

Ablación por microondas: tienen la misma finalidad que la ablación por radiofrecuencia.

Crioablación: también llamada criocirugía, crioablación o terapia de crioablación dirigida, es un tratamiento mínimamente invasivo que usa un frío intenso para congelar y destruir un tejido enfermo, incluyendo las células cancerosas.

Electroporación: La electroporación o electropermeabilización consiste en provocar un aumento significativo de la conductividad eléctrica y la permeabilidad de la membrana plasmática celular mediante un campo eléctrico aplicado externamente. Se ha descubierto que un voltaje más alto de electroporación puede destruir las células diana en una zona bastante reducida, sin afectar a células vecinas. Esto podría representar un tratamiento prometedor para el cáncer.

ð Cirugía

La cirugía hepática ha progresado de forma paralela a las mejoras acaecidas en la quimioterapia y la radiología intervencionista.

Con el uso rutinario de imágenes de ultrasonido en el intraoperatorio, es posible realizar una localización precisa de las lesiones hepáticas y planificar la resección, lo que permite extraer todas las lesiones posibles con un margen claro y, al mismo tiempo, preservar el máximo parénquima hepático. Estas mejoras en la planificación y técnicas quirúrgicas es directamente responsable de la baja mortalidad hospitalaria.

Como parte de estas mejoras quirúrgicas, hay que destacar algunas técnicas:

A. Hepatectomía en dos etapas:

Se trata de una estrategia quirúrgica utilizada para metástasis hepáticas colorrectales que no son resecables al diagnóstico debido a su carácter multinodular, bilateral o porque su tamaño. Este tipo de intervención consta de dos hepatectomías, que son posibles gracias a la capacidad regenerativa del hígado. El objetivo de la primera hepatectomía es tornar la segunda resección en curativa.

Durante la primera etapa, se resecan el mayor número de metástasis posible del lóbulo hepático menos afectado y se realiza la ligadura de la vena portal contralateral. Después de un intervalo durante el cual se regenera el futuro remanente hepático, se resecan las restantes lesiones tumorales localizadas en el lóbulo contralateral (la segunda intervención).

Para controlar el crecimiento del tumor entre las dos intervenciones, se administra generalmente quimioterapia. Siempre los casos tratados mediante esta técnica requiere también EVP.

B. Hepatectomía repetida

El hígado es el sitio primario de recidiva tumoral después de una hepatectomía. En tales casos, una nueva hepatectomía se ha asociado con una supervivencia a los 5 años equivalente a la lograda con cirugía primaria, con un riesgo quirúrgico igualmente bajo. Es el factor pronóstico más importante de supervivencia a largo plazo.

C. Cirugía hepática extrema

La afectación de importantes estructuras vasculares (vena cava o venas hepáticas) por las metástasis hepáticas se considera una contraindicación a la cirugía en las metástasis hepáticas colorrectales. Sin embargo, en la actualidad esta situación clínica ha dejado de ser considerada una contraindicación gracias a la experiencia adquirida con la exclusión vascular total (EVT) del hígado junto con la reconstrucción vascular.

Estas técnicas permiten las intervenciones quirúrgicas hasta en este grupo de pacientes, sin exponerlos a riesgos de pérdida masiva de sangre ni de embolia gaseosa. La EVT consiste en ocluir el flujo de entrada y salida hepático.

Aunque se cree que es seguro interrumpir el flujo sanguíneo hepático hasta 60 minutos, en un procedimiento de resección y reconstrucción vascular, 60 minutos de isquemia pueden no ser suficientes. Por tanto, debe instaurarse una perfusión hipotérmica del hígado.

∅ ALPPS (TÉCNICA DE LIGADURA DE VENA PORTAL CON TRANSECCIÓN HEPÁTICA):

La asociación de partición hepática y ligadura portal para hepatectomía diferida (ALPPS) ha sido introducida en los últimos años como una estrategia novedosa para evitar la insuficiencia hepática posthepatectomía y permitir la resección en pacientes con enfermedad localmente avanzada, considerados previamente irresecables debido a un remanente hepático insuficiente. Esta técnica basa sus principios en dejar el hemihígado tumoral privado de flujo portal dirigiendo este al hígado para hipertrofiar, mientras que la prevención de flujo cruzado intraparenquimatoso mediante la transección hepática maximiza el aumento de volumen en el remanente hepático. Son candidatos a esta cirugía aquellos pacientes con lesiones marginalmente resecables o primariamente irresecables unilaterales o bilaterales debido a un remanente hepático futuro inadecuado ya sea en volumen y/o calidad.

VI. NUEVAS ESTRATEGIAS EN EL TRATAMIENTO DE LAS MHCCR

Hoy, los pacientes con CCR metastásico deben ser tratados por equipos multidisciplinarios formados por cirujanos, oncólogos y radiólogos. Existen pruebas que respaldan el beneficio de añadir quimioterapia perioperatoria a la cirugía. Además, el beneficio potencial derivado de la quimioterapia coadyuvante condujo a una reconsideración por parte de los expertos sobre el mejor momento para administrar quimioterapia a los pacientes con CCR e inicialmente, metástasis resecables de hígado y pulmón.

Una excepción a quimioterapia preoperatoria es, sin embargo, para aquellos pacientes con una sola metástasis metacrónica resecable que pueden ser derivados directamente a cirugía, y esto constituye < 10% de los pacientes examinados en la práctica clínica habitual. Todos los otros pacientes con metástasis resecables deben ser tratados directamente con quimioterapia.

Por otro lado, también se ha convertido en estrategia estándar administrar quimioterapia coadyuvante posoperatoria a todos los pacientes sometidos a resección. Para los pacientes que no respondan a la quimioterapia, existen dos estrategias de tratamiento disponibles:

- a) Cambiar a un nuevo protocolo de quimioterapia
- b) Resección hepática antes de que la metástasis se vuelva irresecable.

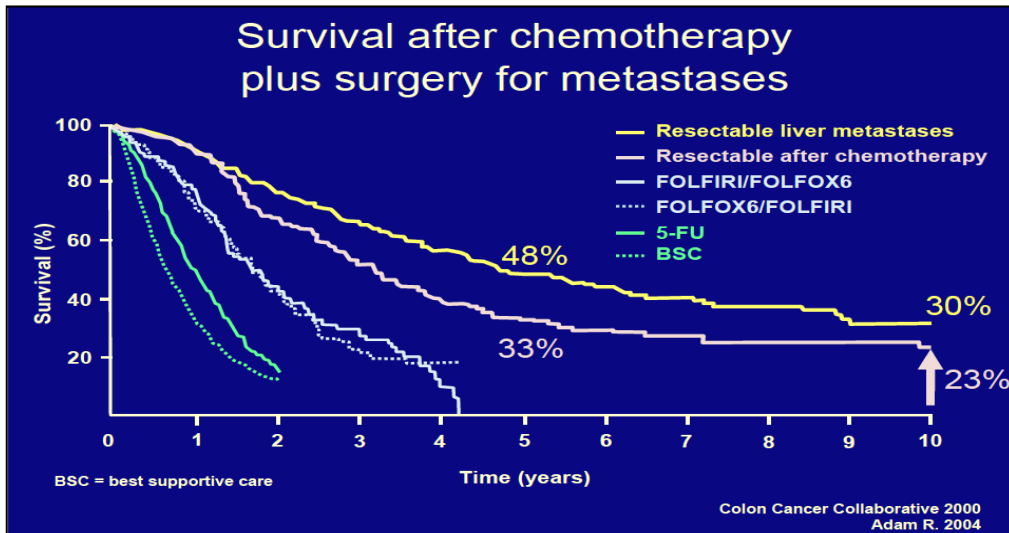
Sin embargo, teniendo en cuenta que la cirugía continúa siendo el único tratamiento que tiene potencial curativo por sí mismo, en ciertas situaciones este puede ser el tratamiento preferido, aunque la resistencia al tratamiento médico signifique por lo general que el paciente tiene una biología tumoral desfavorable.

Estudio de 2143 pacientes con CCR Estadio IV	
Tratados con quimioterapia neoadyuvante.	Progresión en Quimioterapia 8.2% Supervivencia a los 5 años con resección de MHCCR en Progresión (35%)
	3 Factores de Mal Pronóstico:
	Número MHCCR >3
	Tamaño MHCCR ≥50mm
	CEA ≥200 ng/mL
Sin factores de mal pronóstico la supervivencia a los 5 años es >50%	
Con un factor de mal pronóstico (excepto CEA) la supervivencia a los 5 años está entre 19.1 y 29.9%.	
<p><i>La Quimioterapia Sistémica es el Tratamiento de Elección:</i> <i>Evita la necesidad de Cirugía sin afectar en la Supervivencia (Sv 2á, 41% vs 44%)</i> <i>Se asocia con menor Estancia Hospitalaria (11d vs 20d)</i></p>	

No. of factors	>3 metastases	Size ≥ 50 mm	CEA ≥ 200 ng/mL ^a	Survival	
				3 years (%)	5 years (%)
0	0	0	0	60.5	53.3
1	1	0	0	38.2	29.9
	0	1	0	26.7	19.1
2	0	0	1	7.9	4.1
	1	1	0	8.0	4.2
	1	0	1	0.8	0.2
3	0	1	1	0.1	0
	1	1	1	0	0

Abdalla EK, et al. Expert Consensus Statement. HPB 2013;15:119-130.

Viganò L, et al. Ann Surg Oncol 2012;19:2786-2796.

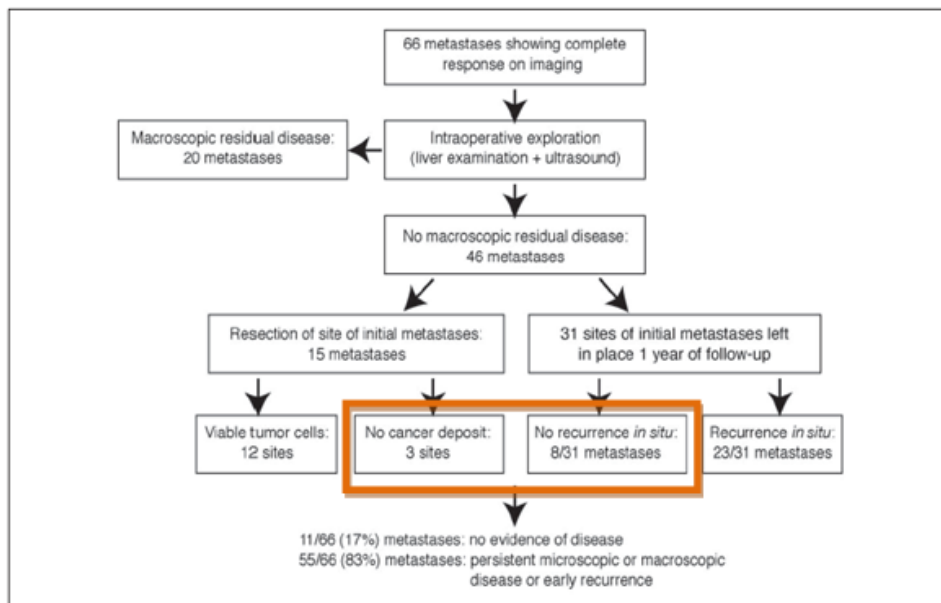


Adam R, et al. *Ann Surg* 2004;240:644–658

La situación es mucho más sencilla para los pacientes cuyas metástasis son inicialmente irresecables al administrar terapia sistémica se logra una respuesta adecuada, en alguno de los casos esta respuesta puede ser completa lo que llamamos “vanishing metastases”.

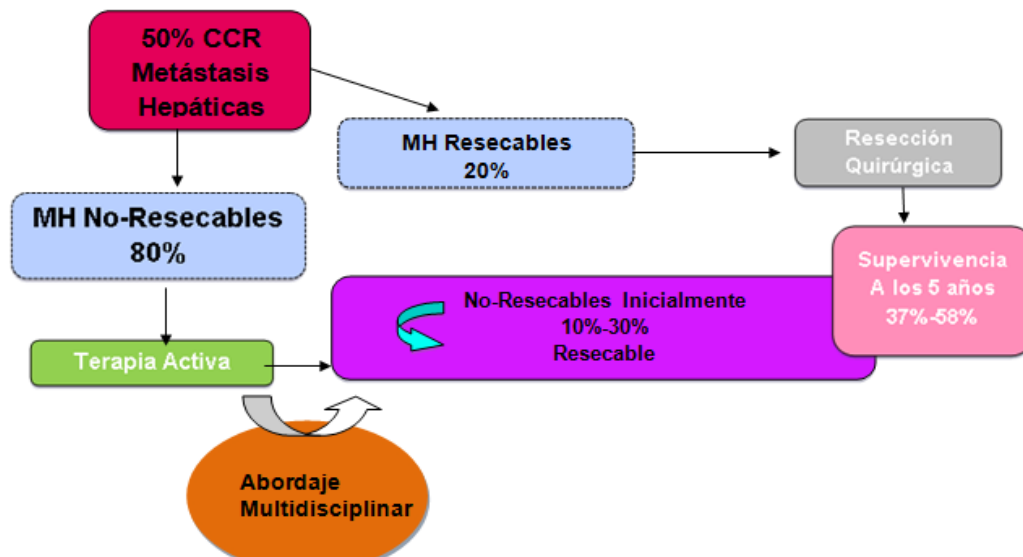
Estudio y seguimiento realizado en de 66 pacientes con MHCCR

Situación diagnóstica de las metástasis hepáticas en los pacientes con cáncer colorrectal.



Por lo que se aconseja resear las metástasis aun cuando estas han desaparecido macroscópicamente, ya que es más frecuente que queden células malignas microscópicas.

VII. TRATAMIENTO DE LAS MHCR SEGÚN SU APARICION SINCRONICA O METACRONICA



1. Metástasis sincrónicas:

Aquellas cuyo diagnóstico es simultaneo al del tumor primario.

A. Irresecables: el tratamiento de elección es la quimioterapia sistémica. El tratamiento no quirúrgico del tumor primario es la postura racional, siempre que el tumor primario sea asintomático. La terapia activa puede convertir las metástasis irresecables en resecables, entonces se tratarían como tal.

La resección del CCR no mejora la supervivencia en pacientes con MHCR que no se van a resear.

B. Resecables:

- Cirugía en dos tiempos (abordaje clásico): Se utiliza cuando hay una complicación del tumor primario.
- Con los protocolos quimioterapicos actuales no existe base racional que sustente la resección del tumor que no esté complicado previamente a las MHCCR.

- Cirugía en un tiempo (simultánea) vs cirugía en dos tiempos (abordaje inverso): los pacientes con enfermedad más compleja se suelen seleccionar para tratamiento en dos tiempos.

Aún así ambos abordajes presentan similar morbilidad y mortalidad, beneficiándose la cirugía simultánea de menor estancia hospitalaria. La ventaja de la cirugía en dos tiempos es que el tratamiento de las MHCCR no se demora por la quimioterapia /radioterapia del tumor primario, es útil en metástasis avanzadas que pueden evolucionar a metástasis irresecables en el periodo sin quimioterapia sistémica.

En muchos pacientes con MHCCR Sincrónicas la Resección Simultánea se podrá realizar de forma segura y eficaz. Mientras que la Resección en Dos Tiempos se reservará para los casos de Volumen Funcional Hepático Residual marginal o inadecuado, pacientes con importante comorbilidad asociada o con necesidad de amplias resecciones quirúrgicas en ambos sitios CCR/MHCCR.

2. Metástasis metacrónicas:

Son aquellas que aparecen en un periodo superior al 1 año después de la aparición del tumor primario, en ellas se debe hacer:

- Valoración de factores pronósticos.
- Si buen pronóstico: neoadyuvancia (excepto si son metástasis hepáticas única) más cirugía.
- Si mal pronóstico: valorar individualmente cada caso para el inicio de tratamiento neoadyuvante.

VIII. CONCLUSIONES

Tras esta revisión hemos podido comprobar:

1. Que el tratamiento quirúrgico de las MHCCR es el único tratamiento curativo en la actualidad.
2. Siendo imprescindible el abordaje multidisciplinar e individualizado de cada paciente, consiguiendo así una mejor supervivencia. Ya que el plan terapéutico es el más adecuado para cada paciente.
3. Clásicamente solo un pequeño porcentaje (10-15%) de los pacientes con MHCCR eran operables, actualmente se recuperan pacientes inicialmente no-resecables a resecables en un (20%).
4. Las mejoras terapéuticas en las diferentes disciplinas como la oncológica, radiodiagnóstico-terapéutica y la cirugía, han hecho posible que los resultados sean actualmente cercanos al 60% de supervivencia a los 5 años.

Siendo este un campo muy interesante en la investigación, desarrollo y progreso de nuevas y mejoradas terapias tanto quirúrgicas como médicas, ya que la incidencia de estas se están viendo aumentadas. Por lo que es importantes nuevos tratamientos para los enfermos del futuro.

ANEXO

1. *Incidencia ajustada: La tasa de incidencia (TI) o densidad de incidencia es la relación entre el número de nuevos casos a lo largo de un periodo concreto y la suma de los períodos de riesgo de cada uno de los individuos enfermos a lo largo del período que se especifica. Es una tasa porque el denominador incluye unidad de tiempo. Las unidades en que se mide esta tasa son, por tanto, casos de enfermedad por cada persona-año.*

REFERENCIAS:

1. Daniel Seehofer und Peter Neuhaus *The Surgical Treatment of Hepatic Metastases in Colorectal Carcinoma* Ulf Peter Neumann,.Review Article.
2. Sherif Raafat Zikry Abdel-Misih, Carl R Schmidt and Paul Mark Bloomston**Open Access Update and review of the multidisciplinary management of stage IV colorectal cancer with liver metastases* Address: The Ohio State University/James Cancer Hospital, Columbus, Ohio 43210, USA Email: Sherif Raafat Zikry Abdel-Misih - sherif.abdel-misih@osumc.edu; Carl R Schmidt - carl.schmidt@osumc.edu; Paul Mark Bloomston. Review.
3. Sébastien Gaujoux, M.D.a , Richard Douard, M.D.a,b,* , Giuseppe Maria Ettorre, M.D.c , Vincent Delmas, M.D., Ph.D.a , Jean-Marc Chevallier, M.D., Ph.D.a,b, Paul-Henri Cugnenc. *Liver hanging maneuver: an anatomic and clinical review* Paris V Faculty of Medicine, Paris Institute of Anatomy, 45, rue des Saints-Pères, 75006 Paris, France b APHP Georges Pompidou University Hospital, Department of General, Digestive and Oncological Surgery, 20-40 rue Leblanc, 75908 Paris Cedex 15, France c Regina Elena Cancer Institute, Department of Digestive Surgery and Liver Transplantation, Via E. Chianesi 53, 00144 Rome, Italy Manuscript received January 16, 2006; revised manuscript April 19, 2006
4. *Guía Clínica de la AEC: Cirugía Hepática. Capítulo 9 “Metástasis Hepáticas”. Artículo sobre la incidencia en España.*
5. Sofía Rochet*, Johana Leiva Espinoza*, Fernando Álvarez, Jeremías Goransky, Martín de Santibañes, Victoria Ardiles, Eduardo de Santibañes. *Asociación de partición hepática y ligadura portal para hepatectomía diferida (ALPPS) en pacientes con enfermedad hepática avanzada* Associating liver partition with portal vein ligation for staged hepatectomy (ALPPS) in patients with advanced liver disease. *Rev Argent Cirug* 2014;106(1): 19-30
6. Sherif R. Z. Abdel-Misih, MD, Mark Bloomston, MD*. *Liver Anatomy*
7. D. Castaing, C. Sallou. *Resecciones hepáticas segmentarias por laparotomía.* EMC
8. Ulf Jersenius and Karolinska. *New techniques in liver surgery.* Department of molecular medicine and surgery. Institutet Stolkholm. Sweden.
9. Tyczynski JE, Démaret E, Parkin DM. *Standards and Guidelines for Cancer Registration in Europe.* IARC Technical Publication No. 40. Lyon 2003.
10. López-Abente G, Pollán M, Vergara A, Ardanaz E, Moreo P, Moreno C et al. *Tendencia temporal de la incidencia de cáncer en Navarra y Zaragoza.* *Gac Sanit* 2000; 14: 100-109
11. *Protocolo cribado de cáncer colorrectal y síndrome de Lynch en la Comunidad Autónoma de Castilla y León.*
12. Tabla: Abdalla EK, et al. *Expert Consensus Statement.* *HPB* 2013;15:119-130. Viganò L, et al. *Ann Surg Oncol* 2012;19:2786-2796.
13. Yamamoto J, Shimada K, Kosuge T, Yamasaki S, Sakamoto M, Fukuda H. *Factors influencing survival of patients undergoing hepatectomy for colorectal metastases.* *Br J Surg.* 1999 Mar; 86 (3): 332-7.

14. Lacy AM, García Valdecasas JC, Delgado S, Castells A, Taura P, Piqué JM et al. *Laparoscopy assisted colectomy versus open colectomy for treatment of non metastatic colon cancer: a randomised trial.* *Lancet*
15. Chen WS, Chen JY, Liu JM, Lin WC, Whang Peng J, Yang WK. *Microsatellite instability in sporadic-colon-cancer patients with and without liver metastases.* *Int J.Cancer.* 1997 Aug 22; 74 (4): 470-4.
16. René Adam^{a,c,d,e} *, Emir Hoti^{a,b} y Luis César Bredt^a. *Estrategias oncoquirúrgicas en el cáncer hepático metastásico.* a AP-HP Hopital Paul Brousse, Centre Hépatobiliaire, F-94804 Villejuif, Francia b Liver Unit, Saint Vincent's University Hospital, Elm Park, Dublin 4, Irlanda c Liver Transplant Unit, Saint Vincent's University Hospital, Dublin 4, Irlanda d Inserm, Unité 758, F-94804 Villejuif, Francia e Université Paris-Sud, UMR-S 785, F-94804 Villejuif, Francia.
17. Sofía Rochet*, Johana Leiva Espinoza*, Fernando Álvarez, Jeremías Goransky, Martín de Santibañes, Victoria Ardiles, Eduardo de Santibañes. *Asociación de partición hepática y ligadura portal para hepatectomía diferida (ALPPS) en pacientes con enfermedad hepática avanzada* Associating liver partition with portal vein ligation for staged hepatectomy (ALPPS) in patients with advanced liver disease.
18. Barone C, Nuzzo G, Cassano A, Basso M, Schinzari G, Giuliani F, D'Argento E, Trigila N, Astone A. *Final analysis of colorectal cancer patients treated with irinotecan and 5-fluorouracil plus folinic acid neoadjuvant chemotherapy for unresectable liver metastases.* *Br J Cancer.* 2007 Oct 22; 97(8): 1035-9.
19. Welsh FK, Tilney HS, Tekkis PP, John TG, Rees M. *Safe liver resection following chemotherapy for colorectal metastases is a matter of timing.* *Br J Cancer.* 2007 Apr 10; 96 (7): 1037-42.
20. Pignon JP, Ducreux M, Rougier P et al. *Colon Cancer Trials (IMPACT B2) Investigators. Efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic acid in B2 colon cancer. International Multicentre Pooled Analysis of B2 Colon Cancer Trials (IMPACT B2) Investigators.* *J Clin Oncol* 1999; 17 (5): 1356-63.
21. Moosmann N, Laessig D, Michaely HJ, Schulz C, Heinemann V. *Effective second line treatment with cetuximab and bevacizumab in a patient with hepatic metastases of colorectal cancer and hyperbilirubinemia.* *Onkologie.* 2007 Oct; 30 (10): 509-12.
22. Saltz LB, Cox JV, Blanke C, Rosen LS, Fehrenbacher L, Moore MJ et al. *Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. Irinotecan Study Group.* *N Engl J Med* 2000; 343 (13): 905-14.
23. [Http://www.ecodigest.net/revista/numeros/num_v10_1/contrastecograficosdiagsegui_m_postablacion_CHC.pdf](http://www.ecodigest.net/revista/numeros/num_v10_1/contrastecograficosdiagsegui_m_postablacion_CHC.pdf)
24. Jaine M. Davies, MD, BN, MSc1 and Richard M. goldberg, MD2. *Optimum Chemotherapy Regimens for Neoadjuvant Therapy of Hepatic Colorectal Metastases.* Division of Hematology/Oncology, University of North Carolina at Chapel Hill, 27599-7305. Review
25. Eddie K. Abdalla, MD. *Portal Vein Embolization (Prior to Major Hepatectomy) Effects on Regeneration, Resectability, and Outcome.* * Department of Surgical Oncology, The University of Texas M. D. Anderson Cancer Center, 1400 Holcombe Boulevard—Unit 444, Houston, Texas. Review
26. Anthony D. Yang, MD, Antoine Brouquet, MD, and Jean Nicolas Vauthey, MD* *Extending Limits of Resection for Metastatic Colorectal Cancer: Risk Benefit Ratio* Department of Surgical Oncology, The University of Texas M.D. Anderson Cancer Center, Houston, Texas. Review.

27. Rene Adam, MD, PhD, 1,2,3* Emir Hoti, MD, FRCS, 1,4 and Luis Cesar Brecht Evolution of Neoadjuvant Therapy for Extended Hepatic Metastases—Have We Reached Our (Non-Resectable) Limit?, MD1 1 AP-HP Hospital Paul Brousse, Centre Hépatobiliaire, Villejuif, France. St. Vincent's University Hospital, Elm Park, Dublin, Ireland. Review.
28. Ravit Geva, MD, 1,2 Hans Prenen, MD, PhD, 1 Baki Topal, MD, PhD, 3 Rymond Aerts, MD, PhD, 3 Jaarke Vannooten, MD, 1 and Eric van Cutsem, MD, PhD 1 Biologic Modulation of Chemotherapy in Patients With Hepatic Colorectal Metastases: The Role of Anti-VEGF and Anti-EGFR Antibodies * 1 Department of Digestive Oncology, University Hospital Gasthuisberg, Leuven, Belgium Review.
29. Rajaganeshan R, Prasad R, Guillou PJ, Chalmers CR, Scott N, Sarkar R, Poston G, Jayne DG. The influence of invasive growth pattern and microvessel density on prognosis in colorectal cancer and colorectal liver metastases. *Br J Cancer*. 2007 Apr 10; 96 (7): 1112-7.
30. Nordlinger B, Guiguet M, Vaillant J, Balladur, 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 1586 patients. *Cancer* 1996; 77: 1254-62.
31. Gill S, Goldberg RM et al. First line treatment strategies to improve survival in patients with advanced colorectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2004; 64: 27- 44.
32. Riedl CC, Akhurst T, Larson S, Stanziale SF, Tuorto S, Bhargava A, Hricak H, Klimstra D, Fong Y. 18F-FDG PET scanning correlates with tissue marker of poor prognosis and predicts mortality for patients after liver resection for colorectal metastases. *J Nucl . Med*. 2007 May; 48 (5): 771-5.
33. Koga H, Moriya Y, Akasu T, Fujita S. The relationship between prognosis and CEA after hepatic resection in patients with colorectal carcinomas. *Eur J Surg Oncol*. 1999 Jun; 25 (3): 292-6.
34. Ekberg H, Tranberg KG, Andersson R, Lundstedt C, Hagerstrand Y, Ranstam J et al. Determinants of survival in liver resection for colorectal secondaries. *Br J Surg* 1986; 73: 727-731.
35. Carnaghi C, Tronconi MC, Rimassa L, Tondulli L, Zuradelli M, Rodari M, Doci R, Luttmann F, Torzilli G, Rubello D, Al-Nahhas A, Santoro A, Chiti A. Utility of 18F-FDG PET and contrast enhanced CT scan in the assessment of residual liver metastasis from colorectal cancer following adjuvant chemotherapy. *Nucl. Med Rev Cent East Eur*. 2007; 10 (1): 12-5.
36. The Most Commonly Diagnosed Cancer Worldwide and the most common causes of death from cancer, 2008 estimates. *Worldwide Cancer Statistics: Cancer Research UK*, Updated 28 August 2012.