

# Metástasis hepáticas: abordaje médico integral, conversión a reseccabilidad coordinación con cirugía

Liver metastases: comprehensive medical management, conversion to resectability, coordination with surgery

Soledad Cameselle-García<sup>1</sup>, Lourdes García Jiménez<sup>2</sup>, Ana Fernández Montes<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Oncología Médica. Complejo Hospitalario Universitario de Ourense. Ourense. <sup>2</sup>Servicio de Cirugía General y Digestiva. Complejo Hospitalario Universitario de Santiago. Santiago de Compostela, A Coruña

## Resumen

El cáncer colorrectal (CCR) ocupa el cuarto lugar en incidencia y es la tercera causa de muerte por cáncer a nivel global. En torno al 25 % de los pacientes presentarán metástasis hepáticas al diagnóstico y más del 50 % desarrollarán metástasis hepáticas a lo largo del transcurso de la enfermedad. La presencia de enfermedad hepática supone la principal causa de muerte en un 30-40 % de los casos. Sin embargo, la resección de las metástasis hepáticas o el empleo de nuevas terapias locorregionales en pacientes seleccionados ha permitido alcanzar tasas de supervivencia global (SG) superiores al 50 % a 5 años.

Para poder realizar un adecuado abordaje, es fundamental la correcta selección de los pacientes. El papel del comité multidisciplinar es clave, de hecho, favorece una mayor adherencia a las recomendaciones de las guías clínicas modificando hasta en un 36 % las decisiones que se toman de inicio.

A continuación, se describen los principales abordajes para el tratamiento de las metástasis hepáticas del CCR metastásico.

### Palabras clave:

Colon. Cáncer.  
Metástasis hepáticas.

## Abstract

Colorectal cancer (CRC) ranks fourth in incidence and is the third leading cause of cancer-related death globally. Around 25 % of patients will present with liver metastases at diagnosis, and more than 50 % will develop liver metastases over the course of the disease. The presence of liver disease is the leading cause of death in 30-40 % of cases. However, the resection of liver metastases or the use of new locoregional therapies in selected patients has allowed for overall survival (OS) rates of over 50 % at 5 years.

In order to achieve an appropriate approach, it is crucial to correctly select patients. The role of the multidisciplinary committee is key; in fact, it enhances adherence to clinical guideline recommendations, modifying up to 36 % of initial decisions.

The following summarizes the main treatment approaches for liver metastases in metastatic colorectal cancer (CRC).

### Keywords:

Colon. Cancer. Liver metastases.

Conflicto de intereses: las autoras declaran no tener conflictos de interés.

Inteligencia artificial: las autoras declaran no haber usado inteligencia artificial (IA) ni ninguna herramienta que use IA para la redacción del artículo.

Cameselle-García S, García Jiménez L, Fernández Montes A. Metástasis hepáticas: abordaje médico integral, conversión a reseccabilidad coordinación con cirugía. Rev Cáncer 2025;39(5):271-280

DOI: 10.20960/revcancer.00128

### Correspondencia:

Soledad Casemelle-García.  
Servicio de Oncología Médica.  
Complejo Hospitalario Universitario de Ourense.  
C/ Ramon Puga Noguerol, 54. 32005 Ourense  
e-mail: soledadcgarci@hotmail.es

## INTRODUCCIÓN

El cáncer colorrectal (CCR) ocupa el cuarto lugar en incidencia y es la tercera causa de muerte por cáncer a nivel global. La presencia de enfermedad hepática supone la principal causa de muerte en un 30-40 % de los casos (1). Sin embargo, nuevos abordajes como la resección de las metástasis hepáticas, el empleo de terapias locorreccionales o el trasplante hepático han permitido aumentar su supervivencia (2,3). A continuación, se revisan los principales abordajes disponibles.

## DIAGNÓSTICO

La correcta estadificación y caracterización de las metástasis hepáticas es fundamental. Se debe describir siempre el número y el tamaño de las lesiones, así como su relación con los vasos y la vía biliar (4). Las diferentes técnicas de imagen disponibles para su identificación incluyen: la resonancia magnética (RMN), la tomografía computarizada (TC), la tomografía por emisión de positrones (PET-TAC) y la ecografía (5). Estas pruebas tienen una sensibilidad del 93,1 %, 82,1 % y 74,1 %, respectivamente para la caracterización de las distintas lesiones en los pacientes que aún no han recibido quimioterapia (6). Sin embargo, y aunque de manera rutinaria se emplea la TC para el despistaje de lesiones metastásicas, la RMN se considera la técnica de elección. De hecho, tiene una mayor sensibilidad que la TC para la identificación de lesiones hepáticas inferiores a 1 cm, en casos de esteatosis hepática y en pacientes que han recibido quimioterapia (7). En aquellas lesiones dudosas a nivel hepático, así como para una mejor identificación de las posibles lesiones extrahepáticas no detectadas previamente, la PET-TAC puede ser útil (8). Por último, la ecografía es una herramienta fundamental durante el abordaje tanto quirúrgico como ablativo de las lesiones (9).

## SELECCIÓN DE LOS PACIENTES

La resección quirúrgica de las metástasis hepáticas se considera el *gold standard* del tratamiento; sin embargo, no todos los pacientes serán candidatos. Una vez que se ha realizado la correcta estadificación del tumor se deberá clasificar la enfermedad hepática en uno de estos tres grupos: resecable, potencialmente resecable e irresecable (5). Esta clasificación evalúa la posibilidad de realizar una resección completa de las lesiones manteniendo al menos un 25 % del volumen hepático inicial en el caso de pacientes con hígado sano, mayor del 35 % en el caso de hígados esteatóticos o mayor del 40 % en el caso de cirrosis hepática (10). Aunque el volumen hepático residual o la posibilidad de una correcta

reconstrucción vascular tras la cirugía son fundamentales, la indicación de un posible abordaje quirúrgico estará determinada también por otros factores tanto clínicos como moleculares, que han demostrado impactar en la supervivencia y que tendrán que ser tomados en consideración por el comité multidisciplinar (11).

## Factores clínicos

- Más de 3 metástasis hepáticas (12).
- Metástasis bilobares (13).
- Lesiones hepáticas > 5 cm (13).
- Intervalo libre de enfermedad < 12 meses (13).
- CEA > 200 ng/ml (12).
- Enfermedad extrahepática (12).
- Hepatectomía extensa planificada (2).

## Factores moleculares

Las distintas mutaciones detectadas pueden tener tanto valor predictivo como pronóstico. Esto ha permitido incorporar los distintos perfiles moleculares a las escalas pronósticas. A continuación, se describen las alteraciones moleculares más relevantes:

- *KRAS*. La presencia de mutaciones en el gen *KRAS* se identifican en un 25-52 % de los pacientes diagnosticados de CCR metastásico (CCRM). Su detección en pacientes con CCRM y enfermedad hepática se ha asociado con una menor supervivencia libre de enfermedad (SLE) y una menor supervivencia global (SG) (14). Algunos estudios sugieren que la presencia de esta alteración podría ser determinante para el abordaje quirúrgico. En los tumores que presenten mutaciones en *KRAS* se ha propuesto optar por una resección anatómica en lugar de una resección no anatómica conservadora de parénquima (15). Este abordaje se ha asociado con una menor recaída hepática, una mayor SLE y SG (16). Estos mejores resultados, sin embargo, no se objetivaron en aquellos pacientes sin mutaciones en *KRAS* en los que la cirugía conservadora de parénquima sigue siendo la mejor opción (11).
- *BRAF*. La incidencia de mutaciones en el gen *BRAF* en pacientes con CCRM es de un 8-12 %. Sin embargo, apenas un 1-4 % serán sometidos a una metastasectomía. Esto se debe a que se trata de tumores con un comportamiento mucho más agresivo en los cuales la posibilidad de resección hepática es muy escasa (17). La mutación *BRAF* V600E es la más común e identifica un subgrupo de pacientes de mal pronóstico. Así, la presencia de esta mutación se ha asociado con una menor SLE y SG tras la metastasectomía. Las medianas de SLE y de SG en estos pacientes fueron de 9,9 y de 26 meses. Estos resultados fueron

muy inferiores a los de aquellos pacientes sometidos a metastasectomía con tumores que tenían mutaciones en *KRAS* o con *KRAS*-no mutado. Estos pacientes mostraron medianas de SG entre 19,9-50,9 meses o superiores a 70, respectivamente (16,18). A pesar de ello, la realización de una metastasectomía en pacientes seleccionados ha demostrado mejorar tanto la SLE (13,2 meses frente a 6,2 meses; HR 0,53, IC 0,28-0,97;  $p = 0,03$ ) como la SG (29,1 meses frente a 22,7 meses; HR 0,33; IC 0,12-0,78;  $p = 0,01$ ) de estos pacientes. Estos resultados no se han identificado en pacientes con mutaciones en *BRAF* distintas a la mutación V600E. De hecho, los pacientes con la mutación de *BRAF* diferente de la V600E, mostraron un comportamiento similar a aquellos con *RAS/BRAF* no mutado (18).

- dMMR/MSI-H. Dos grandes estudios retrospectivos, de Dijkstra y cols. (19) y Kim y cols. (20), objetivaron que los pacientes con dMMR sometidos a metastasectomía presentaban una menor supervivencia que aquellos sin dMMR. Sin embargo, en la era de la inmunoterapia en la que el abordaje de estos pacientes se ha modificado, las implicaciones de estos resultados ya no están tan claros. Un análisis retrospectivo de pacientes con CCR metastásico y dMMR sometidos a una resección hepática (RH) tras haber recibido tratamiento de inmunoterapia mostró tasas de respuesta completa en torno al 93 %, llegando incluso a cuestionar el papel de la cirugía en estos pacientes (21).

### Escalas pronósticas

El único tratamiento potencialmente curativo en los pacientes con CCRm con metástasis hepáticas es la resección hepática o el tratamiento ablativo local (p. ej., radio-

frecuencia o crioablación) (22). Aunque algunos estudios consideraban que hasta el 85 % de los pacientes con CCRm y enfermedad hepática eran irresecables, estudios más recientes consideran que hasta el 30 % de estos pacientes podrían volverse resecables tras la administración de quimioterapia neoadyuvante (23).

Para realizar una adecuada selección de estos pacientes se han diseñado escalas pronósticas (Tabla I). Aunque la escala de Fong (13) ha sido ampliamente empleada, nuevas escalas como la escala GAME desarrollada por Margonois y cols. (24) han demostrado ser superiores al incorporar otros factores como el perfil molecular del tumor o el Tumor Burden Score (TBS) (11).

## TRATAMIENTO

Antes de determinar cuál es el mejor abordaje para el tratamiento de la metástasis hepática deberemos categorizar la enfermedad en: resecable, potencialmente resecable o irresecable. Tras esta categorización, se deberán tener en cuenta otros factores de riesgo definidos en las escalas pronósticas, así como si el paciente es o no candidato a una cirugía basándonos en sus comorbilidades.

### Enfermedad resecable

#### Pacientes candidatos a cirugía

Aunque la cirugía se considera la técnica de elección para el tratamiento de las metástasis hepáticas, técnicas ablativas como la radiofrecuencia han demostrado ser no inferiores a la cirugía para el tratamiento de lesiones seleccionadas (< 3 cm y técnicamente resecables) (27).

Tabla I. Principales escalas pronósticas

	Fong et al. (13)	Fromer et al. (25)	Margonois et al. (24)	Brudvik et al. (26)
Afectación ganglionar (sí/no)	Sí		Sí	Sí
Número de metástasis	Sí			
Tamaño de la metástasis	2 o más metástasis	3 o más metástasis		
CEA (ng/ml)	> 5 cm			> 5 cm
Enfermedad extrahepática (sí/no)	> 200 ng/dl	Sí	Sí	
Hepatectomía ampliada (sí/no)		Sí		
RAS mutado				
Objetivo	SG 1-5 años	SLE < 6 meses	SLE y SG	SLE y SG
Puntuación	0-5 Bajo riesgo (0-2) Alto riesgo (3-5)	La presencia de 1 o más factores predice SLE < 6 meses	0-8 Bajo riesgo (0-1) Riesgo medio (2-3) Alto riesgo (4 o más)	0-3

El abordaje quirúrgico incluye un amplio número de escenarios que van desde metástasis hepáticas únicas y fácilmente resecables hasta lesiones de gran volumen o centrales que requieren intervenciones más complejas. El objetivo de la cirugía es la resección completa de las metástasis permitiendo conservar al menos un 20-25 % del volumen hepático total con un adecuado drenaje biliar y vascularización. Como ya se ha expuesto previamente ni el número ni el tamaño de las metástasis se consideran factores limitantes por sí solas. Tampoco lo sería la enfermedad extrahepática, si esta es tratable (28).

### Pacientes no candidatos a cirugía

Las técnicas ablativas pueden ser una buena opción para aquellos pacientes inoperables por la localización de la metástasis o no quirúrgicos por comorbilidades u otros factores de mal pronóstico. El objetivo es alcanzar una tasa de control de la enfermedad similar a la que se obtendría con una cirugía óptima (5). De hecho, se considera una alternativa equivalente a la cirugía en aquellas lesiones intraparenquimatosas e inferiores a 3 cm (3,27). Su eficacia comparada con la cirugía se analizó en el estudio COLLISION (29). Su objetivo fue demostrar la no inferioridad de las técnicas ablativas (radiofrecuencia y microondas) comparadas con la resección hepática (RH), para el tratamiento de las metástasis hepáticas de pacientes con CCRm. Se incluyeron 300 pacientes con CCRm y sin enfermedad metastásica extrahepática. Las lesiones debían de ser  $\leq 3$  cm y se permitía un máximo de 10 lesiones. Tras un seguimiento de 28,9 meses no se encontraron diferencias significativas en la SG (HR 1,05; IC 95 % 0,69-1,58,  $p = 0,83$ ) ni en la SLE (HR 1,03; IC 95 % 0,78-1,37,  $p = 0,84$ ). Además, el grupo de pacientes tratados con técnicas ablativas presentó menos efectos adversos (56 % frente a 19 % en el grupo tratado con RF o microondas). A pesar de su buena tolerancia, estas técnicas pueden provocar daño en estructuras vasculares o en el sistema biliar. Además, su principal inconveniente es que, al tratarse de un método ablativo, no es posible determinar mediante anatomía patológica si la técnica ha sido eficaz ni obtener información sobre la biología de la lesión tratada (5). Las guías de la Sociedad Española de Oncología Médica recomiendan el empleo de estas técnicas ablativas en aquellos pacientes no candidatos a cirugía con lesiones inferiores a los 5 cm o tras un tratamiento de quimioterapia en pacientes con lesiones de mayor tamaño (5). A continuación, se enumeran las técnicas ablativas más relevantes:

- *Radiofrecuencia*. La radiofrecuencia (RF) es la técnica más empleada en nuestro medio. Puede realizarse de manera percutánea, abierta o vía la-

paroscópica. Consiste en la aplicación de energía térmica a través de una aguja o electrodo que se introduce en la lesión y provoca un aumento de la temperatura a nivel local que inducirá la muerte celular. Esta técnica ha mostrado una eficacia similar a la cirugía en lesiones seleccionadas ( $< 3$  cm y márgenes  $> 5$  mm) con tasas de control local del 94 % y de SG a 5 años entorno al 31 % (30). También se ha evaluado su papel como método complementario a la cirugía. Un estudio que analizó la eficacia de la administración de RF sobre las metástasis hepáticas de pacientes con CCRm previo a la cirugía, no encontró diferencias en la SG (10 frente a 11 meses,  $p = 0,329$ ) o en la SLE (9 frente a 10 meses,  $p = 0,257$ ). Sin embargo, esta combinación se asoció con un menor riesgo de insuficiencia hepática (0 % frente a 5,2 %,  $p = 0,023$ ) y una menor estancia hospitalaria (7 frente a 8 días,  $p = 0,019$ ) (31).

- *Microondas*. En la técnica de microondas se emplea una antena que se inserta en el parénquima hepático hasta alcanzar el centro de la lesión (31). El estudio MAVERRIC evaluó si la ablación estereotáctica por microondas (SMWA) era no inferior a la RH en términos de SG en pacientes con hasta 5 metástasis hepáticas  $\leq 30$  mm, consideradas resecables. No se encontraron diferencias significativas en la tasa de SG a 3 años entre ambas técnicas (78 % con microondas frente a 76 % con la resección hepática,  $p = 0,861$ ), pero las microondas tuvieron 67 % menos de complicaciones totales y 80 % menos de complicaciones graves que la RH ( $p < 0,01$ ) (32). Además, y aunque en el estudio COLLISION se incluyeron de manera equivalente la RF y las microondas como técnicas ablativas, hay estudios que sugieren que las microondas pueden ser superiores (33,34). Un estudio de cohortes pareadas de pacientes de CCRm tratados con RF o microondas evaluó ambas técnicas. Se incluyeron 254 pacientes y se objetivó que aquellas lesiones tratadas con microondas presentaron una menor recaída local 6 % frente a 20 %;  $p < 0,01$  (34). Además, las microondas ofrecen varias ventajas técnicas comparado con la RF como una reducción del tiempo del procedimiento y un mayor volumen de necrosis tisular (35).
- *Crioterapia*. La crioblación consiste en la introducción de argón en la lesión a través de una sonda percutánea. Esto da lugar a un descenso de la temperatura hasta los  $-40$  °C produciendo la muerte del tejido. Una revisión sistemática evaluó la eficacia de esta técnica en el abordaje de metástasis hepáticas de pacientes con CCRm. Se incluyeron 15 estudios y un total de 691 pacientes. La tasa de recaída local de los estudios inclui-

dos osciló entre un 9,4-78 % y la SLP 1-31 meses. Se trata de una técnica segura que tiene una tasa de efectos adversos de grado 3 de alrededor del 6 %; los más frecuentes son la alteración del perfil hepático, el dolor y la fiebre (36).

- **SBRT.** La radioterapia corporal estereotáctica (SBRT) es una técnica que emplea altas dosis de radiación localizada sobre la lesión para evitar dañar el parénquima sano. Su empleo requiere la integración de múltiples pruebas de imagen como la RMN, TC o PET-TC para poder definir de manera precisa la lesión que se va a tratar (5). Es una técnica muy bien tolerada y con un buen perfil de toxicidad en la que apenas se han descrito efectos secundarios de grado 3. Además, permite tratar de manera eficaz lesiones de hasta 6 cm, una situación en la que otras técnicas ablativas no son tan eficaces. Su eficacia se ha evaluado en múltiples estudios de fase I-II y análisis retrospectivos con diferentes criterios de inclusión y dosis de radiación, pero en general ha mostrado tasas de control local entorno al 48,3-84,6 % a 2 años (37). En cuanto al perfil molecular de las lesiones tratadas y al igual que ocurre con la resección y el resto de las técnicas ablativas, la presencia de mutaciones en *KRAS* y *TP53* se asoció a una menor eficacia de la técnica (38).

## Terapia sistémica

A pesar de que tanto las técnicas ablativas como las quirúrgicas permiten un abordaje radical, diferentes factores pueden aumentar el riesgo de recaída. Por este motivo, un enfoque multimodal y no exclusivamente quirúrgico/ablativo es lo más recomendado. Aunque no hay un consenso, se han establecido las siguientes recomendaciones para el abordaje de la enfermedad resecable en base a la literatura actual (27).

### Terapia sistémica en la enfermedad resecable

- **Bajo riesgo.** Definición: Pacientes con 4 o menos lesiones y sin factores de riesgo. Abordaje:
  - a. Cirugía o ablación seguido de quimioterapia adyuvante basado en platino (CAPOX o FOLFOX) (27). Este tipo de abordaje se ha evaluado en un estudio fase II/III en el que se comparaba la hepatectomía sola frente a hepatectomía y administración de tratamiento adyuvante. La administración de quimioterapia tras la cirugía se asoció a un aumento en la tasa de SLE a 5 años de 49,8 % frente a 38,7 % con cirugía sola (HR 0,67;

IC 95 %, 0,50-0,92;  $p = 0,006$ ). Sin embargo, no ha tenido el mismo impacto en la SG, con tasas de SG a 5 años de 83,1 % (IC 95 %, 74,9-88,9) con cirugía sola y 71,2 % (95 % CI, 61,7-78,8) tras la administración de quimioterapia adyuvante (HR 1,25; IC 95 % 0,78-2) (39). En cuanto a la administración de un tratamiento neoadyuvante, un estudio analizó de manera retrospectiva datos de 466 pacientes con CCRm resecable entre 2000 y 2010. Se estratificaron en función de haber o no recibido tratamiento neoadyuvante previo a la resección de las metástasis hepáticas. No hubo diferencias en la supervivencia a 5 años (52 % frente a 48 %) entre los dos grupos de manera global. Sin embargo, al estratificar a los pacientes en grupos de riesgo, los pacientes de riesgo alto obtuvieron un beneficio de supervivencia (SG a 5 años, 39 % frente a 33 %,  $p = 0,028$ ). Este beneficio no se alcanzó en el grupo de bajo riesgo, por lo que, en este grupo, la quimioterapia neoadyuvante no estaría indicada (40).

- b. En caso de pacientes con dMMR el empleo de inmunoterapia neoadyuvante se considera la opción preferida por sus altas tasas de respuesta (21).
- **Alto riesgo.** Definición: pacientes con 5 o más lesiones o más de 1 factor de riesgo. Abordaje: Se recomienda quimioterapia neoadyuvante antes del tratamiento ablativo o cirugía en este grupo y el FOLFOX es el tipo de esquema más empleado. No se recomienda la adición de anticuerpos anti-EGFR en este escenario. La adición de fármacos anti-VEGF en el tratamiento perioperatorio no tiene evidencia (27). Esta recomendación se basa en los datos publicados por dos grandes estudios: EPOC (41) y New EPOC (42) cuyas características se resumen en la Tabla II. En estos ensayos se evaluó el papel de la quimioterapia perioperatoria en pacientes con CCRm y enfermedad hepática resecable. En ninguno de ellos la administración de quimioterapia perioperatoria demostró un aumento en la SG, pero sí un beneficio en SLE con la administración de FOLFOX perioperatorio. La administración de quimioterapia neoadyuvante permitió reducir el tamaño de las lesiones hepáticas facilitando la cirugía y evaluar la quimiosensibilidad del tumor permitiendo una primera selección de los pacientes. De hecho, se ha objetivado que, aunque se alcance una resección completa, los pacientes que progresaron durante la neoadyuvancia presentaron una menor SG a 5 años (8 % de progresión frente a 30 % de estabilización de la enfermedad y 37 % de respuesta parcial;  $p < 0,0001$ ) (43).

Tabla II. Características principales de los estudios EPOC y New EPOC

Estudio	Fase	Criterios de inclusión	Objetivo principal	Esquema	SLE	SG	Limitaciones
EORTC-40983	III	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tumor primario resecado</li> <li>Metástasis hepáticas resecables/potencialmente resecables (4 o menos lesiones)</li> <li>Tumor primario no resecado, pero posibilidad de resección en el mismo acto quirúrgico</li> </ul>	SLE	Cirugía vs. FOLFOX4 X 6 - CIRUGÍA FOLFOX4 x 6	A 3 años: 33,2 % vs. 42,4 % (HR 0,73; p = 0,025)	A 5 años: 47,8 % vs. 51,2 % (p = 0,34)	<ul style="list-style-type: none"> <li>No análisis en función de lesiones metacrónicas o sincrónicas</li> <li>Elevado porcentaje de tumores de baja carga tumoral</li> <li>Aumento de morbilidad (25 % vs. 16 %; p = 0,04)</li> </ul>
NEW EPOC	III	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tumor primario resecado o resecable</li> <li>Metástasis hepáticas resecables/potencialmente resecables (no limitación en número de metástasis hepáticas)</li> <li>Exón 2 KRAS no mutado</li> </ul>	SLE	Quimioterapia - cirugía - quimioterapia vs. Quimioterapia* + cetuximab - cirugía - quimioterapia + cetuximab	Mediana de SLE 22 vs. 15,5 meses (HR 1,17; p = 0,304)	Mediana de SG 81 vs. 55,4 meses (HR 1,45; p = 0,036)	<ul style="list-style-type: none"> <li>El grupo experimental incluyó pacientes de peor pronóstico:               <ul style="list-style-type: none"> <li>Mayor porcentaje de metástasis hepáticas sincrónicas (53 % vs. 47 %)</li> <li>Lesiones hepáticas de mayor tamaño</li> <li>Factores clínicos de mal pronóstico (14 % de tumores pobremente diferenciados vs. 10 %)</li> </ul> </li> </ul>

\*Los regímenes de quimioterapia fueron: FOLFOX (73 %), CAPOX (17 %), FOLFIRI (10 %).

## Enfermedad potencialmente resecable

Se considera la enfermedad hepática potencialmente resecable cuando se cumple alguno de los siguientes escenarios: a) la resección completa es factible pero la función hepática residual es insuficiente, y b) la resección hepática no es abarcable por el tamaño de la lesión, pero la función hepática residual y/o el drenaje biliar son adecuados.

- La resección completa es factible pero la función hepática residual es insuficiente.* En este caso, el objetivo principal es aumentar el volumen y la función hepática residual mediante la embolización portal que produciría una hipertrofia del lóbulo hepático contralateral. Esta técnica permite un aumento de la función hepática residual entorno al 37,9 % (20,5-69,4 %) a las 3-5 semanas del procedimiento (44).
- La resección hepática no es abarcable por el tamaño de la lesión, pero la función hepática residual y/o el drenaje biliar son adecuados.* En este caso, el objetivo es disminuir el tamaño de la lesión para poder alcanzar una resección completa mediante el empleo de técnicas locorreregionales y/o de terapias sistémicas (5).

## Técnicas locorreregionales

- Radioembolización transarterial (TARE).* La TARE es una técnica que se basa en la administración de microesferas radiactivas, como las microesferas de itrio-90, a través de la arteria hepática. Aunque su indicación fundamental es el tratamiento paliativo de las metástasis hepáticas irresecables, un análisis reciente de los pacientes incluidos en el estudio SIRFLOX demostró que su empleo asociado a quimioterapia aumentó la tasa de lesiones potencialmente resecables en pacientes con CCRm (45).
- Bomba de infusión de la arteria hepática (HAI).* Esta técnica se basa en que las metástasis hepáticas reciben el aporte sanguíneo de manera principal a través de la arteria hepática, mientras que el resto del parénquima lo hará a través de la vena porta. Para ello, se coloca un catéter a nivel de la arteria gastroduodenal y se administra directamente quimioterapia, habitualmente fluxuridina, a través de la arteria hepática, que permite actuar sobre las metástasis y limita su toxicidad sobre el tejido sano (31). Las principales indicaciones de esta técnica en el CCRm son como tratamiento adyuvante o como parte de un tratamiento multimodal junto con la administración de quimioterapia para alcanzar la conversión de lesiones inicialmente irresecables de inicio (46). En el primer caso, la administración de HAI de manera adyuvante ha demostrado aumentar la SG con tasas de SG a 10 años de 38-41,1 %

frente a tasas del 27,2-38 % con la cirugía sola (47). En cuanto a su empleo en la enfermedad potencialmente irresecable, las tasas de conversión varían del 10 % al 50 %, y son mejores en aquellos pacientes tratados en primera línea (48,49).

### Terapias sistémicas

La supervivencia de los pacientes con metástasis hepáticas irresecables es inferior al 5 % a 5 años, mientras que la conversión a enfermedad resecable mediante el empleo de quimioterapia ha permitido alcanzar tasas de SG de hasta el 33 %. Por ello, solo catalogaremos como irresecables aquellas lesiones hepáticas que persistan irresecables tras la administración de al menos 2-4 meses de quimioterapia (5). La enfermedad debe ser evaluada cada 2 meses para poder realizar la resección tan pronto como sean resecables y evitar una mayor toxicidad hepática. No se recomiendan más de 6 meses de quimioterapia (27).

A la hora de elegir un esquema, se deben tener en cuenta factores como la lateralidad del tumor, las alteraciones moleculares y el riesgo evaluado por las distintas escalas. El objetivo es alcanzar un tamaño que permita la resección, no una respuesta completa. Se han analizado múltiples esquemas de quimioterapia, empleando tanto dobles como tripletes de quimioterapia, pero, a día de hoy, no se ha establecido un régimen único (Tabla III).

El objetivo del empleo del tratamiento sistémico es alcanzar una mayor tasa de respuesta, ya que se ha correlacionado con una mayor tasa de resección. Tanto los dobles de quimioterapia con irinotecán como con platino alcanzaron tasas de resección similares entorno al 11-33 %, por lo que ambos podrían ser empleados (5). Estos resultados han mejorado gracias a la adición de las terapias dirigidas basadas en la determinación del perfil molecular de la neoplasia. Un metaanálisis que incluyó

908 pacientes incluidos en 11 estudios evaluó el uso de las terapias dirigidas como tratamiento neoadyuvante de las metástasis hepáticas. Siete de estos estudios de los analizados incluyeron regímenes con cetuximab y cuatro estudios con bevacizumab. El uso de terapias dirigidas se asoció a un aumento de la tasa de respuestas del 68 % (IC 95 % 63-73 %), aunque esto no tuvo un impacto en la supervivencia (50).

El empleo de tripletes también se ha evaluado en múltiples estudios. Tanto el estudio TRIBE (51) como el OLIVIA (52) demostraron un aumento en la tasa de respuestas y de resección de las lesiones tras la administración del triplete ± bevacizumab, comparado con el doblete. Sin embargo, estos resultados hay que analizarlos teniendo en cuenta la lateralidad del tumor y su perfil molecular. Un análisis retrospectivo que incluyó datos de pacientes con CCRm incluidos en los ensayos CRYSTAL, FIRE-3, CALGB 80405, PRIME, PEAK y 20050181 evaluó el papel pronóstico y predictivo de la lateralidad en los tumores con *RAS* no mutado. Este estudio mostró cómo aquellos tumores *RAS* no mutado localizados en el colon derecho tenían una menor SG que los localizados en el colon izquierdo (HR 2,03; IC 95 % 1,69-2,42) y 1,38 (1,17-1,63), respectivamente. Además, no obtenían beneficio de la terapia con anti-EGFR [HR 1,12 (0,87-1,45)], por lo que el empleo de anti-EGFR debería limitarse a aquellos pacientes con tumores localizados en el colon izquierdo y *RAS* no mutado (53).

Por lo tanto, sobre la base de los estudios ya comentados previamente, las guías dan las siguientes recomendaciones para la elección del tratamiento sistémico (5,54):

- En pacientes con *RAS* mutado: doblete o triplete de quimioterapia + bevacizumab en función de la tolerancia.
- En pacientes *RAS* no mutado la combinación dependerá de la localización del tumor primario:

**Tabla III.** Características de los principales estudios

Estudio	Población	Esquema de tratamiento	n	Objetivo primario	Resecciones R0
OLIVIA (52)	No seleccionados por <i>RAS</i>	Bevacizumab/FOLFOXIRI vs. bevacizumab/FOLFOX6	80	Resecciones (R0/R1/R2)	49 % vs. 23 %
TRIBE (51)	No seleccionados por <i>RAS</i>	FOLFOXIRI + bevacizumab vs. FOLFIRI	508	SLP	16,4 % vs. 11,8 %
MACBETH (55)	<i>RAS/BRAF wt</i>	Cetuximab/triplete vs. mantenimiento cetuximab o bevacizumab	52	SLP a 10 meses	53,6 % vs. 45,8 %
Saridaki (56)	<i>KRAS wt</i>	Cetuximab/FOLFOXIRI	30	Tasa de respuestas	37 %
METHEP-5 (57)	<i>KRAS wt</i>	Cetuximab + doblete/triplete vs. bevacizumab + doblete/triplete	256	R0/R1	55,6 % vs. 44,7 %

- Tumores localizados en el lado derecho: doblete/triplete de quimioterapia + bevacizumab en función de tolerancia
- Tumores localizados en el lado izquierdo: doblete de quimioterapia + cetuximab.

### Enfermedad irreseccable

Se catalogará como enfermedad irreseccable aquella en la que las lesiones hepáticas persistan irreseccables tras la administración de al menos 2-4 meses de quimioterapia. En este caso, la indicación de un tratamiento sistémico con un fin paliativo sería el tratamiento de elección. Sin embargo, existen nuevas herramientas que han permitido aumentar la supervivencia de estos pacientes como son el empleo de tratamientos locorregionales y el trasplante hepático.

### Terapias locorregionales

- *Técnicas ablativas.* Tanto la radiofrecuencia como el uso de microondas pueden tener un papel en el abordaje de la enfermedad hepática irreseccable. Un estudio de fase II que incluyó a 119 pacientes evaluó la eficacia de la radiofrecuencia en el tratamiento de metástasis hepáticas irreseccables en pacientes con CCRm, en combinación con terapia sistémica. Los pacientes incluidos en el estudio no presentaban enfermedad extrahepática y el número de lesiones era inferior a 10. La combinación de radiofrecuencia con la terapia sistémica mostró superioridad frente a la terapia sistémica sola, demostrando un beneficio en la SG de 45,6 meses (IC 95 %, 30,3-67,8), en comparación con los 40,5 meses (IC 95 %, 27,5-47,7), en el grupo tratado únicamente con quimioterapia (58).
- *Quimioembolización.* La quimioembolización es una alternativa eficaz para el tratamiento de pacientes con metástasis hepáticas de CCR refractarias a la terapia sistémica y no resecables. Una revisión sistemática evaluó la eficacia de la terapia de quimioembolización con irinotecán (DEBIRI) en este subgrupo de pacientes. Se analizaron los datos de 7 estudios que incluyeron un total de 302 pacientes. El uso de esta técnica se asoció con una mediana de SG 19,5 meses y una SLP de 5,76 meses con un buen perfil de seguridad (59).
- *Radioembolización.* El uso de la TARE está indicado en tercera línea de tratamiento de CCRm sola o en combinación con la terapia sistémica. Los distintos estudios publicados reportan tasas de respuesta en torno al 24-41 % y medianas de SG entre 8-13 meses (5). Sin embargo, estudios recientes han evaluado el papel de la TARE en primera línea de tratamiento en combinación con quimioterapia y han objetivado datos de mayor control de la respuesta hepática con la combinación, aunque

sin impacto en la SG ni en la SLP, por lo que su recomendación de inicio debería estar limitada a pacientes muy seleccionados (60).

### Trasplante hepático

El trasplante hepático en pacientes seleccionados ha permitido alcanzar tasas de SG a 5 años superiores al 80 % en población seleccionada. El estudio TransMet ha sido el primer estudio prospectivo y aleatorizado que ha evaluado el papel del trasplante en pacientes con CCRm y enfermedad hepática irreseccable (61). Se incluyeron un total de 94 pacientes que aleatoriamente recibieron quimioterapia o quimioterapia + trasplante hepático. Su objetivo principal fue la SG. Los criterios de inclusión fueron: edad < 65 años, ECOG 0-1, inoperabilidad de las metástasis hepáticas confirmada por cirujanos expertos, tumor primario resecado, ausencia de enfermedad extrahepática, haber alcanzado una respuesta parcial o enfermedad estable tras al menos 3 meses de quimioterapia y haber recibido como máximo 3 líneas de tratamiento. No se permitió la inclusión de pacientes con tumores con mutaciones en *BRAF* y el nivel de CEA debía ser < 80 ng/dl o haber mostrado una reducción superior al 50 % del valor basal. El estudio mostró un aumento en la SG a 5 años en el análisis por intención de tratar del 56 % (IC 95 % 43,2-74,1) frente a 12,6 % (5,2-30,1) en los pacientes tratados con quimioterapia de manera exclusiva (HR 0,37; IC 95 % 0,21-0,65;  $p = 0,0003$ ). La tasa de efectos secundarios de grado 3 o superior fue similar en ambos grupos (13 % frente a 17 %) (61). Sobre la base de estos resultados, el trasplante hepático emerge como una posibilidad a tener en cuenta en esta población.

### CONCLUSIONES

El cáncer colorrectal es una de las neoplasias más frecuentes a nivel global y la presencia de enfermedad hepática supone la principal causa de muerte en un 30-40 % de los casos (1). Sin embargo, la resección de las metástasis hepáticas o el empleo de nuevas terapias locorregionales en pacientes seleccionados ha permitido aumentar la supervivencia.

El mejor abordaje se basa en la adecuada selección de pacientes y en la toma de decisiones consensuadas con el comité multidisciplinar. Para ello se debe definir siempre la posibilidad de resecabilidad, el riesgo de recaída mediante el empleo de las distintas escalas de riesgo y el estado funcional del paciente.

Aunque la cirugía sigue siendo la técnica de elección, una estrategia multimodal mediante el empleo de técnicas locorregionales y terapias sistémicas puede mejorar los resultados.

En aquellos pacientes irresecables, en los que la RH ya no es una opción, debemos valorar el empleo de terapias regionales y el trasplante hepático.

## BIBLIOGRAFÍA

- Angelsen JH, Viste A, Løes IM, et al. Predictive factors for time to recurrence, treatment and post-recurrence survival in patients with initially resected colorectal liver metastases. *World J Surg Oncol* 2015;3;13:328. DOI: 10.1186/s12957-015-0738-8
- Kanas GP, Taylor A, Primrose JN, et al. Survival after liver resection in metastatic colorectal cancer: review and meta-analysis of prognostic factors. *Clin Epidemiol*. 2012;4:283-301. DOI: 10.2147/CLEP.S34285
- Oxenberg J, Papenfuss W, Esemuede I, et al. Multidisciplinary cancer conferences for gastrointestinal malignancies result in measurable treatment changes: a prospective study of 149 consecutive patients. *Ann Surg Oncol* 2015;22(5):1533-9. DOI: 10.1245/s10434-014-4163-y
- Reiter MJ, Hannemann NP, Schwöpe RB, et al. Role of imaging for patients with colorectal hepatic metastases: what the radiologist needs to know. *Abdom Imaging* 2015;40(8):3029-42. DOI: 10.1007/s00261-015-0507-8
- Vera R, González-Flores E, Rubio C, et al. Multidisciplinary management of liver metastases in patients with colorectal cancer: a consensus of SEOM, AEC, SEOR, SERVEI, and SEMNIM. *Clin Transl Oncol* 2020;22(5):647-62. DOI: 10.1007/s12094-019-02182-z
- Yohanathan L, Chopra A, Simo K, et al. Assessment and treatment considerations for patients with colorectal liver metastases: AHP-BA consensus guideline and update for surgeons. *HPB (Oxford)* 2025;27(3):263-78. DOI: 10.1016/j.hpb.2024.12.006
- Berger-Kulemann V, Schima W, Baroud S, et al. Gadoteric acid-enhanced 3.0 T MR imaging versus multidetector-row CT in the detection of colorectal metastases in fatty liver using intraoperative ultrasound and histopathology as a standard of reference. *Eur J Surg Oncol* 2012;38(8):670-6. DOI: 10.1016/j.ejso.2012.05.004
- Yang YYL, Fleshman JW, Strasberg SM. Detection and management of extrahepatic colorectal cancer in patients with resectable liver metastases. *J Gastrointest Surg* 2007;11(7):929-44. DOI: 10.1007/s11605-006-0067-x
- Ryu SW, Bok GH, Jang JY, et al. Clinically useful diagnostic tool of contrast enhanced ultrasonography for focal liver masses: comparison to computed tomography and magnetic resonance imaging. *Gut Liver* 2014;8:292-7. DOI: 10.5009/gnl.2014.8.3.292
- Ribero D, Chun YS, Vauthey JN. Standardized liver volumetry for portal vein embolization. *Semin Intervent Radiol* 2008;25(2):104-9. DOI: 10.1055/s-2008-1076681
- Germani MM, Borelli B, Boraschi P, et al. The management of colorectal liver metastases amenable of surgical resection: How to shape treatment strategies according to clinical, radiological, pathological and molecular features. *Cancer Treat Rev* 2022;106:102382. DOI: 10.1016/j.ctrv.2022.102382
- Fromer MW, Scoggins CR, Egger ME, et al. Preventing futile liver resection: a risk-based approach to surgical selection in major hepatectomy for colorectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2022;29(2):905-12. DOI: 10.1245/s10434-021-10761-0
- Fong Y, Fortner J, Sun RL, et al. Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases. *Ann Surg* 1999;230(3):309. DOI: 10.1097/00000658-199909000-00004
- Shindoh J, Nishioka Y, Yoshioka R, et al. KRAS mutation status predicts site-specific recurrence and survival after resection of colorectal liver metastases irrespective of location of the primary lesion. *Ann Surg Oncol* 2016;23:1890-6. DOI: 10.1245/s10434-016-5087-5
- Margonis GA, Buettner S, Andreatos N, et al. Anatomical resections improve disease-free survival in patients with KRAS- mutated colorectal liver metastases. *Ann Surg* 2017;266(4):641-9. DOI: 10.1097/SLA.0000000000002367
- Tsilimigras DI, Ntanasis-Stathopoulos I, Bagante F, et al. Clinical significance and prognostic relevance of KRAS, BRAF, PI3K and TP53 genetic mutation analysis for resectable and unresectable colorectal liver metastases: a systematic review of the current evidence. *Surg Oncol* 2018;27:280-8. DOI: 10.1016/j.suronc.2018.05.012
- Nakayama I, Hirota T, Shinozaki E. BRAF mutation in colorectal cancers: from prognostic marker to targetable mutation. *Cancers (Basel)* 2020;12(11):3236. DOI: 10.3390/cancers12113236
- Margonis GA, Buettner S, Andreatos N, et al. Association of BRAF mutations with survival and recurrence in surgically treated patients with metastatic colorectal liver cancer. *JAMA Surgery* 2018;153(7):e180996. DOI: 10.1001/jamasurg.2018.0996
- Dijkstra M, Nieuwenhuizen S, Puijk RS, et al. Primary Tumor Sidedness, RAS and BRAF Mutations and MSI Status as Prognostic Factors in Patients with Colorectal Liver Metastases Treated with Surgery and Thermal Ablation: Results from the Amsterdam Colorectal Liver Met Registry (AmCORE). *Biomedicines* 2021;9(8):962. DOI: 10.3390/biomedicines9080962
- Kim CG, Ahn JB, Jung M, et al. Effects of microsatellite instability on recurrence patterns and outcomes in colorectal cancers. *Br J Cancer* 2016;115(1):25-33. DOI: 10.1038/bjc.2016.161
- Ludford K, Cohen R, Svrcek M, et al. Pathological tumor response following immune checkpoint blockade for deficient mismatch repair advanced colorectal cancer. *JNCI: J Natl Cancer Inst* 2021;113(2):208-11. DOI: 10.1093/jnci/djaa052
- Van den Eynde M, Hendisz A. Treatment of colorectal liver metastases: a review. *Rev Recent Clin Trials* 2009 Jan;4(1):56-62. DOI: 10.2174/157488709787047558
- Schmoll HJ, Van Cutsem E, Stein A, et al. ESMO Consensus Guidelines for management of patients with colon and rectal cancer. a personalized approach to clinical decision making. *Ann Oncol* 2012;23(10):2479-516. DOI: 10.1093/annonc/mds236
- Margonis GA, Sasaki K, Gholami S, et al. Genetic and Morphological Evaluation (GAME) score for patients with colorectal liver metastases. *Br J Surg* 2018;105(9):1210-20. DOI: 10.1002/bjs.10838
- Fromer MW, Scoggins CR, Egger ME, et al. Preventing Futile Liver Resection: A Risk-Based Approach to Surgical Selection in Major Hepatectomy for Colorectal Cancer. *Ann Surg Oncol* 2022;29(2):905-12. DOI: 10.1245/s10434-021-10761-0
- Brudvik KW, Jones RP, Giuliante F, et al. RAS Mutation Clinical Risk Score to Predict Survival After Resection of Colorectal Liver Metastases. *Ann Surg* 2019;269(1):12026. DOI: 10.1097/SLA.0000000000002319
- Bregni G, Adams R, Bale R, et al. EORTC consensus recommendations on the optimal management of colorectal cancer liver metastases. *Cancer Treat Rev* 2025;136:102926. DOI: 10.1016/j.ctrv.2025.102926
- Adam R, Kitano Y. Multidisciplinary approach of liver metastases from colorectal cancer. *Ann Gastroenterol Surg* 2019;14;3(1):50-6. DOI: 10.1002/ags.3.12227
- Van der Lei S, Puijk RS, Dijkstra M, et al. Thermal ablation versus surgical resection of small-size colorectal liver metastases (COLLISION): an international, randomised, controlled, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2025;26(2):187-99. DOI: 10.1016/S1473-2045(24)00660-0
- Gillams A, Goldberg N, Ahmed M, et al. Thermal ablation of colorectal liver metastases: a position paper by an international panel of ablation experts, The Interventional Oncology Sans Frontières meeting 2013. *Eur Radiol* 2015;25(12):3438-54. DOI: 10.1007/s00330-015-3779-z
- Folkerts AD, Janczewski LM, Merkow RP. Liver-directed therapies for colorectal liver metastases. *Cancer* 2025 Oct 15;131(20):e70097. DOI: 10.1002/cncr.70097
- Tinguely P, Ruitter SJS, Engstrand J, et al. A prospective multicentre trial on survival after Microwave Ablation Versus Resection for Resectable Colorectal liver metastases (MAVERRIC). *Eur J Cancer* 2023;187:65-76. DOI: 10.1016/j.ejca.2023.03.038
- Sarioglu AG, Wehrle CJ, Akgun E, et al. Radiofrequency ablation versus microwave ablation for colorectal liver metastases: long-term results of a retrospective cohort surgical experience. *Hepatobiliary Surg Nutr*. 2024;13(5):759-70. DOI: 10.21037/hbsn-23-677

34. Correa-Gallego C, Fong Y, Gonen M, et al. A retrospective comparison of microwave ablation vs. radiofrequency ablation for colorectal cancer hepatic metastases. *Ann Surg Oncol* 2014;21(13):4278-83. DOI: 10.1245/s10434-014-3817-0
35. Izzo F, Granata V, Grassi R, et al. Radiofrequency Ablation and Microwave Ablation in Liver Tumors: An Update. *Oncologist*. 2019;24(10):e990-e1005. DOI: 10.1634/theoncologist.2018-0337
36. Khanmohammadi S, Behnoush AH, Akhlaghpour S. Survival outcomes and quality of life after percutaneous cryoablation for liver metastasis: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2023;16(18):e0289975. DOI: 10.1371/journal.pone.0289975
37. Torielli P, McGale J, Liao MJ, et al. Hepatic metastases management: A comparative review of surgical resection, thermal ablation, and stereotactic body radiation therapy. *Eur J Cancer* 2025;1;228:115691. DOI: 10.1016/j.ejca.2025.115691
38. Jethwa KR, Jang S, Mullikin TC, et al. Association of tumor genomic factors and efficacy for metastasis-directed stereotactic body radiotherapy for oligometastatic colorectal cancer. *Radio Oncol* 2020;146:29-36. DOI: 10.1016/j.radonc.2020.02.008
39. Kanemitsu Y, Shimizu Y, Mizusawa J, et al; JCOG Colorectal Cancer Study Group. Hepatectomy Followed by mFOLFOX6 Versus Hepatectomy Alone for Liver-Only Metastatic Colorectal Cancer (JCOG0603): A Phase II or III Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol* 2021;39(34):3789-99. DOI: 10.1200/JCO.21.01032
40. Zhu D, Zhong Y, Wei Y, et al. Effect of neoadjuvant chemotherapy in patients with resectable colorectal liver metastases. *PLoS One* 2014;21;9(1):e86543. DOI: 10.1371/journal.pone.0086543
41. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, et al; EORTC Gastro-Intestinal Tract Cancer Group; Cancer Research UK; Arbeitsgruppe Lebermetastasen und -tumoren in der Chirurgischen Arbeitsgemeinschaft Onkologie (ALM-CAO); Australasian Gastro-Intestinal Trials Group (AGITG); Fédération Française de Cancérologie Digestive (FFCD). Perioperative FOLFOX4 chemotherapy and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC 40983): long-term results of a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14(12):1208-15. DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70447-9
42. Bridgewater JA, Pugh SA, Maishman T, et al; New EPOC investigators. Systemic chemotherapy with or without cetuximab in patients with resectable colorectal liver metastasis (New EPOC): long-term results of a multicentre, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2020 Mar;21(3):398-411. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30798-3
43. Adam R, Pascal G, Castaing D, et al. Tumor progression while on chemotherapy: a contraindication to liver resection for multiple colorectal metastases? *Ann Surg* 2004;240(6):1052-61; discussion 1061-4. DOI: 10.1097/01.sla.0000145964.08365.01
44. Van Lienden KP, Van den Esschert JW, De Graaf W, et al. Portal vein embolization before liver resection: a systematic review. *Cardiovasc Interv Radiol* 2013;36:25-34. DOI: 10.1007/s00270-012-0440-y
45. Garlipp B, Gibbs P, Hazel G, et al. REsect: blinded assessment of amenability to potentially curative treatment of previously unresectable colorectal cancer liver metastases (CRC LM) after chemotherapy ± radioembolization (SIRT) in the randomized SIRFLOX trial. *J Clin Oncol*. 2017;35:3532. DOI: 10.1200/JCO.2017.35.15\_suppl.3532
46. Hornstein N, Levenson J, Nakayama T, et al. Liver-Directed Therapies in Colorectal Cancer: Old Hats and New Tricks. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2025;45(3):e473598. DOI: 10.1200/EDBK-25-473598
47. Groot KB, Sadot E, Kemeny NE, et al. Perioperative hepatic arterial infusion pump chemotherapy is associated with longer survival after resection of colorectal liver metastases: a propensity score analysis. *J Clin Oncol* 2017;35(17):1938-44. DOI: 10.1200/JCO.2016.18346
48. Pak LM, Kemeny NE, Capanu M, et al. Prospective phase II trial of combination hepatic artery infusion and systemic chemotherapy for unresectable colorectal liver metastases: long term results and curative potential. *J Surg Oncol* 2018;117(4):634-43.
49. D'Angelica MI, Correa-Gallego C, Paty PB, et al. Phase II trial of hepatic artery infusional and systemic chemotherapy for patients with unresectable hepatic metastases from colorectal cancer: conversion to resection and long-term outcomes. *Ann Surg* 2015;261(2):353-60.
50. Sabanathan D, Eslick GD, Shannon J. Use of Neoadjuvant Chemotherapy Plus Molecular Targeted Therapy in Colorectal Liver Metastases: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Colorectal Cancer* 2016 Dec;15(4):e141-e147. DOI: 10.1016/j.clcc.2016.03.007
51. Cremolini C, Loupakis F. Early tumor shrinkage and depth of response predict long-term outcome in metastatic colorectal cancer patients treated with first-line chemotherapy plus bevacizumab: results from phase III TRIBE trial by the Gruppo Oncologico del Nord Ovest. *Ann Oncol*;2015;26(6):1188-94. DOI: 10.1093/annonc/mdv112
52. Gruenberger T, Bridgewater J, Chau I, et al. Bevacizumab Plus mFOLFOX-6 or FOLFOXIRI in patients with initially unresectable liver metastases from colorectal cancer: The OLIVIA Multinational Randomised Phase II Trial. *Ann Oncol* 2015;26:702-8. DOI: 10.1093/annonc/mdl580
53. Arnold D, Lueza B, Douillard JY, et al. Prognostic and predictive value of primary tumour side in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer treated with chemotherapy and EGFR directed antibodies in six randomized trials. *Ann Oncol*. 2017 Aug 1;28(8):1713-29. DOI: 10.1093/annonc/mdx175
54. Cervantes A, Adam R, Roselló S, et al; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2023;34(1):10-32. DOI: 10.1016/j.annonc.2022.10.003
55. Cremolini C, Antoniotti C, Lonardi S, et al. Activity and Safety of Cetuximab Plus Modified FOLFOXIRI Followed by Maintenance With Cetuximab or Bevacizumab for RAS and BRAF Wild-type Metastatic Colorectal Cancer: A Randomized Phase 2 Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2018;1;4(4):529-536. DOI: 10.1001/jamaoncol.2017.5314
56. Saridaki Z, Androulakis N, Vardakis N, et al. A triplet combination with irinotecan (CPT-11), oxaliplatin (LOHP), continuous infusion 5-fluorouracil and leucovorin (FOLFOXIRI) plus cetuximab as first-line treatment in KRAS wt, metastatic colorectal cancer: a pilot phase II trial. *Br J Cancer* 2012;4;107(12):1932-7. DOI: 10.1038/bjc.2012.509
57. Ychou M, Rivoire M, Thezenas S, et al. A randomized phase II trial of three intensified chemotherapy regimens in first-line treatment of colorectal cancer patients with initially unresectable or not optimally resectable liver metastases. The METHEP trial. *Ann Surg Oncol* 2013;20(13):4289-97. DOI: 10.1245/s10434-013-3217-x
58. Ruers T, Van Coevorden F, Punt CJ, et al; European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC); Gastro-Intestinal Tract Cancer Group; Arbeitsgruppe Lebermetastasen und tumoren in der Chirurgischen Arbeitsgemeinschaft Onkologie (ALM-CAO); National Cancer Research Institute Colorectal Clinical Study Group (NCRI CCSG). Local Treatment of Unresectable Colorectal Liver Metastases: Results of a Randomized Phase II Trial. *J Natl Cancer Inst* 2017;1;109(9):dix015. DOI: 10.1093/jnci/djx015
59. Wasan HS, Gibbs P, Sharma NK, et al; FOXFIRE trial investigators; SIRFLOX trial investigators; FOXFIRE-Global trial investigators; van Hazel G, Sharma RA. First-line selective internal radiotherapy plus chemotherapy versus chemotherapy alone in patients with liver metastases from colorectal cancer (FOXFIRE, SIRFLOX, and FOXFIRE-Global): a combined analysis of three multicentre, randomised, phase 3 trials. *Lancet Oncol* 2017;18(9):1159-71. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30457-6
60. Soomro FH, Osman HA, Haridi M, et al. Drug-Eluting Bead, Irinotecan (DEBIR) Therapy for Refractory Colorectal Liver Metastasis: A Systematic Review. *Cureus* 2023;6;15(12):e50072. DOI: 10.7759/cureus.50072
61. Adam R, Piedvache C, Chiche L, et al; Collaborative TransMet group. Liver transplantation plus chemotherapy versus chemotherapy alone in patients with permanently unresectable colorectal liver metastases (TransMet): results from a multicentre, open-label, prospective, randomised controlled trial. *Lancet* 2024;21;404(10458):1107-18. DOI: 10.1016/S0140-6736(24)01595-2