

REVISIÓNES EN

# CÁNCER

**Cirugía de metástasis hepáticas**

**Surgery for liver metastases**

10.20960/revcancer.00132

01/27/2026

## **Cirugía de metástasis hepáticas**

*Surgery for liver metastases*

Francesc Salvà Ballabrera, Patricia García Pastor

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitari Vall d'Hebron and VHIO. Barcelona

Correspondencia: Francesc Salvà Ballabrera. Oncología Médica.

Hospital Universitari Vall d'Hebron & VHIO. Pg. de la Vall d'Hebron,  
119. 08035 Barcelona

e-mail: fsalva@vhio.net

DOI: 10.20960/revcancer.00132

### **RESUMEN**

En el cáncer colorrectal, el hígado representa el sitio más frecuente de diseminación metastásica. La resección quirúrgica, que debe ser evaluada en comité multidisciplinar, representa una de las principales estrategias de tratamiento con intención curativa, con tasas de supervivencia global a 5 años cercanas al 45 %. Los avances en técnicas quirúrgicas y la adecuación de los tratamientos oncológicos sistémicos han contribuido a la mejoría de estos resultados. En los últimos años, el trasplante hepático se ha posicionado como una nueva opción terapéutica, alcanzando tasas de supervivencia a cinco años del 60-80 %, aunque está limitado a un subgrupo de pacientes supeditados a unos criterios de selección muy estrictos. Pese a estas mejoras, la recurrencia de enfermedad sigue siendo frecuente, lo que requiere nuevas estrategias personalizadas, incorporación de biomarcadores, implementación de técnicas avanzadas de imagen y la optimización de ensayos clínicos.

**Palabras clave:** Metástasis hepáticas. Equipo multidisciplinar. Cirugía. Terapias locorregionales. Trasplante hepático.

## ABSTRACT

In colorectal cancer, the liver is the most common site of metastasis. Surgical resection, always evaluated within a multidisciplinary team, remains one of the main treatment strategies with curative intent, achieving five-year overall survival rates of approximately 45 %. Advances in surgical techniques and the refinement of systemic oncologic therapies have further improved these outcomes. In recent years, liver transplantation has emerged as a new therapeutic alternative, reaching five-year survival rates of 60-80 %, although it is restricted to a highly selected subgroup of patients who meet very stringent eligibility criteria. Despite these improvements, disease recurrence remains common, underscoring the need for new personalized strategies, the incorporation of biomarkers, the implementation of advanced imaging techniques, and the optimization of clinical trial designs.

**Keywords:** Liver metastases. Multidisciplinary team. Surgery. Locoregional therapies. Liver transplantation.

## CONTEXTO CLÍNICO Y EPIDEMIOLÓGICO

El hígado es el principal órgano de diseminación metastásica en el cáncer colorrectal (CCR). Este organotropismo está influenciado por múltiples factores, entre ellos el drenaje venoso entero-cólico que llega al hígado a través del sistema venoso portal, factores intrínsecos propios del tumor y las características específicas del órgano diana (1). Cabe destacar que entre un 20 % y un 25 % de los pacientes con CCR desarrollarán enfermedad limitada exclusivamente al hígado a lo largo de su evolución. No obstante, los determinantes

biológicos que condicionan los patrones de diseminación metastásica en este contexto siguen sin comprenderse por completo.

Diversos factores moleculares, como las mutaciones en *BRAF* V600E y de *RAS*, así como la presencia de inestabilidad de microsatélites (MSI), se han evaluado por su posible asociación con el desarrollo de enfermedad limitada al hígado. Los estudios disponibles señalan que los tumores *BRAF* V600E y MSI tienden a presentar una menor propensión a la afectación hepática y una mayor frecuencia de diseminación peritoneal, lo que sugiere que determinadas alteraciones genómicas condicionan trayectorias metastásicas diferenciadas (2,3). También se ha objetivado que los tumores con histología de células en anillo de sello (1 %) o carcinoma mucinoso (14 %) presentan una mayor incidencia de afectación peritoneal (4). Por lo tanto, el adenocarcinoma es el subtipo que con mayor frecuencia produce una enfermedad limitada al hígado. La presencia de enfermedad limitada al hígado debe considerarse como una entidad propia, y en estos casos pueden plantearse opciones terapéuticas específicas con intención curativa, como la resección quirúrgica, otras terapias locorregionales (radiofrecuencia, radioembolización, radioterapia focal estereotáctica, etc.) o incluso el trasplante hepático (5).

La tasa de supervivencia global a 5 años en pacientes con metástasis hepáticas tratados exclusivamente con quimioterapia es inferior al 14 %, mientras que puede alcanzar el 45 % en aquellos pacientes donde la resección quirúrgica resulta factible (6-8). En pacientes muy seleccionados que se han sometido a un trasplante hepático, se ha observado una tasa de supervivencia a 5 años que oscila entre el 60 % y el 83 %. Los avances quirúrgicos en los últimos años y la adecuación de los tratamientos oncológicos sistémicos ofrecen la posibilidad de mejorar la supervivencia de estos pacientes e incluso curarlos. La adecuada selección de pacientes es, por tanto, determinante para mejorar los resultados.

## **Evaluación diagnóstica**

La tomografía computarizada (TC) toracoabdominopélvica con contraste endovenoso es la herramienta inicial recomendada para la estadificación de la enfermedad a distancia (9). Una vez se identifican metástasis limitadas al hígado potencialmente resecables, se recomienda completar el estudio con una resonancia magnética (RM) hepática, dado que ofrece una mejor caracterización de las lesiones de menos de 1 cm (85,7 % en la RM en comparación con 50 % en el TC), y resulta especialmente útil en pacientes con hígado graso, fibrosis subyacente o aquellos que han sido tratados con quimioterapia neoadyuvante (10). La tomografía por emisión de positrones, en cambio, no tiene indicación de rutina para la estadificación, salvo que haya sospecha de enfermedad extrahepática que no se haya evidenciado en la TC (11,12). Por otro lado, previamente a la cirugía, es habitual determinar los niveles séricos del antígeno carcinoembrionario (CEA) y del antígeno carbohidrato 19-9 (CA19-9), que se utilizan como marcadores pronósticos y para el seguimiento tras la resección (1).

## **Evaluación de resecabilidad y estratificación pronóstica**

Todo paciente con enfermedad hepática potencialmente resecable debe ser valorado en un comité multidisciplinar, ya que la discusión coordinada entre las distintas especialidades mejora las decisiones terapéuticas y los resultados clínicos (8,13,14). El objetivo quirúrgico es lograr una resección R0, definida como la extirpación completa de la enfermedad macroscópica con un margen histológico negativo de  $\geq 1$  mm (15). La resecabilidad con intención R0 viene determinada por criterios técnicos, criterios oncológicos, y por la experiencia del equipo multidisciplinar. En pacientes considerados inicialmente irresecables, las guías clínicas nacionales e internacionales aconsejan iniciar tratamiento sistémico y revalorar las opciones de cirugía tras 2-3 meses de tratamiento (8).

Desde el punto de vista técnico, la resecabilidad depende fundamentalmente del volumen hepático remanente posquirúrgico. Los criterios relacionados con el tamaño de las lesiones, el número de metástasis o su distribución ya no son considerados criterios de exclusión. Tampoco la presencia de enfermedad extrahepática, especialmente cuando esta pueda ser tratada de manera radical (8). El hígado posee capacidad regenerativa, lo que permite realizar resecciones amplias siempre que se mantenga un aporte vascular adecuado y un drenaje biliar competente. En condiciones apropiadas, puede resecarse hasta el 80 % del parénquima hepático, dado que el remanente desarrolla hipertrofia compensatoria en las semanas posteriores, recuperando progresivamente la función hepática. En la práctica clínica, es necesario preservar al menos dos segmentos hepáticos libres de enfermedad y con integridad del flujo portal, arterial, venoso y biliar. Las guías clínicas recomiendan asegurar un volumen hepático remanente  $\geq 20\%$  en hígados sanos,  $\geq 30\%$  en pacientes con disfunción hepática leve-moderada o expuestos a quimioterapia, y  $\geq 40\%$  en presencia de cirrosis. Estos umbrales permiten planificar resecciones extensas incluso en contextos de enfermedad multifocal (15).

### **Escalas pronósticas de riesgo o *Clinical Risk Score***

Existen múltiples escalas pronósticas que deben considerarse en pacientes con enfermedad hepática resecable (Tabla I). Los primeros factores de mal pronóstico fueron descritos por Fong e incluyen lesiones superiores a 5 cm, metástasis múltiples y/o sincrónicas, afectación adenopática y CEA  $> 200 \text{ ng/ml}$  (16). Se han descrito modelos posteriores como el Genetic and Morphological evaluation o GAME score, que incorpora criterios moleculares (*KRAS*) y el Tumor Burden Score o TBS (una herramienta para evaluar la carga tumoral); y el modelo del grupo René Adam que incorpora características tumorales, distribución hepática y resecabilidad inicial. Estas escalas han demostrado utilidad para estadificar el riesgo de recaída y

seleccionar la estrategia terapéutica óptima en estos pacientes (17,18).

Tabla I. Evaluación comparativa de los principales sistemas de puntuación pronóstica en la cirugía de metástasis hepáticas por cáncer colorrectal (16-18)

|                | <b>Criterios de Fong</b>   | <b>GAME Score</b>   | <b>Model R. Adam</b>  |
|----------------|--|---|---|
| Criterios      | Metástasis múltiples (> 1): 1<br>Diámetro Mayor > 5 cm: 1<br>Sincrónico (< 12 meses): 1<br>Adenopatías (N+): 1<br>CEA > 200 ng/mL: 1 | Mutación en KRAS:<br>1<br>Enfermedad extrahepática: 2<br>TBS 3-9: 1<br>TBS > 9: 2<br>Adenopatías (N+): 1<br>CEA > 20 ng/mL: 1 | Edad > 60 años:<br>1,5<br>Número de metástasis hepáticas, entre 1-2: 0, entre 3-9: 1, entre 10-40: 2<br>Diámetro mayor > 5 cm: 2<br>Tumor primario de localización derecha: 2<br>Enfermedad bilobar: 1,5<br>Enfermedad extrahepática: 2<br>Enfermedad hepática irresecable: 4 |
| Interpretación | Bajo riesgo (0-2 puntos)<br>Alto riesgo (3-5 puntos)   | Bajo riesgo (0-1 puntos)<br>Riesgo moderado (2-3 puntos)<br>Alto riesgo ( $\geq 4$ puntos)                                    | Nivel I (0-1,5 puntos)<br>Nivel II (2-5,5 puntos)<br>Nivel III (6-8,5 puntos)<br>Nivel IV (9-16 puntos)   |

Tras la resección quirúrgica, los patrones de crecimiento histológico son también un factor pronóstico relevante. El HICAM Score, que integra variables clínicas y patológicas (edad, estadio TNM en el diagnóstico, Tumor Burden Score, niveles de CEA  $\geq$  20 ng/ml, resección del tumor primario y patrón histológico de crecimiento), ha mostrado un rendimiento prometedor, si bien requiere validación adicional. Entre estos patrones, el crecimiento encapsulado o desmoplásico se asocia de manera consistente con una mayor supervivencia global en comparación con el patrón de reemplazo (89,3 meses frente a 49,3 meses). En la actualidad, se están desarrollando modelos radiómicos orientados a caracterizar de forma prequirúrgica estos patrones histológicos, con el objetivo de mejorar la estratificación pronóstica y la toma de decisiones (19).

### **Impacto pronóstico del perfil molecular**

Aunque la mutación *BRAF V600E* se asocia tradicionalmente con un pronóstico desfavorable, los pacientes con mutación *BRAF V600E* que alcanzan una resección R0 presentan supervivencias comparables a las de aquellos sin la mutación; por tanto, la mutación *BRAF V600E* no es un criterio de exclusión quirúrgico (8). Recientemente se ha publicado el ensayo clínico BREAKWATER (NCT04607421), que evalúa en primera línea la combinación de terapia dirigida con encorafenib y cetuximab junto con quimioterapia (mFOLFOX6) en pacientes con CCR metastásico portadores de la mutación *BRAF V600E*. El estudio ha comunicado una mediana de supervivencia libre de progresión de 12,8 meses y una mediana de supervivencia global de 30,3 meses en

el brazo experimental, ambas superiores a las obtenidas con el tratamiento estándar (20). Esta mejoría en el pronóstico podría incrementar los pacientes tributarios a cirugía, si bien es cierto que, tal y como se ha comentado anteriormente, es poco frecuente que estos pacientes tengan enfermedad limitada en el hígado.

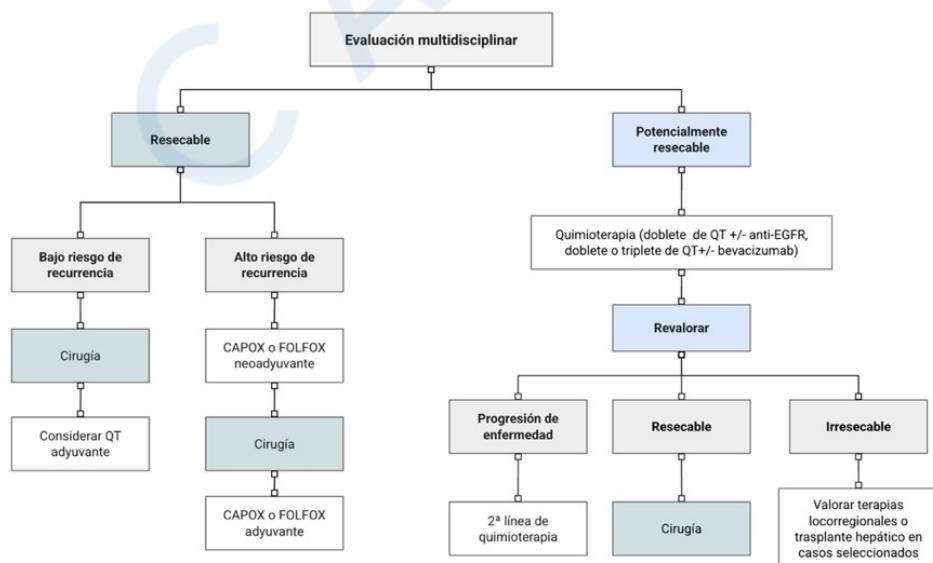
En casos de CCR metastásico MSI sometidos a inmunoterapia, el papel de la resección de metástasis hepáticas debe discutirse cuidadosamente en un comité multidisciplinar. Aunque algunos pacientes con metástasis hepáticas han mostrado respuestas completas y sostenidas, así como respuestas patológicas completas tras su resección, la evidencia actual continúa siendo limitada. Por consiguiente, la estrategia de preservación de órgano sin cirugía podría considerarse en casos seleccionados con respuesta radiológica completa y bajo riesgo de recurrencia, mientras que en otros pacientes podría optarse por la resección, especialmente cuando existan factores anatómicos, funcionales o de riesgo que lo justifiquen (21,22).

Finalmente, las mutaciones en *RAS* constituyen un factor de mal pronóstico y se asocian a menor supervivencia global, mayor tasa de recurrencia, incluida la intrahepática tras resección, y ausencia de respuesta a terapias anti-EGFR. Por ello, el estatus mutacional de *RAS* se considera un elemento clave en la estadificación pronóstica y en la planificación terapéutica.

### **Integración del tratamiento sistémico**

En pacientes con enfermedad hepática resecable y con factores pronósticos favorables, como número reducido de metástasis, afectación unilobar o debut metacrónico, puede considerarse directamente la cirugía sin necesidad de tratamiento sistémico perioperatorio (13) (Fig. 1). El ensayo de fase III EORTC 40983 evaluó el uso de FOLFOX en el contexto perioperatorio en pacientes con metástasis hepáticas resecables y demostró una mejoría significativa en la supervivencia libre de enfermedad, aunque sin impacto claro en

la supervivencia global. A la luz de estos resultados, en pacientes técnicamente resecables, pero con un perfil pronóstico menos favorable, la administración de FOLFOX perioperatorio se considera una estrategia válida y respaldada por la evidencia disponible. No obstante, su indicación no es universal y debe individualizarse en función de las características clínicas, biológicas y anatómicas de cada caso (4,9,23,24). En los casos inicialmente irresecables, puede emplearse quimioterapia de conversión con el objetivo de permitir una resección secundaria (5,8,25). La quimioterapia adyuvante tras la resección de metástasis hepáticas no está estandarizada, debido a que la evidencia disponible es limitada y no ha demostrado de forma consistente un beneficio claro en supervivencia global. Algunos estudios sugieren que un esquema basado en oxaliplatino y fluoropirimidinas administrado durante unos 6 meses podría aportar beneficio en pacientes con alto riesgo clínico, por lo que su indicación debe individualizarse. En cambio, las terapias dirigidas no han mostrado utilidad en este escenario y no se recomiendan en el contexto adyuvante (8,9).



**Fig. 1** Algoritmo sobre el manejo del cáncer colorrectal con enfermedad metastásica limitada al hígado de acuerdo con las guías clínicas (4,8,10,24) (QT: quimioterapia).

Figura 1 picada

Evaluación multidisciplinar

Resecable

Bajo riesgo de recurrencia

Alto riesgo de recurrencia

Cirugía

CAPOX o FOLFOX neoadyuvante

Considerar QT adyuvante

Cirugía

CAPOX o FOLFOX adyuvante

Potencialmente resecable

Quimioterapia (doblete de QR +/- anti-EGFR, doblete o triplete de QR +/- bevacizumab)

Revalorar

Progresión de enfermedad

Resecable

Irresecable

2.<sup>a</sup> línea de quimioterapia

Cirugía

Valorar terapias locorregionales o trasplante hepático en casos seleccionados

## Abordaje quirúrgico

La cirugía abierta fue durante años el abordaje estándar. Sin embargo, el desarrollo de técnicas mínimamente invasivas, en particular la laparoscopia, ha permitido obtener resultados oncológicos y de supervivencia comparables, con una menor tasa de complicaciones posoperatorias. Además, estas técnicas se asocian a mejor control del dolor, una recuperación más rápida y una estancia hospitalaria más breve (26-28).

La resección hepática puede llevarse a cabo mediante abordajes anatómicos, como la hemihepatectomía, o mediante resecciones no

anatómicas orientadas a la preservación del parénquima hepático, siempre que se cumplan los criterios de resecabilidad establecidos (4,29). La resección con preservación de parénquima se asocia a un menor riesgo perioperatorio y resulta adecuada siempre que sea posible obtener márgenes libres. Este enfoque puede ser especialmente útil en metástasis pequeñas y periféricas. En cambio, en lesiones de mayor tamaño, bilobares, múltiples o situadas en proximidad a estructuras vasculares o biliares, la resección anatómica suele ser preferible. La principal limitación de la resección no anatómica es la posible persistencia de micrometástasis no identificadas, mientras que, en caso de recurrencia tras una resección anatómica, las posibilidades de una nueva intervención pueden verse restringidas por factores anatómicos (29).

### **Estrategias de ampliación del remanente y conversión quirúrgica**

Las estrategias para mejorar las posibilidades de resección incluyen la quimioterapia neoadyuvante, la embolización de la vena porta o la resección en dos etapas (12,26):

- La quimioterapia neoadyuvante tiene como objetivo conseguir la disminución del tamaño tumoral y la erradicación o el control de la enfermedad micrometastásica.
- La embolización de la vena porta persigue aumentar el futuro hígado remanente mediante la hipertrofia del parénquima hepático sano. Cuatro semanas después del procedimiento, se obtienen imágenes para determinar el grado de hipertrofia y el crecimiento. En el estudio DRAGON, se evaluó la eficacia de combinar la embolización de la vena porta y la vena hepática y se evidenciaron altas tasas de resección (90 %) con ausencia de mortalidad relacionada con la embolización (30,31).
- La hepatectomía en dos tiempos está diseñada para permitir la resección de múltiples metástasis bilaterales que serían irremediablemente no resecables en un solo paso, aprovechando

la capacidad de regeneración hepática tras una primera intervención de inducción. Tradicionalmente, esta estrategia combinaba una resección inicial con embolización o ligadura de la vena porta del lóbulo a resecar, seguida de la segunda hepatectomía tras una hipertrofia hepática suficiente. No obstante, entre un 20 % y un 30 % de los pacientes sometidos a esta estrategia no alcanzan la segunda resección, por progresión tumoral o hipertrofia insuficiente, lo que limita su eficacia.

Más recientemente, variantes como ALPPS (Associating Liver Partition and Portal Vein Ligation for Staged Hepatectomy) han permitido una hipertrofia más rápida y una tasa de resección superior, aunque mantienen riesgos específicos y deben reservarse para una selección rigurosa de pacientes. Este consiste en realizar una sección del parénquima hepático junto con la ligadura de la vena porta para realizar la hepatectomía por etapas. El principio consiste en utilizar ambos procedimientos para provocar una hipertrofia más rápida, lo que permite realizar la segunda fase de la cirugía con un intervalo de tiempo menor entre ambas fases, que la mayoría de los autores describen en torno los 10 días. Sin embargo, parece que puede aumentar el riesgo perioperatorio, aunque se ha observado que, seleccionando adecuadamente a los pacientes y retrasando la segunda intervención hasta 14 días después, los resultados son muy prometedores en comparación con la hepatectomía en dos etapas (29,32). También se han demostrado buenos resultados con su realización por laparoscopia, que asocia un menor riesgo de morbimortalidad (33,34).

## **Métodos avanzados de detección y localización intraoperatoria**

Técnicas como la fluorescencia con verde de indocianina (ICG) y la ecografía intraoperatoria han revolucionado la cirugía hepática de las metástasis del CCR, ya que mejoran la detección intraoperatoria a

tiempo real de lesiones que, de otro modo, podrían pasar desapercibidas (35). El verde de indocianina suele administrarse de forma intravenosa 24 horas antes de la cirugía, el compuesto se acumula en el tejido hepático circundante a las metástasis y genera un patrón de fluorescencia que puede ser visualizado mediante sistemas de imagen de infrarrojo. Esta técnica suele combinarse con la ecografía intraoperatoria para mejorar la especificidad. La presencia de fluorescencia ICG en el plano de resección indica una proximidad excesiva al tejido tumoral y, por lo tanto, un posible margen de resección R1. Esto permite al cirujano realizar inmediatamente una nueva resección de la cavidad quirúrgica, lo que podría mejorar el resultado oncológico (36). Por el contrario, la ausencia de una señal de fluorescencia ICG puede indicar un margen seguro entre el plano de resección y el tumor, lo que permite la confirmación intraoperatoria de una resección R0. Se han publicado series que muestran que el empleo de estas técnicas puede incrementar la detección de metástasis hepáticas, incluidas lesiones superficiales y subcentimétricas, lo que permite ajustar la estrategia quirúrgica para aumentar la probabilidad de lograr resecciones R0 y reducir el riesgo de recurrencia. En algunas de estas series, su utilización llevó a modificar la planificación quirúrgica en el 28 % de los pacientes (36). Sin embargo, algunos estudios han demostrado que cuando se realiza quimioterapia neoadyuvante, la acumulación de ICG alrededor de las metástasis disminuye significativamente, por lo que se tendrán que desarrollar investigaciones futuras para ajustar la dosis y el momento de exposición (37).

### **Enfermedad sincrónica**

La presencia de metástasis hepáticas sincrónicas se asocia a un pronóstico menos favorable (38). Para su manejo, se describen tres enfoques quirúrgicos principales, habitualmente tras 2-3 meses de tratamiento quimioterápico sistémico:

- La resección simultánea del tumor primario y las metástasis hepáticas han demostrado una eficacia comparable a la resección por separado en dos tiempos con una menor estancia hospitalaria (39-40). Si bien es cierto que, en aquellos pacientes de alto riesgo, como en los que se requieren abordajes hepáticos y del tumor primario complejos, puede implicar un riesgo perioperatorio más elevado (4).
- Resección del tumor primario y posteriormente realizar la resección hepática. Suele utilizarse cuando el tumor primario es sintomático o supone un riesgo (por ejemplo, hemorragia o perforación) (4).
- Resección hepática y, posteriormente, cirugía del tumor primario. Suele utilizarse en pacientes con tumores primarios asintomáticos donde las metástasis hepáticas suponen una mayor amenaza oncológica por riesgo de progresión a enfermedad irresecable (41).

### **Manejo de la recurrencia**

Las tasas de recaída tras una resección metastásica se sitúan entre el 55 % y el 80 % de los pacientes, y la mayoría de ellas se producen en el órgano resecado (9). Dependiendo del tipo de recidiva, se puede considerar el tratamiento sistémico en casos de recidiva en múltiples órganos, o tratamientos localizados en pacientes oligometastásicos. Se ha demostrado que realizar una segunda resección hepática para tratar las metástasis parece ser seguro y eficaz, lo que contribuye a mejorar la supervivencia. En el caso de los pacientes que han realizado tratamiento adyuvante basado en oxaliplatino y recaen en los 6 meses posteriores, es necesario que se evalúe el caso mediante un equipo multidisciplinar para valorar la mejor estrategia posible debido a que probablemente se trate de tumores con comportamiento más agresivo (8).

### **Terapias locorregionales**

La cirugía sigue siendo el tratamiento estándar, pero existen otras terapias locorregionales para el manejo del CCR oligometastásico. El objetivo consiste en erradicar las metástasis mediante tratamiento local. Las terapias locales incluyen técnicas distintas a la cirugía como: la radioterapia estereotáctica corporal (SBRT), la ablación térmica, la radioembolización (TARE), la quimioembolización transarterial (TACE) y la infusión arterial hepática de quimioterapia.

El tratamiento depende de las características basales y las preferencias del paciente, la experiencia local del centro, la esperanza de vida, la agresividad del tumor, el número y el tamaño de las metástasis, así como su localización (5,42):

- La ablación térmica consiste en el uso de altas temperaturas ( $> 60^{\circ}\text{C}$ ) para destruir las células tumorales mediante la destrucción de la membrana basal y la desnaturalización de proteínas. Puede realizarse mediante dos técnicas: la ablación por microondas o por radiofrecuencia. El ensayo de fase III COLLISION, diseñado para evaluar la no inferioridad de la ablación térmica frente a la resección quirúrgica en metástasis hepáticas de hasta 3 cm, ha reportado resultados que apoyan la ablación como una alternativa comparable a la cirugía en términos de control local. En los análisis comunicados, la ablación mostró una eficacia similar, con una menor morbilidad perioperatoria y una reducción de la estancia hospitalaria, lo que la posiciona como una opción potencialmente equivalente en este subgrupo de pacientes (43).
- La SBRT consiste en la administración de dosis ablativas de radioterapia de forma altamente conformada en pocas fracciones. Se utiliza en pacientes oligometastásicos, concretamente en aquellos con menos de cinco metástasis, que habitualmente no son candidatos a cirugía y han recibido previamente quimioterapia. Las tasas de supervivencia observadas a 3 años son del 44 %. Se trata de una alternativa con una elevada eficacia y poca toxicidad (9).

- La TARE es una técnica intraarterial basada en el uso de radioisótopos conformados generalmente por microesferas de vidrio de itrio-90 (<sup>90</sup>Y). Parece ofrecer beneficio en términos de control local de la enfermedad e incluso en la reducción de las metástasis hepáticas para que cumplan criterios de operabilidad. Sin embargo, no ha demostrado beneficio en términos de supervivencia global de acuerdo con los ensayos clínicos de fase III (SIRFLOX, FOXFIRE, FOXFIRE Global) que evaluaron la combinación de TARE con FOFOX en primera línea en pacientes con CCR metastásico (44). El estudio EPOCH, basado en la combinación de TARE y quimioterapia en segunda línea, tampoco evidenció diferencias en supervivencia global; sin embargo, demostró un incremento en la supervivencia libre de progresión respecto la quimioterapia en monoterapia (8 frente a 7,2 meses) (45).
- La TACE consiste en la administración de quimioterapia en la arteria hepática que nutre las metástasis mediante microesferas liberadoras de citotóxicos, habitualmente irinotecán (DEBIRI). Su funcionamiento se basa en la embolización arterial, que produce isquemia tumoral junto con la liberación de una elevada concentración local de quimioterapia. Se ha investigado en pacientes quimiorresistentes y ha mostrado una estabilización de la enfermedad en hasta el 60 % de los pacientes. Existen datos limitados en neoadyuvancia, pero han objetivado un aumento de la tasa de respuestas patológicas completas de hasta el 77 % de los casos (11).
- La quimioterapia por infusión arterial consiste en la administración de quimioterapia directamente a la arteria hepática a través de bombas o puertos intraarteriales colocados por vía percutánea o quirúrgicamente (46). Los fármacos más utilizados son la floxuridina y el oxaliplatino. Se ha utilizado especialmente para aumentar el número de pacientes elegibles para cirugía en combinación con quimioterapia en neoadyuvancia (47). Sin embargo, también ha demostrado actividad combinada con

quimioterapia en el contexto adyuvante tras la cirugía de metástasis hepática (48). Recientemente también se han presentado datos de su combinación con frunquintinib y tislelizumab en líneas avanzadas con beneficios en supervivencia (49).

### **Trasplante hepático**

El trasplante hepático es una opción de tratamiento en pacientes altamente seleccionados con enfermedad metastásica irresecable limitada al hígado. Se ha observado una tasa de supervivencia a 5 años de hasta el 83 %, obteniendo el mejor dato de supervivencia en este escenario de la enfermedad (50,51). A pesar de ser un tratamiento con datos muy alentadores, aún es necesaria más investigación para optimizar la selección de pacientes, y actualmente se encuentran en marcha diversos estudios clínicos que abordan específicamente este objetivo (52-54) (Tabla II). Fue necesaria en todos los estudios la realización de una PET-TC previa a la intervención tanto para descartar la presencia de metástasis extrahepáticas como por su factor pronóstico y objetivó que una mayor captación hepática se asocia a un peor pronóstico tras el trasplante (55).

Tabla II. Resumen de los principales ensayos clínicos realizados sobre trasplante hepático en pacientes con cáncer colorrectal metastásico. Se incluyen diversos estudios que se encuentran actualmente en fase de reclutamiento (51-54)

| <b>Ensayo</b>           | <b>Fase/tipo</b>                 | <b>Diseño</b>   | <b>Objetivos</b>                                      | <b>Resultados</b>  |
|-------------------------|----------------------------------|---|---|--------------------|
| SECA-I<br>(NCT01311453) | Estudio piloto<br>(2006-Noruega) | Cohorte prospectiva - selección inicial de pacientes con metástasis hepáticas de cáncer colorrectal (CRLM) no | Supervivencia global (SG) y viabilidad del trasplante | SG a 5 años = 60 % |

|                                   |  |  |   |  |
|-----------------------------------|--|--|---|--|
|                                   |  | resecables ( $n = 21$ )  |   |  |
| SECA-II<br>(NCT01479608)          | Estudio prospectivo fase II<br>(2011-Noruega)              | Cohorte prospectiva con criterios de inclusión más estrictos que el SECA-I ( $n = 15$ )  | SG a 5 años y 10 años   | SG a 5 años de hasta 83 %, pendiente los datos a 10 años   |
| SECA-III<br>(NCT03494946)         | Ensayo clínico randomizado<br>(2018-Noruega)               | Trasplante hepático vs. mejor tratamiento disponible; $n$ estimada = 30 (randomizados 1:1)                                     | SG a 2-5 años según protocolo   | En curso/reclutamiento   |
| TRANSMET<br>(NCT02597348)         | Ensayo clínico multicéntrico randomizado<br>(2015-Francia) | Trasplante hepático + quimioterapia vs. quimioterapia; $n = 94$ (47/47)  | SG a 5 años   | SG de 57 % en la combinación vs. 13 % con quimioterapia (en el análisis <i>intent-to-treat</i> ) |
| RAPID<br>(NCT02215889)            | Ensayo fase I/II<br>(2014-Noruega)                         | Evaluando la hepatectomía en dos etapas combinada con un injerto hepático lateral izquierdo (técnica RAPID); $n$ estimada = 20 | Porcentaje de pacientes que completan la segunda hepatectomía en < 4 semanas tras el implante segmentario | Técnica experimental; estudios piloto y fase I/II en curso para evaluar factibilidad y seguridad |
| LIVER-T(W)O-HEAL<br>(NCT03488953) | Estudio piloto/intervención<br>(2018-Alemania)             | Donante vivo + hepatectomía en dos etapas (un brazo; $n$ estimada = 40)  | SG a 36 meses tras 2.ª etapa  | En curso/reclutamiento   |
| METLIVER<br>(NCT05398380)         | Estudio fase II traslacional<br>(2022-España)              | Estudio prospectivo fase II; $n$ estimada = 35   | SG a 5 años y análisis traslacional (ctDNA, perfil tumoral)   | En curso/reclutamiento   |

De acuerdo con los ensayos clínicos, se han descrito diferentes modelos pronósticos, entre los que destaca el Oslo Score, basado en:

1. Progresión de enfermedad durante la quimioterapia.
2. Menos de 2 años desde la resección del tumor primario hasta el trasplante.
3. Tamaño de la lesión más grande superior a 5,5 cm.
4. Niveles de antígeno carcinoembrionario (CEA) en sangre superiores a 80 µg/l.

En función de estos factores se categoriza a tres subgrupos de riesgo: 0-1 factores, 2-3 factores o 4 factores; con distintos resultados de supervivencia (52). Los resultados actualizados del ensayo SECA-I han evidenciado una supervivencia global a 10 años del 26,1 % tras el trasplante. Estratificados según la puntuación de Oslo, se ha objetivando una tasa de supervivencia a 10 años del 50 % en los pacientes de bajo riesgo (0-1 factores) y del 33 % en los pacientes de riesgo intermedio (2 factores). Por el contrario, todos los pacientes de alto riesgo, con una puntuación de 3-4 fallecieron en los 86 meses posteriores al trasplante (56). El ensayo clínico SECA-II (NCT01479608) reportó resultados en función de la lateralidad del tumor y se observó que los tumores de colon izquierdo tenían resultados más favorables en términos de progresión libre de enfermedad, 10 frente a 3 meses en los tumores de colon derecho. También demostró inferioridad de resultados en términos de supervivencia global en pacientes *BRAF* V600E mutados. Respecto al análisis de calidad de vida, se evidenció que era equivalente a los pacientes metastásicos recibiendo primera línea de quimioterapia (52,55).

En 2021 se publicó una guía de consenso internacional que establece los criterios de selección para el trasplante hepático en pacientes con metástasis de cáncer colorrectal, con el objetivo de optimizar los resultados clínicos (57). Estos criterios incluyen la resección completa del tumor primario con márgenes  $\geq 1$  mm y la exclusión de histologías de mal pronóstico, como los tumores indiferenciados o con células en anillo de sello. La afectación adenopática a distancia (N2)

se considera un criterio relativo de exclusión, aunque en escenarios de metástasis hepáticas metacrónicas tardías ( $> 1$  año) y sin recurrencia locorregional podría contemplarse la inclusión. No se establecen límites estrictos en cuanto al número, tamaño o lateralidad de las lesiones hepáticas; sin embargo, la selección debe basarse en la irresecabilidad confirmada mediante RM y TC multifásica, ya que existen escasas evidencias que apoyen el trasplante en enfermedad resecable. El estudio pretrasplante debe incluir un PET/TC para descartar enfermedad extrahepática, recomendándose excluir a los pacientes con un volumen metabólico tumoral superior a  $70 \text{ cm}^3$  o una glucólisis tumoral total mayor de 260 g. Asimismo, es imprescindible un análisis molecular previo: los tumores con mutación *BRAF* V600E no deben considerarse candidatos, mientras que la presencia de mutaciones en *RAS* no constituye una contraindicación formal, aunque se asocia a un pronóstico ligeramente menos favorable. Por otra parte, dado el excelente comportamiento clínico y la elevada eficacia de la inmunoterapia en tumores MSI-H/dMMR, el trasplante no está recomendado en este subgrupo. Los pacientes deben haber recibido al menos una línea de tratamiento sistémico basado en 5-FU, oxaliplatino o irinotecán, con o sin terapia dirigida, manteniendo una enfermedad estable durante un periodo mínimo de 6 meses. El trasplante está contraindicado en caso de progresión radiológica según criterios RECIST o progresión bioquímica. Finalmente, los niveles de CEA superiores a  $80 \text{ ng/ml}$  con tendencia ascendente constituyen un criterio de exclusión, si bien estudios como TRANSMET han permitido la inclusión de pacientes con valores elevados cuando se observa un descenso  $\geq 50\%$  respecto al basal.

No obstante, en los últimos años está creciendo la evidencia sobre el potencial papel del trasplante hepático en pacientes con alta carga tumoral, con resultados que superan a los obtenidos con cirugías complejas como ALPPS o los procedimientos en dos tiempos. Estos beneficios son especialmente evidentes en pacientes con Oslo Score

bajo, lo que sugiere que los criterios de selección podrían ampliarse en los próximos años a medida que se disponga de nueva evidencia. Asimismo, en la actualidad se desarrollan múltiples ensayos clínicos orientados a incrementar la disponibilidad de injertos hepáticos. Entre las líneas más prometedoras se incluyen el trasplante de donante vivo en centros de alta especialización, la utilización de donantes con criterios ampliados, como hígados con colangiopatía isquémica, y la incorporación de tecnologías emergentes, como la perfusión normotérmica, que permite recuperar injertos anteriormente considerados no aptos, exemplificado en el estudio VITTAL (58). Paralelamente, se está evaluando la estrategia RAPID, basada en la resección y el trasplante parcial de segmentos hepáticos procedentes de donantes fallecidos o vivos mediante hepatectomía total diferida (59), con el objetivo de expandir de forma segura el número de potenciales donantes.

Por otro lado, cabe destacar que la lista de trasplante hepático en la mayoría de los países está basada en el modelo MELD (51). En el caso de los pacientes con enfermedad neoplásica se otorgan puntos que disminuyen la prioridad para el trasplante. Probablemente para seleccionar adecuadamente a esta población con mayor precisión en el futuro será necesario integrar la biopsia líquida, la medicina nuclear y el perfil molecular (52,54).

Tras el trasplante hepático se requiere tratamiento inmunosupresor, procurando minimizar la exposición a los inhibidores de calcineurina. La inducción suele realizarse con antagonistas del receptor de IL-2, con o sin corticoides, junto con un inhibidor de calcineurina y un antiproliferativo. A partir de la cuarta a sexta semana, se recomienda sustituir el inhibidor de calcineurina por un inhibidor de mTOR o reducir su dosis. La evidencia sobre quimioterapia adyuvante en este contexto es limitada, debido al riesgo asociado a la inmunosupresión y a la ausencia de beneficio demostrado en supervivencia global (52). De acuerdo con los ensayos clínicos disponibles, el patrón de recidiva tras el trasplante hepático difiere notablemente del observado

después de la resección quirúrgica. Mientras que en la cirugía convencional la recurrencia suele localizarse en el remanente hepático, tras el trasplante predomina la recidiva pulmonar. Este cambio podría explicarse por la eliminación de micrometástasis hepáticas residuales mediante el propio procedimiento, así como por la modificación de la circulación portal, que altera la dinámica habitual de diseminación tumoral y favorece que el pulmón actúe como órgano diana principal. Además, el tratamiento inmunosupresor necesario tras el trasplante modifica el equilibrio inmunológico y puede permitir la emergencia de micrometástasis previamente controladas o en estado latente, especialmente a nivel pulmonar. No obstante, siempre que sea posible, se recomienda un abordaje radical de estas recurrencias, particularmente en escenarios oligometastásicos, dado su impacto potencial en la supervivencia a largo plazo. Por otro lado, se ha observado que la ratio de crecimiento es la misma que en pacientes no transplantados, sin que se produzca un aumento del crecimiento debido a la inmunosupresión (52).

### **Perspectivas futuras**

El manejo de las metástasis hepáticas de CCR avanza hacia una mayor individualización terapéutica impulsada por herramientas diagnósticas y biológicas de nueva generación. La incorporación de biomarcadores moleculares y de plataformas de biopsia líquida, especialmente a través de la detección de ctDNA, podría permitir una estratificación más precisa del riesgo, optimizar la selección de candidatos a resección y ajustar la indicación de terapias adyuvantes o de intensificación. Paralelamente, el desarrollo de técnicas de imagen funcional avanzada, incluyendo modalidades metabólicas, de perfusión o de caracterización tisular, podría mejorar la identificación de lesiones subclínicas y la valoración de la respuesta terapéutica.

Un creciente interés se centra en la biología subyacente de la enfermedad hepática metastásica, en particular en la caracterización del microambiente tumoral y su interacción con la respuesta

inmunitaria. Este conocimiento podría favorecer el desarrollo de estrategias inmunomoduladoras más eficaces, así como identificar subgrupos de pacientes con potencial sensibilidad a inmunoterapia o a combinaciones racionales. Asimismo, resultará esencial profundizar en los determinantes clínicos, moleculares y anatómicos que definen la enfermedad hepática limitada, con el fin de optimizar la selección de pacientes para intervenciones con intención curativa.

En este contexto, los ensayos clínicos seguirán siendo la vía fundamental para validar herramientas emergentes, definir algoritmos de decisión más precisos y establecer estrategias terapéuticas que maximicen la supervivencia y la calidad de vida de los pacientes con metástasis hepáticas de CCR (60).

## BIBLIOGRAFÍA

1. Zhou H, Liu Z, Wang Y, et al. Colorectal liver metastasis: molecular mechanism and interventional therapy. *Signal Transduct Target Ther* 2022;4;(7):70. DOI: 10.1038/s41392-022-00922-2
2. Tran B, Kopetz S, Tie J, et al. Impact of BRAF mutation and microsatellite instability on the pattern of metastatic spread and prognosis in metastatic colorectal cancer. *Cancer* 2011;117:4623-32. DOI: 10.1002/cncr.26086
3. Eng C, Yoshino T, Ruíz-García E, et al. Colorectal cancer. *Lancet* 2024;404:294-310. DOI: 10.1016/S0140-6736(24)00360-X
4. Carrión-Álvarez L, Primavesi F, Søreide K, et al. Liver metastases from colorectal cancer: A joint ESSO-EAHPBA-UEMS core curriculum collaboration. *Eur J Surg Oncol* 2025;51(6):109728. DOI: 10.1016/j.ejso.2025.109728
5. Salvà F, Saoudi N, Rodríguez M, et al. Determinants of Metastatic Colorectal Cancer With Permanent Liver- Limited Disease. *Clin Colorectal Cancer* 2024;23:207-14. DOI: 10.1016/j.clcc.2024.05.010
6. El cáncer en cifras. SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica. Disponible en: <https://seom.org/prensa/el-cancer-en-cifras>.

7. Los avances en cáncer de colorrectal. SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica. Disponible en: <https://seom.org/los-avances-en-cancer-de-colorrectal>.
8. Cervantes A, Adam R, Roselló S, et al. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2023;34:10-32. DOI: 10.1016/j.annonc.2022.10.003
9. Tirumani SH, Kim KW, Nishino M, et al. Update on the Role of Imaging in Management of Metastatic Colorectal Cancer. *Radiographics* 2014;34(7):1908-28. DOI: 10.1148/rg.347130090
10. Margonis GA, Sasaki K, Gholami S, et al. The Genetic and Morphological Evaluation (GAME) score for patients with Colorectal Liver Metastases. *Br J Surg* 2018;105:1210. DOI: 10.1002/bjs.10838
11. Renzulli M, Clemente A, Ierardi AM, et al. Imaging of Colorectal Liver Metastases: New Developments and Pending Issues. *Cancers (Basel)* 2020;12(1):151. DOI: 10.3390/cancers12010151
12. Simpson AL, Peoples J, Creasy JM, et al. Preoperative CT and survival data for patients undergoing resection of colorectal liver metastases. *Scientific Data* 2024 11:1 2024;11:172-3. DOI: 10.1038/s41597-024-02981-2
13. Morris VK, Kennedy EB, Baxter NN, et al. Treatment of Metastatic Colorectal Cancer: ASCO Guideline. *J Clin Oncol* 2023;41:678-700. DOI: 10.1200/JCO.22.01690
14. Colon Cancer. Guidelines Detail NCCN. Available from: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?id=1428>
15. Griscom JT, Wolf PS. Liver Metastasis. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025;2023;14.
16. Fong Y, Fortner J, Sun RL, Brennan MF, Blumgart LH. Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of 1,001 consecutive cases. *Ann Surg* 1999;230(3):309-18. DOI: 10.1097/00000658-199909000-00004

17. Russolillo N, Zingaretti CC, Langella S, et al. GAME-SCORE predicts pathological and radiological response to chemotherapy in patients with colorectal liver metastases. *Eur J Surg Oncol* 2024;50:108529. DOI: 10.1016/j.ejso.2024.108529
18. Villard C, Abdelrafe A, Habib M, et al. Prediction of survival in patients with colorectal liver metastases- development and validation of a prognostic score model. *Eur J Surg Oncol* 2022;48(12):2432-9. DOI: 10.1016/j.ejso.2022.06.021
19. Martín-Cullell B, Virgili AC, Riera P, et al. Histopathological, Clinical, And Molecular (HICAM) score for patients with colorectal liver metastases. *Br J Surg* 2024;2;111(3):znae016. DOI: 10.1093/bjs/znae016
20. Elez E, Yoshino T, Shen L, et al. Encorafenib, Cetuximab, and mFOLFOX6 in BRAF -Mutated Colorectal Cancer. *N Engl J Med* 2025;392:2425-37. DOI: 10.1056/NEJMoa2501912
21. Filoni E, Musci V, Di Rito A, et al. Multimodal Management of Colorectal Liver Metastases: State of the Art. *Oncol Rev* 2024;17. DOI: 10.3389/or.2023.11799
22. Figarola OJA, Spaanderman IT, Goedegebuure RSA, et al. Treatment with checkpoint inhibitors for unresectable non-metastatic mismatch repair deficient intestinal cancer; a case series. *BJC Rep* 2025;22(1):67. DOI: 10.1038/s44276-025-00171-0
23. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, et al. 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;14:1208-15. DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70447-9
24. Montes AF, Alonso V, Aguilar EA, et al. 2025 Updated version v1.0 SEOM-GEMCAD-TTD clinical guidelines for the systemic treatment of metastatic colorectal cancer (2022). *Clin Transl Oncol* 2025;27(4):1845-50. DOI: 10.1007/s12094-025-03860-x
25. Dekker E, Tanis PJ, Vleugels JLA, et al. Colorectal cancer. *Lancet* 2019;394:1467-80. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)32319-0

26. Itenberg ER, Lozano AM. Surgical and Interventional Management of Liver Metastasis. *Clin Colon Rectal Surg* 2022;37(2):80-4. DOI: 10.1055/s-0042-1758822
27. Ciria R, Ocaña S, Gomez-Luque I, et al. A systematic review and meta-analysis comparing the short- and long-term outcomes for laparoscopic and open liver resections for liver metastases from colorectal cancer. *Surg Endosc* 2020;34:349-60. DOI: 10.1007/s00464-019-06774-2
28. Fichtinger RS, Aldrighetti LA, Abu Hilal M, et al. Laparoscopic versus open hemihepatectomy: The ORANGE II PLUS Multicenter Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol* 2024;42:1799. DOI: 10.1200/JCO.23.01019
29. Kron P, Lodge P. New trends in surgery for colorectal liver metastasis. *Ann Gastroenterol Surg* 2024;8:553-65. DOI: 10.1002/agrs.3.12810
30. Korenblik R, James S, Smits J, et al. Safety and efficacy of combined portal and hepatic vein embolisation in patients with colorectal liver metastases (DRAGON1): a multicentre, single-arm clinical trial. *Lancet Reg Health Eur* 2025;53:101284. DOI: 10.1016/j.lanepe.2025.101284
31. Gavriilidis P, Marangoni G, Ahmad J, et al. Simultaneous portal and hepatic vein embolization is better than portal embolization or ALPPS for hypertrophy of future liver remnant before major hepatectomy: A systematic review and network meta-analysis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2023;22:221-7. DOI: 10.1016/j.hbpd.2022.08.013
32. Hasselgren K, Røsok BI, Larsen PN, et al. ALPPS Improves Survival Compared With TSH in Patients Affected of CRLM: Survival Analysis From the Randomized Controlled Trial LIGRO. *Ann Surg* 2021;273:442-8. DOI: 10.1097/SLA.0000000000003701
33. Zheng ZY, Zhang L, Li WL, et al. Laparoscopic associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy for

- colorectal liver metastases: A single-center experience. *World J Gastroenterol* 2025;31:105530. DOI: 10.3748/wjg.v31.i18.105530
34. Adam R, Kitano Y. Multidisciplinary approach of liver metastases from colorectal cancer. *Ann Gastroenterol Surg* 2019;3:50. DOI: 10.1002/agrs.3.12227
  35. Piccolo G, Barabino M, Ghilardi G, et al. Detection and Real-Time Surgical Assessment of Colorectal Liver Metastases Using Near-Infrared Fluorescence Imaging during Laparoscopic and Robotic-Assisted Resections. *Cancers (Basel)* 2024;16:1641. DOI: 10.3390/cancers16091641
  36. Achterberg FB, Bijlstra OD, Slooter MD, et al. ICG-Fluorescence Imaging for Margin Assessment During Minimally Invasive Colorectal Liver Metastasis Resection. *JAMA Netw Open* 2024;7:e246548. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2024.6548
  37. Bijlstra OD, Dijkhuis TH, Achterberg FB, et al. Preoperative chemotherapy reduces the accumulation of indocyanine green around colorectal liver metastases for use in fluorescence-guided surgery. *Surg Endosc* 2025;39(12):8043-54. DOI: 10.1007/s00464-025-12034-3
  38. Adam R, de Gramont A, Figueras J, et al. Managing synchronous liver metastases from colorectal cancer: a multidisciplinary international consensus. *Cancer Treat Rev* 2015;41:729-41. DOI: 10.1016/j.ctrv.2015.06.006
  39. Abelson JS, Michelassi F, Sun T, et al. Simultaneous Resection for Synchronous Colorectal Liver Metastasis: The New Standard of Care? *J Gastrointest Surg* 2017;21(6):975-82. DOI: 10.1007/s11605-017-3422-1
  40. Martin R, Paty PB, Fong Y, et al. Simultaneous liver and colorectal resections are safe for synchronous colorectal liver metastasis. *J Am Coll Surg* 2003;197:233-41. DOI: 10.1016/S1072-7515(03)00390-9

41. O'Connell RM, Hoti E. Challenges and Opportunities for Precision Surgery for Colorectal Liver Metastases. *Cancers* (Basel) 2024;16(13):2379. DOI: 10.3390/cancers16132379
42. Uhlig J, Lukovic J, Dawson LA, et al. Locoregional Therapies for Colorectal Cancer Liver Metastases: Options Beyond Resection. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2021;41:133-46. DOI: 10.1200/EDBK\_320519
43. Lei S van der, Dijkstra M, Versteeg KS, et al. Surgery versus thermal ablation for small-size colorectal liver metastases (COLLISION): An international, multicenter, phase III randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2024;42:LBA3501. DOI: 10.1200/JCO.2024.42.17\_suppl.LBA3501
44. Wasan HS, Gibbs P, Sharma NK, et al. 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
45. Mulcahy MF, Mahvash A, Pracht M, et al. Radioembolization With Chemotherapy for Colorectal Liver Metastases: A Randomized, Open-Label, International, Multicenter, Phase III Trial. *J Clin Oncol* 2021;10;39(35):3897-907. DOI: 10.1200/JCO.21.01839
46. Deschamps F, Elias D, Goere D, et al. Intra-arterial hepatic chemotherapy: a comparison of percutaneous versus surgical implantation of port-catheters. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2011;34:973-9. DOI: 10.1007/s00270-010-9996-6
47. Lévi FA, Boige V, Hebbar M, et al. Conversion to resection of liver metastases from colorectal cancer with hepatic artery infusion of combined chemotherapy and systemic cetuximab in multicenter trial OPTILIV. *Ann Oncol* 2016;27:267-74. DOI: 10.1093/annonc/mdv548
48. Goéré D, Pignon JP, Gelli M, et al. Postoperative hepatic arterial chemotherapy in high-risk patients as adjuvant treatment after

- resection of colorectal liver metastases -a randomized phase II/III trial- PACHA-01 (NCT02494973). BMC Cancer 2018;6;18(1):787. DOI: 10.1186/s12885-018-4697-7
49. Wang L, Zhang T, Pan Q, et al. A phase II study to evaluate the efficacy and safety of fruquintinib combined with tislelizumab and hepatic artery infusion chemotherapy (HAIC) for advanced colorectal cancer liver metastases: An updated analysis of survival. J Clin Oncol 2024;42:3543. DOI: 10.1200/JCO.2024.42.16\_suppl.3543
50. Dueland S, Smedman TM, Syversveen T, et al. Long-term survival, prognostic factors, and selection of patients with colorectal cancer for liver transplant: A Nonrandomized Controlled Trial. JAMA Surg 2023;158:e232932. DOI: 10.1001/jamasurg.2023.2932
51. Tariq Z, Faisal A, Maheswaran S, et al. Liver transplantation for colorectal liver metastasis: A comprehensive review of current practices and future trends. Livers 2025;5:44. DOI: 10.3390/livers5030044
52. Ros J, Salva F, Dopazo C, et al. Liver transplantation in metastatic colorectal cancer: are we ready for it? Br J Cancer 2023;128:1797-806. DOI: 10.1038/s41416-023-02213-1
53. Adam R, Piedvache C, Chiche L, et al. Chemotherapy and liver transplantation versus chemotherapy alone in patients with definitively unresectable colorectal liver metastases: A prospective multicentric randomized trial (TRANSMET). J Clin Oncol 2024;42:3500. DOI: 10.1200/JCO.2024.42.16\_suppl.3500
54. Maspero M, Sposito C, Virdis M, et al. Liver Transplantation for Hepatic Metastases from Colorectal Cancer: Current Knowledge and Open Issues. Cancers (Basel) 2023;15:345. DOI: 10.3390/cancers15020345
55. Dueland S, Syversveen T, Solheim JM, et al. Survival following liver transplantation for patients with nonresectable liver-only

- colorectal metastases. Ann Surg 2020;271:212-8. DOI: 10.1097/SLA.0000000000003404
56. Solheim JM, Dueland S, Line PD, et al. Transplantation for Nonresectable Colorectal Liver Metastases: Long-Term Follow-Up of the First Prospective Pilot Study. Ann Surg 2023;278:239-45. DOI: 10.1097/SLA.0000000000005703
57. Bonney GK, Chew CA, Lodge P, et al. Liver transplantation for non-resectable colorectal liver metastases: The International Hepato-Pancreato-Biliary Association consensus guidelines. Lancet Gastroenterol Hepatol 2021;6(11):933-46. DOI: 10.1016/S2468-1253(21)00219-3.
58. Mergental H, Laing RW, Kirkham AJ, et al. Transplantation of discarded livers following viability testing with normothermic machine perfusion. Nat Commun 2020;11. DOI: 10.1038/s41467-020-16251-3
59. Königsrainer A, Templin S, Capobianco I, et al. Paradigm shift in the management of irresectable colorectal liver metastases: living donor auxiliary partial orthotopic liver transplantation in combination with two-stage hepatectomy (LD-RAPID). Ann Surg 2019;270:327-32. DOI: 10.1097/SLA.0000000000002861
60. Patel RK, Rahman S, Schwantes IR, et al. Updated Management of Colorectal Cancer Liver Metastases: Scientific Advances Driving Modern Therapeutic Innovations. Cell Mol Gastroenterol Hepatol 2023;16:881. DOI: 10.1016/j.jcmgh.2023.08.012