

¹Departamento de Cirugía Digestiva, Facultad de Medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

²Departamento de Hematología y Oncología, Facultad de Medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

³Departamento de Gastroenterología, Facultad de Medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

Trabajo no recibió financiamiento.

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Recibido el 30 de diciembre de 2021, aceptado el 23 de mayo de 2022.

Correspondencia a:

Martin Dib
Departamento de Cirugía Digestiva. Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.
Diagonal Paraguay 362, Santiago, Chile.
dibmartin@gmail.com

Trasplante hepático por metástasis hepáticas irresecables de cáncer colorrectal: revisión de la literatura

DANIEL GARCÍA¹, PATRICIA REBOLLEDO¹, PABLO ACHURRA¹, EDUARDO BRICEÑO¹, EDUARDO VIÑUELA¹, SEBASTIÁN MONDACA², JUAN PABLO ARAB³, JORGE MARTÍNEZ¹, BRUNO NERVI², MARTIN DIB¹

Liver transplantation for non-resectable colorectal liver metastases: A review

In Chile, colorectal cancer ranks third in incidence and fifth in mortality. Half of these patients have liver metastases at the diagnosis, and only 30% of them are resectable. Despite the development of many complex hepatobiliary procedures to achieve the total resection of metastases, the long-term survival with these techniques is not good. Liver transplantation is an alternative to treat unresectable liver metastasis from colorectal cancer with a good outcome. Several prognostic scores allow the selection of patients with good tumor biology. These patients have better overall and disease-free survival after liver transplantation. The use of immunosuppressive treatment doesn't increase recurrence, and even the pattern of tumor growth is slower in liver transplant recipients. The purpose of this review is to summarize the current evidence in this topic and to highlight the need for a formal protocol for liver transplantation for unresectable colorectal liver metastases, using living donors or marginal grafts to avoid competition with the rest of the national waiting list.

(Rev Med Chile 2022; 150: 656-663)

Key words: Colorectal Neoplasms; Liver transplantation; Living Donors.

Concepto de "Oncología de Trasplante"

Los primeros casos de trasplante hepático (TH) publicados en la literatura datan de la década de 1960-69 y fueron realizados por tumores hepáticos, de hecho, dentro de los primeros 7 receptores en los que se realizó un trasplante hepático, 6 fueron indicados por tumores malignos irresecables: 3 carcinomas hepatocelulares (CHC), 2 metástasis hepáticas de cáncer colorrectal (CCR) y 1 colangiocarcinoma¹. Luego de esta experiencia inicial, con una media de sobrevida de 6,5 días, el TH se adoptó como una medida terapéutica solo para pacientes con daño hepático crónico en etapa terminal. Recién a

finis de la década de 1990-99, gracias a los buenos resultados entregados por el estudio de Mazzaferro et al., se amplió su indicación para pacientes con estadios tempranos de CHC. Este estudio del grupo de Milán y la mejor selección de pacientes con CHC sobre cirrosis, permitieron un cambio de paradigma en el tratamiento de pacientes oncológicos mediante la hepatectomía total y TH, estableciéndose así criterios estrictos de selección de pacientes con CHC en los que realizar un TH tenía un menor riesgo de recurrencia tumoral. Lo anterior se confirmó con excelentes resultados oncológicos a largo plazo². Con este hito se abrió el campo para indicaciones oncológicas de TH, sin embargo, a pesar de los buenos resultados

en el tratamiento del CHC, el TH por metástasis irresecables, principalmente de CCR, fue abandonado por los resultados decepcionantes obtenidos a principios de la década de 1990-99, con una supervivencia global a 5 años de menos de 20%³. La excepción a esto fueron las metástasis irresecables de tumores neuroendocrinos (TNE), en donde se evidenció una supervivencia global a 5 años de más del 50%, e incluso hasta 80% utilizando criterios de selección más estrictos, como los creados por Mazzaferro et al.⁴.

En los últimos 30 años han existido mejoras excepcionales en los resultados conseguidos con el TH, esto, debido a una mejor técnica quirúrgica y a una estrategia de enfoque multidisciplinario en su manejo terapéutico y en la selección de pacientes. Con esto, la indicación de TH por causa oncológica (principalmente por CHC) ha aumentado de tal forma que actualmente es una de las indicaciones más frecuentes. Gracias a este aumento en el número de trasplantes por cáncer y los prometedores resultados obtenidos es que se ha acuñado el concepto de oncología de trasplante o *transplant oncology* para referirse a los TH que se realizan en el contexto oncológico⁵.

Actualmente, el TH por tumores malignos representa el 18% de los todos los TH reportados en el Registro Europeo de Trasplantes Hepáticos⁶. En Chile, el 26,7% de los pacientes alistados para trasplante hepático tienen un CHC. Si además agregamos a los pacientes que se enlistan por otros tipos de cáncer, este porcentaje es aun mayor^{7,8}. En nuestro centro, la Red de Salud UC-CHRISTUS, tenemos experiencia con otras indicaciones oncológicas de TH que incluyen el hepatoblastoma en niños, las metástasis hepáticas irresecables de TNE y un caso de metástasis hepáticas de una variante de GIST^{9,10}.

Metástasis hepáticas de cáncer colorrectal. De la reseccabilidad al trasplante hepático

El CCR es el cuarto cáncer de mayor incidencia estandarizada por edad en el mundo (19,7 casos por 100.000 habitantes), después del cáncer de mama, próstata y pulmón. En Chile ocupa el tercer lugar en incidencia (20,7 casos por 100.000 habitantes, 3.900 casos al año) y el quinto lugar en mortalidad (10,2 casos por 100.000 habitantes, 1.938 casos al año)¹¹. Aproximadamente, 1,8 mi-

llones de casos de CCR son diagnosticados anualmente en el mundo y la principal causa de muerte en estos pacientes es la enfermedad metastásica, siendo el hígado el órgano más frecuentemente afectado (80-85%). El 50% de estos pacientes se presenta con metástasis hepáticas al momento del diagnóstico, y de ellos, solo 30% son reseccables¹². La importancia de la reseccabilidad es que mejora en forma significativa la supervivencia. En diversos estudios se ha visto que la supervivencia global a 5 años en los pacientes sin resección de metástasis es de 10% solo con quimioterapia paliativa, mientras que en los que han sido reseccados es mayor, llegando hasta 50% a 60% en la actualidad. Es más, hasta 20% de los pacientes tendrá una supervivencia libre de enfermedad luego de 5 años de seguimiento desde la resección de metástasis hepáticas¹³⁻¹⁶. El CCR se diferencia de la gran mayoría de las otras neoplasias sólidas en que sí es posible curar a pacientes con enfermedad metastásica. Desde el punto de vista biológico esto es muy importante, ya que significa que la enfermedad micrometastásica extrahepática, que seguro ocurre asociado a la progresión hematológica sistémica, es controlada por la inmunidad del paciente junto a la quimioterapia adyuvante. Esto es la base de la exploración del beneficio del TH en pacientes con CCR con metástasis exclusivamente hepáticas debidamente seleccionados, considerando, además, el importante desarrollo en terapias sistémicas con agentes biológicos que han impactado significativamente la supervivencia de pacientes con enfermedad metastásica colorrectal.

El concepto de reseccabilidad ha ido cambiando con los años. Inicialmente, los criterios fueron restringidos, estableciendo factores como la edad, cantidad de tumores, el tamaño de las metástasis, el margen de resección y la presencia de enfermedad extrahepática, como los límites de la indicación quirúrgica por metástasis hepáticas de CCR. Actualmente, se utiliza un concepto más pragmático, que involucra 3 aristas. (1) Arista médica: evalúa el estado funcional del paciente y sus comorbilidades cardiopulmonares, que puedan contraindicar la cirugía, y la presencia de disfunción hepática, que pudiese poner al paciente en riesgo de falla hepática posresección; (2) Arista biológica: valora la probabilidad de recurrencia precoz del cáncer posresección, para lo cual se han descrito múltiples estudios de

determinaciones de pronósticos de recurrencia y resultados a largo plazo. En general, tumores más grandes, un mayor número de metástasis, menor tiempo libre de enfermedad y la presencia de linfonodos positivos, se asocian a peores resultados; (3) Arista técnica: se define como la capacidad de lograr márgenes de resección negativos con un adecuado volumen hepático remanente¹⁷⁻¹⁹.

Se han desarrollado diversos procedimientos hepatobiliares complejos para posibilitar la resección de las metástasis hepáticas, a modo de lograr la completa erradicación de tumor residual, los cuales corresponden a: hepatectomía en 2 tiempos, embolización portal previa a la resección y la asociación de partición hepática y ligadura portal para hepatectomía por etapas (ALPPS). Algunas de estas técnicas de cirugía en etapas, diseñadas para metástasis bilaterales, permiten reseca las metástasis de un lóbulo hepático, para inducir hipertrofia de este mismo, como futuro remanente, antes de realizar una resección completa del lóbulo contralateral. Adicionalmente, esquemas de quimioterapia más intensos previo a la cirugía dan la posibilidad de transformar un subgrupo de pacientes irresecables en resecables²⁰⁻²². Sin embargo, cuando se evalúan los resultados de las resecciones más extremas, como, por ejemplo, ALPPS como tratamiento de las metástasis hepáticas de CCR, se han obtenido sobrevividas de tan solo 27% a 5 años, esto debido a un alto porcentaje de recurrencia hepática en ese período (71%), probablemente secundario a la presencia de metástasis hepáticas no evidentes al momento de la resección^{23,24}.

El TH permite lograr la resección completa de tumor residual, pues existe eliminación de las metástasis hepáticas evidentes y las potencialmente ocultas con la hepatectomía total del hígado afectado. El primer grupo en evaluar la supervivencia de los pacientes trasplantados por CCR fue el grupo noruego de la Universidad de Oslo, quienes realizaron un estudio piloto con muy buenos resultados, consiguiendo una supervivencia global del 94% en 25 meses de seguimiento²⁵. Estos resultados alertaron a la comunidad de trasplante de tal forma que se lograron crear criterios de selección para TH en pacientes con metástasis hepáticas irresecables de CCR y, a partir de esto, se desarrolló el estudio SECA, también liderado por el grupo de la Universidad de Oslo. Este es-

tudio incluyó 25 pacientes entre 2006 y 2011, de los cuales 21 se lograron trasplantar. En el seguimiento a 5 años de estos pacientes, se logró una supervivencia global de 60%. Gracias a los resultados de estos estudios se evaluaron diversos factores pronósticos de mortalidad y de peor supervivencia global y libre de enfermedad de los pacientes trasplantados, lográndose formular el *score* de Oslo (OS), el cual incluyó 4 factores de peor pronóstico. (1) Diámetro máximo del tumor mayor a 5,5 cm; (2) antígeno carcinoembrionario (CEA) pretrasplante mayor a 80 ug/L; (3) progresión de la enfermedad en quimioterapia; (4) intervalo entre el diagnóstico y el trasplante menor a 2 años. Cada uno de estos factores entrega 1 punto al OS, evidenciando que, a mayor puntaje, peor supervivencia, de tal forma que los pacientes con OS de 0 a 1 lograron una supervivencia global de 50% a 10 años²⁶. En este estudio se pueden identificar varios factores limitantes, ya que se desarrolló en un escenario único, en donde no existió tiempo de espera entre la indicación de trasplante y el TH, no se planteó un límite de tiempo para la quimioterapia, no hubo un esquema de quimioterapia estandarizado, y también se incluyeron pacientes en que la enfermedad estaba progresando. En base a esto se puede plantear que la supervivencia podría ser incluso mayor al seleccionar mejor los pacientes.

Debido a estas limitaciones es que se desarrolló el estudio SECA-II, el que contó con criterios de inclusión y exclusión mejor definidos y más estrictos, de tal forma que se incluyeron solo pacientes con metástasis hepáticas irresecables con al menos 10% de respuesta a la quimioterapia y al menos 1 año entre el diagnóstico y el trasplante. Gracias a esto se logró una supervivencia global a 5 años del 83% en pacientes con OS de 0-1 y el 26% de los pacientes no presentó evidencia de recurrencia en este periodo²⁷. Por otro lado, en otra rama de este estudio se evaluó el resultado del TH en pacientes y donantes con criterios extendidos. Se consideraron pacientes con estatus N2 en la clasificación TNM, primario del colon derecho, mutaciones BRAF+, tumores mal diferenciados y menos de 10% de respuesta a quimioterapia. Estos pacientes se trasplantaron con hígados marginales o descartados. La mediana de la supervivencia global en este grupo fue de 18 meses y la mediana de la supervivencia libre de enfermedad fue de 4 meses²⁸.

“Buena biología tumoral” en metástasis de cáncer colorrectal. Scores de carga tumoral

Se han evaluado diferentes formas de valorar la biología tumoral en el estudio pretrasplante de estos pacientes. Parece ser que la forma más adecuada es a través de la medición del volumen metabólico tumoral o “*Metabolic Tumor Volume*” (VMT) a partir de un ^{18}F FDG PET/CT, el cual se calcula midiendo el volumen de todas las lesiones con consumo mayor al 40% del SUVmax. En el estudio realizado por Xia et al., a través de un análisis retrospectivo de los pacientes trasplantados, se concluyó que un VMT mayor a 70 cc es un predictor de mal pronóstico, pues traduce mayor carga tumoral y actividad biológica^{29,30}.

Dueland et al., de la Universidad de Oslo, diseñaron un estudio para evaluar la sobrevida libre de enfermedad según 3 sistemas de puntajes, que corresponden a los 2 previamente revisados, que son el OS y el cálculo del VMT, y el *Fong Clinical Risk Score* (FCRS). En el FCRS se incluyen los siguientes factores pronósticos: (1) Presencia de enfermedad metacrónica detectada durante los primeros 12 meses desde el diagnóstico; (2) Presencia de más de 1 lesión hepática; (3) La lesión hepática de mayor tamaño de más de 5 cm; (4) CEA mayor a 200ug/L; (5) Presencia de linfonodos positivos del primario de colon. Cada uno de estos factores entrega 1 punto, de tal forma que, a mayor puntaje, peor sobrevida. A través de este estudio se determinó que la sobrevida global a 5 años fue de 67%, 78% y 100% con un OS de 0-2 puntos, VMT menor a 70cc y un FCRS de 0-2 puntos, respectivamente³¹.

En la búsqueda de un sistema que permitiera predecir la sobrevida de los pacientes trasplantados por metástasis hepáticas irresecables de CCR, Sasaki et al. diseñaron el puntaje de carga tumoral o “*Tumor Burden Score*” (PCT), un sistema similar al *MetroTicket* de CHC³², el que evalúa el tamaño y el número de lesiones metastásicas y genera un puntaje a partir de estas mediciones. A partir del puntaje obtenido en el PCT, los pacientes se categorizan en 3 zonas: (1) PCT menor a 3 se asocia a una sobrevida global a 5 años de 68,9%; (2) PCT mayor o igual 3 y menor a 9 se asocia a una sobrevida global a 5 años de 49,4%; (3) PCT mayor o igual a 9 se asocia a una sobrevida global a 5 años de 25,5%³³.

Actualmente, en los centros en que se realiza TH en pacientes con metástasis hepáticas irresecables de CCR, se seleccionan pacientes a partir de los factores pronósticos de sobrevida global y sobrevida libre de enfermedad a 5 años, detallados anteriormente (OS, VMT, FCRS y PCT)³⁴. Recientemente se publicó una guía clínica de consenso internacional formulada por la Asociación Internacional Hepato-Pancreato-Biliar (IHPBA), en donde se recomiendan los pasos a seguir para la selección de pacientes, su priorización en lista de espera de trasplante, el seguimiento y los resultados esperados en un programa de trasplante que incluya este tipo de pacientes³⁵.

Inmunosupresión y riesgo de recurrencia

Se ha observado que la recurrencia de los pacientes con TH por CCR tienen un patrón de crecimiento distinto al de aquellos pacientes que no fueron sometidos a TH. En el estudio SECA se vio que la mayoría de los pacientes presentó recurrencia, siendo pulmonar en dos tercios de ellos, pero ¿será diferente al patrón de recurrencia de los pacientes trasplantados al compararlos con los no trasplantados? Grut et al. quisieron responder esta pregunta en su estudio del año 2018, en donde se evaluó la velocidad de crecimiento de las metástasis pulmonares en pacientes con TH por metástasis de CCR y se comparó con un grupo control no trasplantado. Para esto se utilizó un grupo de 11 pacientes del estudio SECA, que presentaron en total 18 metástasis pulmonares resecaadas luego del TH. Para el grupo control se utilizó un grupo de 12 pacientes con cáncer de recto que luego de la resección del primario desarrollaron metástasis pulmonares. Se evidenció que el patrón de crecimiento fue mucho más lento en los pacientes trasplantados, a pesar del intenso régimen de inmunosupresores que se utilizó en el estudio SECA, que consistió en sirolimus, micofenolato mofetil y corticoesteroides e inducción con basiliximab³⁶. Se ha descrito que el micofenolato mofetil reduce el riesgo de desarrollar un primario de CCR comparado con los esquemas que contienen ciclosporina-azatioprina³⁷. También se ha visto que los inhibidores del mTOR tiene propiedades antiproliferativas, con incremento en la sobrevida global de pacientes con cáncer de mama y renal³⁷⁻³⁹. Los inhibidores del mTOR tienen un efecto citostático y no citotóxico, por lo que su efectividad clínica es reflejo de una es-

tabilización de la enfermedad, más que regresión de las lesiones³⁸⁻⁴⁰.

Discusión y Conclusión

Los pacientes con metástasis hepáticas irresecables de CCR tienen una sobrevida global de 10% a 5 años de seguimiento. El TH ofrece una buena alternativa para pacientes con CCR con metástasis exclusivamente hepáticas no resecables, al permitir la resección completa de las metástasis hepáticas ocultas. Algunos estudios han mostrado una sobrevida global a 5 años del 60%, e incluso mayor al 80% con criterios de selección aun más estrictos.

El principal problema con el TH de donante fallecido es que, al existir escasez de injertos hepáticos disponibles, la competencia de estos pacientes con el resto de la lista de espera puede tener limitantes éticas, hasta no poder demostrarse una sobrevida similar posterior al TH comparado con pacientes con TH ya aceptadas, como es el caso del DHC o CHC. En el caso del TH con donante vivo, no se compite con otros pacientes enlistados para trasplante, por lo que se pudieran establecer criterios diferentes y menos ambiciosos en términos de sobrevida global, planteándose solo si los beneficios justifican los riesgos. Es de consenso que se requiere una sobrevida global mayor al 50% a 5 años. En este sentido, el TH con injerto de donante vivo sería una mejor alternativa, dado que (1) Existe un subgrupo de pacientes que lo necesitan y se beneficiarían de este tipo de TH; (2) No se ocupa un injerto hepático de lista de espera; (3) Se puede hacer una mejor selección de los pacientes que presenten una “buena biología tumoral”; (4) Se pueden estandarizar los esquemas de quimioterapia; (5) Permite agendar la cirugía una vez terminado el curso de quimioterapia y seguimiento preoperatorio.

En base a los estudios revisados y los beneficios en cuanto a sobrevida global y libre de enfermedad que el TH obtiene en pacientes con metástasis hepáticas irresecables por CCR, proponemos en nuestro país de escasez de injertos hepáticos, tener un protocolo formal de trasplante de hígado con donante vivo para este tipo de metástasis hepáticas. Será necesario que el paciente cuente con aprobación del Comité Asesor de Alistamiento y Priorización para Trasplante Hepático, con plan de trasplante con donante vivo sin competir con

la lista de espera nacional para donantes fallecidos. Pacientes que no tengan una sobrevida global estimada mayor a 50% a 5 años de acuerdo a la evidencia actualizada, podrían ser considerados en casos estrictamente seleccionados para TH con injertos de criterios extendidos descartados por todos los centros de trasplante en casos seleccionados.

Los resultados de estudios prospectivos en Chile y el resto del mundo serán fundamentales para entender qué pacientes con metástasis hepáticas de origen colorrectal se beneficiarán del trasplante hepático y poder ofrecer así la mejor alternativa de sobrevida a pacientes con buena respuesta a las nuevas terapias sistémicas.

Referencias

1. Starzl TE. The saga of liver replacement, with particular reference to the reciprocal influence of liver and kidney transplantation (1955-1967). *J Am Coll Surg* [Internet]. 2002 Nov 1 [cited 2021 Sep 16]; 195 (5): 587-610. Available from: <http://www.journalacs.org/article/S1072751502014989/fulltext>
2. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, et al. Liver Transplantation for the Treatment of Small Hepatocellular Carcinomas in Patients with Cirrhosis. *N Engl J Med* [Internet]. 1996 Aug 20 [cited 2021 Sep 16]; 334 (11): 693-700. Available from: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJM199603143341104>
3. Hagness M, Foss A, Line PD, Scholz T, Jørgensen PF, Fosby B, et al. Liver transplantation for nonresectable liver metastases from colorectal cancer. *Ann Surg* [Internet]. 2013 May [cited 2021 Sep 16]; 257 (5): 800-6. Available from: https://journals.lww.com/annalsurgery/Fulltext/2013/05000/Liver_Transplantation_for_Nonresectable_Liver.3.aspx
4. Mazzaferro V, Pulvirenti A, Coppa J. Neuroendocrine tumors metastatic to the liver: How to select patients for liver transplantation? *J Hepatol* [Internet]. 2007 Oct 1 [cited 2021 Sep 16]; 47 (4): 460-6. Available from: <http://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168827807003996/fulltext>
5. Hibi T, Itano O, Shinoda M, Kitagawa Y. Liver transplantation for hepatobiliary malignancies: a new era of “Transplant Oncology” has begun. *Surgery Today* 2016 47:4 [Internet]. 2016 Apr 29 [cited 2021 Sep 17]; 47 (4): 403-15. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00595-016-1337-1>

6. Overall indication and results - European Liver Transplant Registry - ELTR [Internet]. [cited 2021 Sep 19]. Available from: <http://www.eltr.org/Overall-indication-and-results.html>
7. Uribe M, González G, Paravic N. Transplante Hepático en Chile: Pasado, Presente y Futuro. *Rev Cir* [Internet]. 2020 Sep 28 [cited 2021 Sep 17]; 72 (5): 482-91. Available from: <https://www.revistacirugia.cl/index.php/revistacirugia/article/view/821>
8. Troncoso A, Briceño E, Cancino A, Dellepiane P, Soriano H, Gana JC, et al. Indicaciones inhabituales de trasplante hepático. Resultados. *Rev Cir* [Internet]. 2020 Nov 24 [cited 2021 Oct 16]; 72 (6): 516-22. Available from: <https://www.revistacirugia.cl/index.php/revistacirugia/article/view/686>
9. Benítez C, Inzunza M, Riveros S, Rivas V, Garrido M, Dib M, et al. Living Donor Liver Transplantation for Imatinib-Resistant Gastrointestinal Stromal Tumor Liver Metastases: A New Therapeutic Option in Transplant Oncology. *Liver Transplantation* [Internet]. 2020 Jul 1 [cited 2021 Oct 27]; 26 (7): 945-8. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/lt.25769>
10. Norero E, Jarufe N, Butte JM, Norero B, Duarte I, Torres J, et al. Resultados del tratamiento quirúrgico de las metástasis hepáticas por cáncer colorrectal. *Rev Med Chile* [Internet]. 2009 Apr [cited 2021 Nov 20]; 137 (4): 487-96. Available from: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872009000400006&lng=es&nrm=iso&tln-g=es
11. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 2021 May 1 [cited 2021 Dec 13]; 71 (3): 209-49. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.3322/caac.21660>
12. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 2021 May 1 [cited 2021 Sep 17]; 71 (3): 209-49. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.3322/caac.21660>
13. Choti MA, Sitzmann JV, Tiburi MF, Sumetchotimetha W, Rangsin R, Schulick RD, et al. Trends in Long-Term Survival Following Liver Resection for Hepatic Colorectal Metastases. *Ann Surg* [Internet]. 2002 [cited 2021 Sep 18]; 235 (6): 759. Available from: [/pmc/articles/PMC1422504/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1422504/)
14. Haas RJ de, Wicherts DA, Salloum C, Andreani P, Sotirov D, Adam R, et al. Long-term outcomes after hepatic resection for colorectal metastases in young patients. *Cancer* [Internet]. 2010 Feb 1 [cited 2021 Sep 18]; 116 (3): 647-58. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/cncr.24721>
15. Creasy JM, Sadot E, Koerkamp BG, Chou JF, Gonen M, Kemeny NE, et al. Actual 10-year survival following hepatic resection of colorectal liver metastases: what factors preclude cure? *Surgery* [Internet]. 2018 Jun 1 [cited 2021 Sep 18]; 163 (6): 1238. Available from: [/pmc/articles/PMC7439273/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30411111/)
16. Masi G, Vasile E, Loupakis F, Cupini S, Fornaro L, Baldi G, et al. Randomized Trial of Two Induction Chemotherapy Regimens in Metastatic Colorectal Cancer: An Updated Analysis. *JNCI* [Internet]. 2011 Jan 5 [cited 2021 Sep 20]; 103 (1): 21-30. Available from: <https://academic.oup.com/jnci/article/103/1/21/886714>
17. Konopke R, Kersting S, Distler M, Dietrich J, Gastmeier J, Heller A, et al. Prognostic factors and evaluation of a clinical score for predicting survival after resection of colorectal liver metastases. *Liver International* [Internet]. 2009 Jan 1 [cited 2021 Sep 18]; 29 (1): 89-102. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1478-3231.2008.01845.x>
18. Kishi Y, Abdalla EK, Chun YS, Zorzi D, Madoff DC, Wallace MJ, et al. Three hundred and one consecutive extended right hepatectomies: Evaluation of outcome based on systematic liver volumetry. *Ann Surg* [Internet]. 2009 Oct [cited 2021 Sep 18]; 250 (4): 540-7. Available from: https://journals.lww.com/annalsurgery/Fulltext/2009/10000/Three_Hundred_and_One_Consecutive_Extended_Right.5.aspx
19. Roberts KJ, White A, Cockbain A, Hodson J, Hidalgo E, Toogood GJ, et al. Performance of prognostic scores in predicting long-term outcome following resection of colorectal liver metastases. *Br J Surg* [Internet]. 2014 May 12 [cited 2021 Sep 18]; 101 (7): 856-66. Available from: <https://academic.oup.com/bjs/article/101/7/856/6137951>
20. Falcone A, Ricci S, Brunetti I, Pfanner E, Allegrini G, Barbara C, et al. Phase III Trial of Infusional Fluorouracil, Leucovorin, Oxaliplatin, and Irinotecan (FOLFOXIRI) Compared with Infusional Fluorouracil, Leucovorin, and Irinotecan (FOLFIRI) As First-Line Treatment for Metastatic Colorectal Cancer: The Gruppo Oncologico Nord Ovest. *J Clin Oncol* 2016; 25 (13): 1670-6.
21. Ye L-C, Liu T-S, Ren L, Wei Y, Zhu D-X, Zai S-Y, et al. Randomized Controlled Trial of Cetuximab Plus Chemotherapy for Patients With KRAS Wild-Type Unresectable Colorectal Liver-Limited Metastases. *J Clin Oncol* 2013; 31 (16): 1931-8.

22. Modest DP, Martens UM, Riera-Knorrenschild J, Greeve J, Florschütz A, Wessendorf S, et al. FOLFOXIRI Plus Panitumumab As First-Line Treatment of RAS Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer: The Randomized, Open-Label, Phase II VOLFI Study (AIO KRK0109). *J Clin Oncol* 2019; 37 (35): 3401-11.
23. Petrowsky H, Linecker M, Raptis DA, Kuemmerli C, Fritsch R, Kirimker OE, et al. First Long-term Oncologic Results of the ALPPS Procedure in a Large Cohort of Patients With Colorectal Liver Metastases. *Ann Surg* [Internet]. 2020 Nov 1 [cited 2021 Sep 18]; 272 (5): 793-800. Available from: https://journals.lww.com/annalsurgery/Fulltext/2020/11000/First_Long_term_Oncologic_Results_of_the_ALPPS.19.aspx
24. Schadde E, Ardiles V, Robles-Campos R, Malago M, Machado M, Hernandez-Alejandro R, et al. Early survival and safety of ALPPS first report of the international ALPPS registry. *Ann Surg* [Internet]. 2014 [cited 2021 Sep 20]; 260 (5): 829-38. Available from: https://journals.lww.com/annalsurgery/Fulltext/2014/11000/Early_Survival_and_Safety_of_ALPPS_First_Report.16.aspx
25. Foss A, Adam R, Dueland S. Liver transplantation for colorectal liver metastases: revisiting the concept. *Transplant International* [Internet]. 2010 Jul 1 [cited 2021 Sep 18]; 23 (7): 679-85. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1432-2277.2010.01097.x>
26. Hagness M, Foss A, Line PD, Scholz T, Jørgensen PF, Fosby B, et al. Liver transplantation for nonresectable liver metastases from colorectal cancer. *Ann Surg* [Internet]. 2013 May [cited 2021 Sep 18]; 257 (5): 800-6. Available from: https://journals.lww.com/annalsurgery/Fulltext/2013/05000/Liver_Transplantation_for_Nonresectable_Liver.3.aspx
27. Dueland S, Syversveen T, Solheim JM, Solberg S, Grut H, Bjørneth BA, et al. Survival following liver transplantation for patients with nonresectable liver-only colorectal metastases. *Ann Surg* [Internet]. 2020 [cited 2021 Sep 18]; 271 (2): 212-8. Available from: https://journals.lww.com/annalsurgery/Fulltext/2020/02000/Survival_Following_Liver_Transplantation_for.3.aspx
28. Smedman TM, Line P-D, Hagness M, Syversveen T, Grut H, Dueland S. Liver transplantation for unresectable colorectal liver metastases in patients and donors with extended criteria (SECA-II arm D study). *BJS Open* [Internet]. 2020 [cited 2021 Sep 18]; 4 (3): 467-77. Available from: <https://academic.oup.com/bjsopen/article/4/3/467/6061460>
29. Xia Q, Liu J, Wu C, Song S, Tong L, Huang G, et al. Prognostic significance of 18FDG PET/CT in colorectal cancer patients with liver metastases: a meta-analysis. *Cancer Imaging* 2015 15:1 [Internet]. 2015 [cited 2021 Sep 18]; 15 (1): 1-9. Available from: <https://cancerimagingjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40644-015-0055-z>
30. Grut H, Dueland S, Line PD, Revheim ME. The prognostic value of 18F-FDG PET/CT prior to liver transplantation for nonresectable colorectal liver metastases. *EJNMMI* 2017 45:2 [Internet]. 2017 [cited 2021 Sep 19]; 45 (2): 218-25. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00259-017-3843-9>
31. Dueland S, Grut H, Syversveen T, Hagness M, Line P-D. Selection criteria related to long-term survival following liver transplantation for colorectal liver metastasis. *Am J Transplant* [Internet]. 2020 [cited 2021 Sep 18]; 20 (2): 530-7. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/ajt.15682>
32. Mazzaferro V, Sposito C, Zhou J, Pinna AD, Carlis L de, Fan J, et al. Metroticket 2.0 Model for Analysis of Competing Risks of Death After Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology* [Internet]. 2018 [cited 2021 Oct 27]; 154 (1): 128-39. Available from: <http://www.gastrojournal.org/article/S001650851736184X/fulltext>
33. Sasaki K, Morioka D, Conci S, Margonis GA, Sawada Y, Ruzzenente A, et al. The Tumor Burden Score: A New "metro-ticket" Prognostic Tool for Colorectal Liver Metastases Based on Tumor Size and Number of Tumors. *Ann Surg* [Internet]. 2018 [cited 2021 Sep 18]; 267 (1): 132-41. Available from: https://journals.lww.com/annalsurgery/Fulltext/2018/01000/The_Tumor_Burden_Score_A_New_Metro_ticket_.22.aspx
34. Line P-D, Dueland S. Liver transplantation for secondary liver tumours: The difficult balance between survival and recurrence. *J Hepatol* [Internet]. 2020 [cited 2021 Sep 18]; 73 (6): 1557-62. Available from: <http://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168827820305390/fulltext>
35. Bonney GK, Chew CA, Lodge P, Hubbard J, Halazun KJ, Trunecka P, et al. Liver transplantation for non-resectable colorectal liver metastases: the International Hepato-Pancreato-Biliary Association consensus guidelines. *Lancet Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2021 [cited 2021 Sep 20]; 0 (0). Available from: <http://www.thelancet.com/article/S2468125321002193/fulltext>
36. Grut H, Solberg S, Seierstad T, Revheim ME, Egge TS, Larsen SG, et al. Growth rates of pulmonary metastases after liver transplantation for unresectable colorectal liver metastases. *Br J Surg* [Internet]. 2018 [cited 2021 Sep 19]; 105 (3): 295-301. Available from: <https://academic.oup.com/bjs/article/105/3/295/6123208>
37. Safaeian M, Robbins HA, Berndt SI, Lynch CF, Frau-

- meni JF, Engels EA. Risk of Colorectal Cancer After Solid Organ Transplantation in the United States. *Am J Transplant* [Internet]. 2016 [cited 2021 Sep 19]; 16 (3): 960-7. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/ajt.13549>
38. de Fijter JW. Cancer and mTOR inhibitors in transplant recipients. *Transplantation* [Internet]. 2017 [cited 2021 Sep 19]; 101 (1): 45-55. Available from: https://journals.lww.com/transplantjournal/Fulltext/2017/01000/Cancer_and_mTOR_Inhibitors_in_Transplant.15.aspx
39. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, Hutson TE, Porta C, Bracarda S, et al. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet* [Internet]. 2008 Aug 9 [cited 2021 Oct 16]; 372 (9637): 449-56. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S0140673608610399/fulltext>
40. Baselga J, Campone M, Piccart M, Burris HA, III, Rugo HS, et al. Everolimus in Postmenopausal Hormone-Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *NEJM* [Internet]. 2012 [cited 2021 Oct 16]; 366 (6): 520. Available from: </pmc/articles/PMC5705195/>