Referate generale

Chirurgia (2010) 105: 155-169
Nr. 2, Martie - Aprilie
Copyright© Celsius

Metastazele hepatice colorectale - posibilități terapeutice actuale

I. Popescu, S. Alexandrescu

Centrul de Chirurgie Generală și Transplant Hepatic, Institutul Clinic de Boli Digestive și Transplant Hepatic Fundeni
București, România

Rezumat

În acest articol am prezentat modalitățile terapeutice disponibile în prezent la pacienții cu metastaze hepatice colorectale (MHCR), bazat pe o cercetare in extenso a literaturii de specialitate apărute în ultimii ani. Datorită progreselor înregistrate în chirurgia hepatică, mijloacele de anestezie și terapie intensivă, chimioterapie, radiologie intervențională și radioterapie, la ora actuală, tratamentul MHCR este multimodal și individualizat. Aceste progrese au permis redefinirea rezecabilității MHCR, la ora actuală, aceasta fiind apreciată în funcție de cantitatea și calitatea parenchimului hepatic restant. Un alt aspect important, care a suferit o serie de modificări în ultimii ani, este acela referitor la momentul optim al rezecției hepatice: astfel, în prezent, se recomandă efectuarea rezecției MHCR (în special dacă sunt multiple) după câteva cure de chimioterapie neoadjuvantă, iar în cazul MHCR sincrone se recomandă rezecția simultană a tumorii primare și metastazelor atunci când aceasta poate fi efectuată în condiții de siguranță. Totodată, prezența metastazelor extrahepatice nu mai constituie o contraindicație a rezecției hepatice, atâta timp cât este posibilă rezecția completă a tuturor metastazelor. Prin aplicarea câtorva strategii terapeutice noi, aproximativ 30% din pacienții cu MHCR inițial nerezecabile pot fi convertiți la rezecabilitate, oferindu-li-se astfel, acestor pacienți, șansa unor supraviețuiri îndelungate. În cazul MHCR recidivate, rezecția hepatică iterativă reprezintă tratamentul de elecție, ratele supraviețuirii după acest tratament fiind similare celor obținute după prima rezecție hepatică. Ablația prin mijloace fizice reprezintă o modalitate terapeutică recomandabilă în cazul pacienților ale căror MHCR nu pot fi rezecate, dar ale carei rezultate par a fi inferioare rezecției hepatice.

Concluzii: Tratamentul MHCR este in prezent multimodal, implicând colaborarea între chirurg, oncolog, radioterapeut și radiolog. Având în vedere marea variabilitate a situațiilor întâlnite, precum și multiplele posibilități terapeutice, se recomandă individualizarea tratamentului pentru fiecare pacient.

Cuvinte cheie: metastaze hepatice colorectale, rezecție hepatică, conversie la rezecabilitate, ablație hipertemică

Corespondență: Prof. Dr. Irinel Popescu
Centrul de Chirurgie Generală și Transplant Hepatic, Institutul Clinic de Boli Digestive și Transplant Hepatic Fundeni, București,
Șos. Fundeni nr 258, 022328, România
Tel./Fax +4-021.318.04.17
E-mail: irinel.popescu@icfundeni.ro

Abstract

Colorectal liver metastases - modern therapeutical possibilities

In this article we presented the therapeutical modalities available nowadays for the treatment of patients with colorectal liver metastases (CRLM), based on a wide search in the literature. To date, due to the developments in liver surgery, anesteziology and intensive care therapy, chemotherapy, interventional radiology and radiationtherapy, the treatment of CRLM is multimodal. These advances led to a changing of the definition of the resectability, in present, resectability being defined by the quality and volume of the functional liver remnant after hepatectomy. In the last years, the timing of liver resection was recconsidered, hepatectomy being suitable (especially in patients with multiple CRLM) after neoadjuvant chemotherapy, and in patients with synchronous CRLM, resection of the primary tumor and liver metastases is reccomended to be performed simultaneously whenever this

approach is safe and allows a complete resection of the tumoral tissue. Presence of the extrahepatic colorectal metastases do not represent a contraindication to liver resection, as long as complete removal of the metastases is possible. Conversion to resectability was possible for about 30% of the patients with initially unresectable CRLM, using several therapeutical strategies, giving the chance of a long-term survival to these patients. Liver re-resection is the treatment of choice for patients with recurrent liver metastases, survival rates being similar to those achieved after the first liver resection. Hyperthermic ablation is recommended in patients whose CRLM could not be resected, but the results seem to be inferior to those achieved by liver resection.
Conclusions: In present, the treatment of CRLM is multimodal, involving the surgeon, oncologist, radiotherapist and radiologist. Taking into account the great variability of the patients and the multiple therapeutical possibilities, the treatment should be taylored to each patient.

Key words: colorectal liver metastases, liver resection, conversion to resectability, hyperthermic ablation

Introducere

În prezent, tratamentul metastazelor hepatice colorectale (MHCR) este multimodal, implicând colaborarea între chirurg, oncolog, chimioterapeut, radiolog și radioterapeut. Mijloacele terapeutice disponibile la ora actuală sunt reprezentate de: rezecția hepatică, ablația prin hipertermie (radiofrecvență, microunde, laser) sau crioterapie, chimioterapia sistemică sau loco-regională (administrarea de chimioterapice prin cateter introdus în artera hepatică) și radioembolizarea.

Rezecția hepatică

Deși o lungă perioadă de timp (până în decada a șaptea a secolului trecut) rezecția hepatică a fost considerată o intervenție chirurgicală riscantă (și chiar inutilă în cazul MHCR), odată cu progresele din ultimele decade ale chirurgiei hepatice, oncologiei și ale metodelor de anestezie și terapie intensivă, reflectate în diminuarea ratei mortalității sub 5% și înregistrarea unor supraviețuiri la 5 ani de peste 20% la acești pacienți (1-6), s-a produs practic o schimbare a paradigmei în privința tratamentului MHCR. Astfel, în prezent, rezecția hepatică (cu viză curativă) este terapia care oferă cele mai îndelungate rate ale supraviețuirii, cuprinse între 24 și 58% la 5 ani (7-9) și între 22 și 24% la 10 ani (10,11), fiind tratamentul de elecție și standardul în funcție de care se apreciază eficacitatea oricărei alte metode terapeutice (12).

Indicațiile rezecției hepatice

În anii '80 rezecția hepatică era recomandată numai pacienților care prezentau o serie de factori clinico-biologici favorabili (13-17), precum:

- tumora primară în stadiul A, B_1 sau B_2 (Astler-Coller);
- metastaze hepatice apărute la mai mult de 2 ani de la rezecția tumorii primare;
- mai puțin de 4 metastaze hepatice;
- diametrul maxim al metastazelor mai mic de 5 cm;
- nivelul plasmatic al ACE < 5 ng/ml;
- absența diseminării neoplazice extrahepatice.

În ultimele doua decade, odată cu prezentarea rezultatelor înregistrate după rezecția MHCR care "depășeau" aceste criterii, s-a observat obținerea unor supraviețuiri îndelungate la un procent important dintre acești pacienți, motiv pentru care, în prezent, hepatectomia trebuie propusă tuturor pacienților la care se poate realiza o rezecție fără țesut restant (R_0), în condiții de siguranță (18,19).

S-a produs astfel o schimbare a concepției referitoare la modul de a defini rezecabilitatea, la ora actuală, aceasta apreciindu-se în funcție de calitatea și cantitatea parenchimului hepatic restant.

În acest sens, la Conferința de Consens asupra Rezecției MHCR, organizată cu ocazia congresului de la San Francisco din 2006 al IHBPA s-a stabilit că MHCR sunt considerate rezecabile atunci când prin evaluarea preoperatorie se anticipează că:

- Leziunile neoplazice pot fi rezecate complet (R_0);
- Cel puțin două segmente hepatice adiacente pot fi păstrate integral, cu vascularizație și drenaj biliar indemne;
- Ficatul restant are un volum adecvat.

Referitor la primul aspect, rezecția curativă a leziunilor neoplazice se referă nu doar la rezecția completă a metastazelor hepatice, ci și la rezecția cu viză radicală a localizărilor extrahepatice, în cazul pancienților cu metastaze extrahepatice.

În privința volumului adecvat al ficatului restant (FLR), s-a stabilit că, pentru a evita insuficiența hepatică postoperatorie, FLR trebuie să reprezinte cel puțin 25% (20,21) din volumul hepatic funcțional la pacienții cu ficat normal, în timp ce la pacienții cu multiple cure de chimioterapie, sau la cei cu hepatopatie cronică etanolică sau secundară infecției cu virusuri hepatitice, volumul minim al FLR trebuie să reprezinte cel puțin 30-40% (22,23).

Momentul rezecției hepatice

Pe de o parte, trebuie apreciat momentul optim al hepatectomiei în cazul pacienților cu MHCR sincrone, iar pe de altă parte, rezecția hepatică trebuie încadrată în ansamblul diverselor secvențe ale tratamentului multimodal.

La pacienții cu MHCR sincrone, o lungă perioadă de timp, deoarece ratele morbidității și mortalității asociate rezecțiilor hepatice erau crescute, s-a recomandat rezecția inițială a tumorii primare și, ulterior, la un interval de circa 2-3 luni, efectuarea rezecției hepatice (rezecție amânată) (24).

Ca urmare a progreselor chirurgiei hepatice și mijloacelor de anestezie și terapie intensivă, în anii '90, o serie de centre au recomandat, efectuarea rezecției simultane (a tumorii primare și a metastazelor hepatice). Rezultatele obținute (ratele morbidității, mortalității și supraviețuirii) au fost similare cu

cele înregistrate în cazul rezecției amânate (19), la pacienții care erau operați electiv și nu prezentau comorbidități importante. Desigur, la pacienții care prezentau complicații ale tumorii primare (ocluzie, perforație), comorbidități importante, sau în cazul unor rezecții rectale laborioase, se preferă rezecția amânată. Avantajele rezecției simultane constau în confortul pacientului (care evita efectuarea a două intervenții chirurgicale sub anestezie generală) și în faptul că se evită posibilitatea progresiei la nerezecabilitate a metastazelor inițial rezecabile, în intervalul dintre cele două operații. Obiecțiile aduse acestui abord terapeutic au constat în faptul că se utilizau, de multe ori, incizii delabrante și că nu se oferea posibilitatea unui "test al timpului" în ceea ce privește aprecierea evoluției metastazelor hepatice.

Odată cu dezvoltarea chirurgiei laparoscopice (și robotice), primul dezavantaj a putut fi surmontat, fie prin efectuarea ambelor rezecții pe cale laparoscopică, fie prin efectuarea rezecției colorectale laparoscopic și a celei hepatice printr-o incizie subcostală dreaptă.

În privinta celui de al doilea aspect, de natura oncologica, grupul de la Paul Brousse a aratat, in 2004, ca supravietuirea inregistrata dupa rezectia MHCR care au evoluat sub chimioterapie neoadjuvanta a fost semnificativ mai mica decat cea a pacientilor cu boala stationara sau cu raspuns partial la chimioterapie (25), aceasta din urma permitand, cel putin, o selectie mai buna a cazurilor. In plus, Tanaka si colab. au evidentiat ca tratamentul chimioterapic neoadjuvant amelioreaza supravietuirea pacientilor cu MHCR multiple bilaterale (26).

Mai mult, în 2008 au fost prezentate rezultatele unui studiu randomizat multicentric (EORTC Intergroup Trial 40983) care a evidențiat că pacienții rezecați hepatic pentru cel mult 4 MHCR inițial rezecabile care au efectuat chimioterapie perioperatorie cu FOLFOX4 au avut o supraviețuire la 3 ani (fără recidivă de boală) cu 9,2% mai mare decât cea înregistrată la cei care au fost rezecați fără a efectua chimioterapie perioperatorie. Deși această diferență este semnificativă statistic (p = 0,025), atunci când s-a calculat supraviețuirea fără progresia bolii a tuturor pacienților randomizați în acest studiu (dintre care unii nu au mai beneficiat de rezecție hepatică – metastazele fiind de la început nerezecabile în pofida evaluării preoperatorii sau devenind nerezecabile după chimioterapie), diferența de supraviețuire a fost de numai 7,3%, nefiind semnificativă statistic (p = 0,058) (27). Aceste rezultate permit, după părerea unor autori, pentru moment, doar demonstrarea avantajului pe care îl oferă tratamentul neoadjuvant cu FOLFOX4 în selecția pacienților care au cele mai mari șanse de a beneficia de pe urma rezecției hepatice (23), în timp ce Bernard Nordlinger, atunci când a prezentat rezultatele acestui studiu la Congresul ASCO din 2008, a concluzionat că, în prezent, chimioterapia perioperatorie cu FOLFOX4 îmbunătățește supraviețuirea fără progresia bolii la pacienții cu MHCR inițial rezecabile, această atitudine trebuind să reprezinte, după părerea sa, noul standard terapeutic la acești pacienți (27).

În prezent, în centre cu experiență mare în tratamentul MHCR (Spitalul Paul Brousse, Clinica M. D. Anderson), se aplică următoarea atitudine terapeutică, la care am aderat și noi din 2009:

În cazul metastazelor hepatice inițial rezecabile:

- la pacienții cu metastază hepatică unică sincronă cu tumora primară se efectuează, ori de câte ori este posibil, rezecția simultană a tumorii primare și a metastazei hepatice (excepție făcând cazurile în care pacientul este operat în urgență pentru o complicație a tumorii primare sau atunci când tumora primară are localizare rectală și implică o rezecție laborioasă, iar rezecția metastazei este dificilă datorită dimensiunilor acesteia sau a localizării – în aceste situații se preferă o rezecție amânată);
- la pacienții cu metastaze hepatice multiple sincrone cu tumora primară se recomandă efectuarea unui tratament chimioterapic neoadjuvant, această atitudine terapeutică prezentând în principal două avantaje: oferă posibilitatea unei aprecieri în dinamică a evolutivității metastazelor (ceea ce ar putea purta denumirea de "test al timpului", putându-se astfel aprecia agresivitatea bolii) și ghidează chimioterapia postoperatorie (adjuvantă). Dacă metastazele diminuează după 4-6 cure de chimioterapie sau sunt staționare sub tratamentul neoadjuvant, urmează a se efectua, ori de câte ori este posibil, rezecția simultană a tumorii primare și a metastazelor hepatice, urmată de chimioterapie adjuvantă cu aceeași schemă ca și preoperator. Dacă însă sub tratamentul chimioterapic leziunile hepatice progresează, există două posibilități terapeutice: 1) se inițiază cât mai rapid un regim chimioterapic agresiv de linia a doua, sau 2) se efectuează rezecția simultană a tumorii primare și a metastazelor, pentru ca acestea din urmă să nu devină nerezecabile. În prima variantă se intenționează stabilizarea preoperatorie a bolii, ținându-se cont de faptul că supraviețuirea la 5 ani depășește 30% dacă leziunile sunt controlate prin chimioterapia preoperatorie, dar există riscul ca leziunile hepatice să devină nerezecabile dacă boala continuă să progreseze și sub chimioterapia de linia a doua. În a doua variantă, este evitată posibilitatea ca metastazele care inițial erau rezecabile să devină nerezecabile, dar beneficiul de supraviețuire pe termen îndelungat este foarte scăzut (întrucât s-a dovedit că la pacienții cu metastaze hepatice care au progresat sub chimioterapie supraviețuirea la 5 ani a fost de numai 8%).
  Este recomandată această atitudine terapeutică atunci când tumora primară nu este complicată. Dacă tumora primară este stenozantă și există riscul ca pacientul să dezvolte ocluzie intestinală în cursul chimioterapiei neoadjuvante se recomandă introducerea unui stent la nivelul tumorii primare și efectuarea ulterioară a chimioterapiei, așa cum s-a prezentat anterior. În cazurile în care tumora primară este diagnosticată atunci când pacientul a dezvoltat o complicație a acesteia (ocluzie intestinală, perforație) se va efectua o rezecție amânată.
- la pacienții cu metastază hepatică unică metacronă se preferă rezecția acesteia încă din momentul diagnosticării;
- la pacienții cu metastaze hepatice multiple metacrone se recomandă inițierea unui tratament chimioterapic neoadjuvant, cu aceleași recomandări, beneficii și

posibilități evolutive ca și la pacienții cu metastaze multiple sincrone.

În cazul metastazelor inițial nerezecabile atitudinea va fi prezentată detaliat în paragraful referitor la "Conversia la rezecabilitate a MHCR inițial nerezecabile". Oricum, intervenția chirurgicală adresată tumorii primare se va efectua numai dacă pacientul prezintă o complicație a acesteia, sau atunci când se ia în considerare efectuarea unei rezecții seriate (adică, odată cu rezecția tumorii primare se efectuează ligatura portală sau se efectuează rezecția simultană a unora din metastazele hepatice, urmând ca rezecția completă a masei tumorale de la nivelul ficatului să se efectueze într-un al doilea timp).

Tipul rezecției hepatice

Având în vedere rata crescută a recidivei hepatice după rezecția metastazelor hepatice, trebuie, ori de câte ori este posibil, să fie efectuate hepatectomii cât mai economice, care să prezerve un volum hepatic suficient pentru a permite efectuarea în condiții de siguranță a unei rezecții hepatice iterative. Acest deziderat, evident, trebuie atins fără a face compromisuri în ceea ce privește curabilitatea hepatectomiei (obținerea unei margini de rezecție neinvadată tumoral fiind o condiție sine qua non pentru înregistrarea unor supraviețuiri îndelungate).

Aceste obiective, pot fi atinse atât prin efectuarea unei hepatectomii reglate (se preferă rezecțiile segmentare), cât și printr-o hepatectomie atipică.

Deși câțiva autori au evidențiat un ușor avantaj, în privința supraviețuirii, al unuia sau al celuilalt tip de hepatectomie (10,12), în prezent, majoritatea autorilor au observat că, atunci când se poate efectua o rezecție R0, diferența de supraviețuire între rezecțiile reglate și cele non-anatomice nu este semnificativă statistic (28-30).

În cazul MHCR care invadează viscerele de vecinătate (colon, stomac, diafragm, glanda suprarenală dreaptă) se recomandă rezecțiile pluriviscerale ori de câte ori obiectivul R0 poate fi astfel atins, Minagawa și colab. arătând că invazia directă a structurilor adiacente de către MHCR nu a fost un factor de prognostic nefavorabil, spre deosebire de existența metastazelor extrahepatice sincrone cu cele hepatice (29).

Invazia venei cave inferioare sau a venelor hepatice nu mai reprezintă o contraindicație a rezecției hepatice (15). Invazia venei cave inferioare poate fi rezolvat fie prin rezecții laterale ale acesteia cu cavorafie, fie prin rezecții segmentare urmate de interpoziție de proteză din Goretex (31).

Atunci când se anticipează că durata excluderii vasculare totale ar depăși 60 de minute, pentru a evita leziunile hepatice datorate unui timp prelungit de ischemie caldă, inspirat din transplantul hepatic, s-a propus utilizarea circulației extracorporeale și perfuzarea ficatului aflat în ischemie cu soluție de conservare (tip Wisconsin) la 4 grade Celsius (32). Această abordare permite efectuarea unor rezecții hepatice mai laborioase, pentru metastaze considerate, în alte condiții, drept nerezecabile datorită poziției lor. Uneori, pentru ca aceste rezecții să poată fi efectuate, poate fi necesară secționarea venei cave inferioare suprahepatic, ceea ce permite o mobilizare mai bună a ficatului și desfășurarea rezecției în condiții de mai mare siguranță. Este cazul tehnicilor chirurgicale "in vivo-ex situ" (33;34), "ante-situm" (35) sau, mai rar, "ex vivo" (36), descrise de Hannoun L, Sauvanet i Pichlmayr.

Venele hepatice pot fi de asemenea rezecate, sub rezerva existenței unui drenaj venos de supleere (15). Chiar și atunci când acesta este absent sau insuficient, unii autori (37,38) recomandă rezecția datorită posibilității reconstrucțiilor vasculare cu grefon venos sau cu proteze.

În unele situații, pentru obținerea obiectivului R0, poate fi necesară rezecția segmentară a elementelor vasculare ale pediculului hepatic, cu reconstrucție vasculară (autologă sau cu interpoziție de proteze) (39).

Ratele de supraviețuire înregistrate la pacienții cu metastaze hepatice invazive la care s-a efectuat o rezecție R0 nu sunt semnificativ diferite de cele consemnate în cazul MHCR neinvazive (11,29), ceea ce justifică aceste rezecții complexe.

Metastazele hepatice colorectale asociate cu metastaze extrahepatice

Deși, o perioadă îndelungată, prezența metastazelor extrahepatice a constituit o contraindicație absolută a rezecției hepatice (întrucât se considera că metastazele exclusiv hepatice reprezintă diseminarea regională a bolii neoplazice colorectale, care ar avea un pognostic mai favorabil, pe când metastazele extrahepatice ar denota boala generalizată și ar prezenta un prognostic infaust), în ultimul deceniu, tot mai mulți autori au recomandat rezecția hepatică la pacienții ale căror metastaze extrahepatice au putut fi rezecate complet. Această schimbare de atitudine s-a datorat înțelegerii tot mai exacte a fiziopatologiei bolii neoplazice metastatice. S-a constatat, după prezentarea rezultatelor obținute prin această atitudine agresivă, că, deși supraviețuirea la 5 ani a pacienților cu metastaze hepatice și extrahepatice (26 – 28%) a fost semnificativ mai mică decât a celor cu metastaze exclusiv hepatice (34 – 49%) (40,41), rezecția completă a metastazelor hepatice și extrahepatice poate oferi șansa unor supraviețuiri îndelungate unora dintre acești pacienți.

Astfel, într-un lot de 111 pacienți cu metastaze colorectale hepatice și extrahepatice rezecate, Elias și colab. au raportat o rată a morbidității de 25% și o rată a mortalității de 4%, supraviețuirea globală la 5 ani fiind de 20% pentru întreg lotul și de 29% pentru pacienții la care s-a putut efectua o rezecție R0, iar supraviețuirea fără recidivă neoplazică la 5 ani a fost de 11% (42). Aceste rate ale supraviețuirii globale sunt similare celor raportate anterior de Scheele și colab. (26% la 5 ani) (11) și Minagawa și colab. (21% la 5 ani) (29), dar seriile acestora nu depășeau 50 de pacienți.

În plus, localizarea bolii extrahepatice și numărul de organe afectate de metastaze nu au reprezentat factori de prognostic în lotul lui Elias și colab., care au arătat că numărul total de metastaze (hepatice sau extrahepatice) este un factor prognostic mai important decât numărul de organe afectate de boala metastatică (41). Adică, spre exemplu, un pacient cu 4 metastaze hepatice are un prognostic mai sumbru decât un pacient cu o metastază hepatică și una pulmonară. De altfel, importanța numărului de metastaze colorectale, ca factor de prognostic, fusese deja evidențiată atât pentru localizarea

exclusiv hepatică a acestora (10,11,14,43,44) cât și pentru localizările exclusiv pulmonară (45,46) sau peritoneală (47-49).

Referitor la localizarea bolii neoplazice extrahepatice s-a observat că:

- În localizarea pulmonară a metastazelor colorectale este recomandabilă efectuarea unei rezecții seriate, rezecția hepatică fiind efectuată inițial, iar ulterior, la circa 2 luni, se efectuează rezecția pulmonară (42). Totodată, se recomandă efectuarea unei chimioterapii neoadjuvante agresive, urmat de chimioterapie adjuvantă după fiecare rezecție a metastazelor (50). Cu toate acestea, prognosticul pacienților cu metastaze sincrone hepatice și pulmonare pare să fie mai rezervat comparativ cu cel al pacienților care dezvoltă metacron metastazele (40). În majoritatea seriilor publicate au fost incluși atât pacienți care prezentau metastaze sincrone hepatice și pulmonare cât și pacienți cu metastaze metacrone, iar rezultatele publicate se referă la toate aceste cazuri. Ratele mortalității au fost nule în cele mai multe serii publicate, iar cele ale morbidității nu au depășit 34% (46,51-53). Supraviețuirea la 5 ani de la data rezecției pulmonare a acestor pacienți a fost cuprinsă între 11 și 37% (46, 54,55), nu puțini dintre aceștia beneficiind de rezecții hepatice și/sau pulmonare iterative [în seria de la Paul Brousse la 22% s-au efectuat rezecții hepatice iterative și la 48% rezecții pulmonare iterative (50)]. Pentru o mai bună selecție a pacienților, au fost identificați o serie de factori predictivi pentru un prognostic nefavorabil: prezența metastazelor multiple (55-57), bilaterale (51), prezența metastazelor hepatice și pulmonare sincronă cu tumora primară (51), intervalul scurt între diagnosticarea metastazelor hepatice și a celor pulmonare (46,57), prezența metastazelor ganglionare intratoracice (54), nivelul plasmatic al ACE mai mare de 5 ng/ml (46,54) și vârsta peste 55 de ani (57).
- Prezența metastazelor în ganglionii de la nivelul pediculului hepatic, în cei celiaci sau periaortici, este asociată cu un prognostic sumbru (29,42,58), supraviețuirea la 5 ani nedepășind 18% (59). Cu toate acestea, Jaeck și colab., precum și R. Adam și colab. nu au considerat prezența metastazelor ganglionare drept o contraindicație a rezecției hepatice, cu condiția să se poată efectua rezecția completă a țesutului tumoral (58;59). Totuși, ținând cont de rezultatele modeste ale tratamentului chirurgical, în prezent, grupul de la Paul Brousse recomandă efectuarea rezecției hepatice și limfadenectomia numai după ce pacienții au efectuat chimioterapie neoadjuvantă (dacă prezența metastazelor ganglionare a fost decelată preoperator). În plus, aceiași autori au evidențiat că în timp ce supraviețuirea la 5 ani a pacienților cu metastaze în ganglionii pediculari a fost de 25%, aceasta a fost nulă în cazul pacienților cu metastaze la nivelul ganglionilor celiaci sau paraaortici, iar supraviețuirea pacienților cu vârsta mai mare de 40 de ani a fost (10% la 5 ani) semnificativ mai mică decât cea înregistrată la cei mai tineri de 40 de ani (45% la 5 ani). (59). Ținând cont de cele de mai sus, în prezent pare rațional să se efectueze rezecția hepatică asociată cu limfadenectomia regională în cazul pacienților tineri (sub 40 de ani), cu adenopatie neoplazică interesând numai ganglionii pediculari și la care boala este responsivă sau staționară sub tratament chimioterapic preoperator (50), utilitatea rezecței hepatice fiind dubitabilă la pacienții cu metastaze în ganglionii celiaci sau cu localizare interaortico-cavă (58). Oricum, în cazul pacienților cu metastaze ganglionare sincrone cu MHCR, supraviețuirea a fost semnificativ mai mică în comparație cu cea a pacienților care prezentau localizare pulmonară sau ovariană a leziunilor extrahepatice (40).
- Existența metastazelor peritoneale a constituit o contraindicație absolută a oricărui tratament cu viză curativă al cancerului colorectal, până în urmă cu circa 10 – 15 ani. La acel moment, prin utilizarea ca unic tratament a chimioterapiei sistemice, supraviețuirea la 5 ani era nulă, iar supraviețuirea mediană în jur de 6 luni (60). Odată cu introducerea în practică a chirurgiei citoreductive asociată cu chimioterapia intraperitoneală perioperatorie și obținerea unor supraviețuiri la 5 ani de circa 33% la pacienții cu un număr limitat de metastaze peritoneale și de 11% la cei cu carcinomatoză peritoneală extensivă (61), s-a ridicat întrebarea dacă prezența carcinomatozei peritoneale trebuie să mai fie considerată o contraindicație absolută pentru rezecția hepatică la pacienții cu metastaze hepatice și peritoneale. Încurajați de aceste rezultate favorabile, autori cu experiență în chirurgia hepatică și a carcinomatozei peritoneale, precum D. Elias și colab., au efectuat, la pacienți selectați cu carcinomatoză peritoneală limitată și metastaze hepatice colorectale controlate prin chimioterapie neoadjuvantă, rezecție hepatică asociată cu chirurgie citoreducțională și chimioterapie intraperitoneală perioperatorie (62). Rata supraviețuirii la 5 ani a fost de 27% (62), dar această terapie adresată metastazelor peritoneale este grevată de o morbiditate majora de peste 20%, fiind chiar mai mare atunci când se asociază și hipertermia. De aceea, se recomandă aplicarea acestui tratament agresiv numai pacienților aflați într-o condiție biologică bună, care prezintă metastaze peritoneale limitate asociate metastazelor hepatice (50).
- Metastazele ovariene, ca unică localizare extrahepatică a bolii metastatice colorectale, reprezintă o eventualitate destul de rară, în multe cazuri fiind asociate leziuni neoplazice peritoneale, acestea fiind practic cele care dictează rezecabilitatea și prognosticul acestor cazuri. Se pare însă, că atunci când leziunile sunt localizate numai la nivel hepatic și ovarian, supraviețuirea postrezecție hepatică și anexectomie este similară celei înregistrată la pacienții cu metastaze hepatice și pulmonare rezecate, fiind superioară celei a pacienților cu metastaze extrahepatice ganglionare (40).
- Localizarea extrahepatică suprarenaliană este destul de rară, dar se pare că suprarenalectomia asociată hepatectomiei poate oferi supraviețuiri îndelungate unora din acești pacienți (63,64).

- Localizarea splenică, cerebrală sau osoasă izolată a bolii metastatice extrahepatice este destul de rară, iar numărul de cazuri prezentate în literatură este extrem de redus, context în care nu pot fi trase concluzii relevante. Se pare totuși, că în cazuri selectate de pacienți cu boală metastatică staționară sub chimioterapia preoperatorie și la care este fezabilă rezecția completă a țesutului tumoral, aceasta poate fi recomandată (50).

Conversia la rezecabilitate a MHCR inițial nerezecabile

În pofida extinderii frontierelor rezecției hepatice, s-a constatat că cel mult 24% (22) din pacienții cu MHCR prezintă leziuni rezecabile în momentul diagnosticării acestora, restul, peste trei sferturi, neputând beneficia de hepatectomii curative (R0), fiind considerați inițial nerezecabili.

Cauzele nerezecabilității sunt reprezentate de:

- Prezența unei metastaze unice voluminoase, a cărei rezecție ar lăsa un parenchim hepatic insuficient;
- Prezența a numeroase metastaze diseminate în ambii lobi, a căror rezecție completă ar lăsa o cantitate insuficientă de parenchim hepatic;
- Metastaze care invadează sau sunt localizate în imediata vecinătate a trepiedului venelor hepatice sau a bifurcației trunchiului venei porte și a căror rezecție nu ar permite prezervarea vascularizației a cel puțin două segmente hepatice adiacente.

Pentru acești pacienți, până în urmă cu 10-15 ani, singurul tratament era reprezentat de chimioterapia paliativă, care avea drept scop prelungirea supraviețuirii, fără a le oferi însă șansa unui tratament potențial curativ. Chiar și prin introducerea noilor agenți chimioterapici precum Oxaliplatinul sau Irinotecanul și a agenților biologici de tipul Bevacizumabului (Avastin) sau Cetuximabului (Erbitux), deși ratele supraviețuirii s-au ameliorat, rezultatele sunt încă modeste comparativ cu rezultatele rezecției hepatice. Din acest motiv, au fost elaborate o serie de modalități terapeutice care să permită conversia la rezecabilitate a metastazelor hepatice inițial nerezecabile (65).

În *Fig. 1* am încercat să sintetizăm situațiile în care MHCR sunt nerezecabile și să prezentăm modalitățile prin care acestea pot fi convertite la rezecabilitate.

Hepatectomia după embolizarea/ligatura portală

În general se consideră că, pentru a minimiza riscul insuficienței hepatice postoperatorii, volumul ficatului restant trebuie să reprezinte cel puțin 25% din volumul hepatic total la pacienții cu funcție hepatică normală (21,66); în cazul pacienților cu steatoză sau ciroză hepatică, sau al celor care au efectuat multiple cure de chimioterapie preoperatorie este recomandabil ca volumul parenchimului hepatic restant să reprezinte minimum 30-40% din volumul hepatic total (67-69). De asemenea, la pacienții care deși nu au hepatopatii cronice, prezintă afecțiuni de tipul diabetului (insulina fiind un

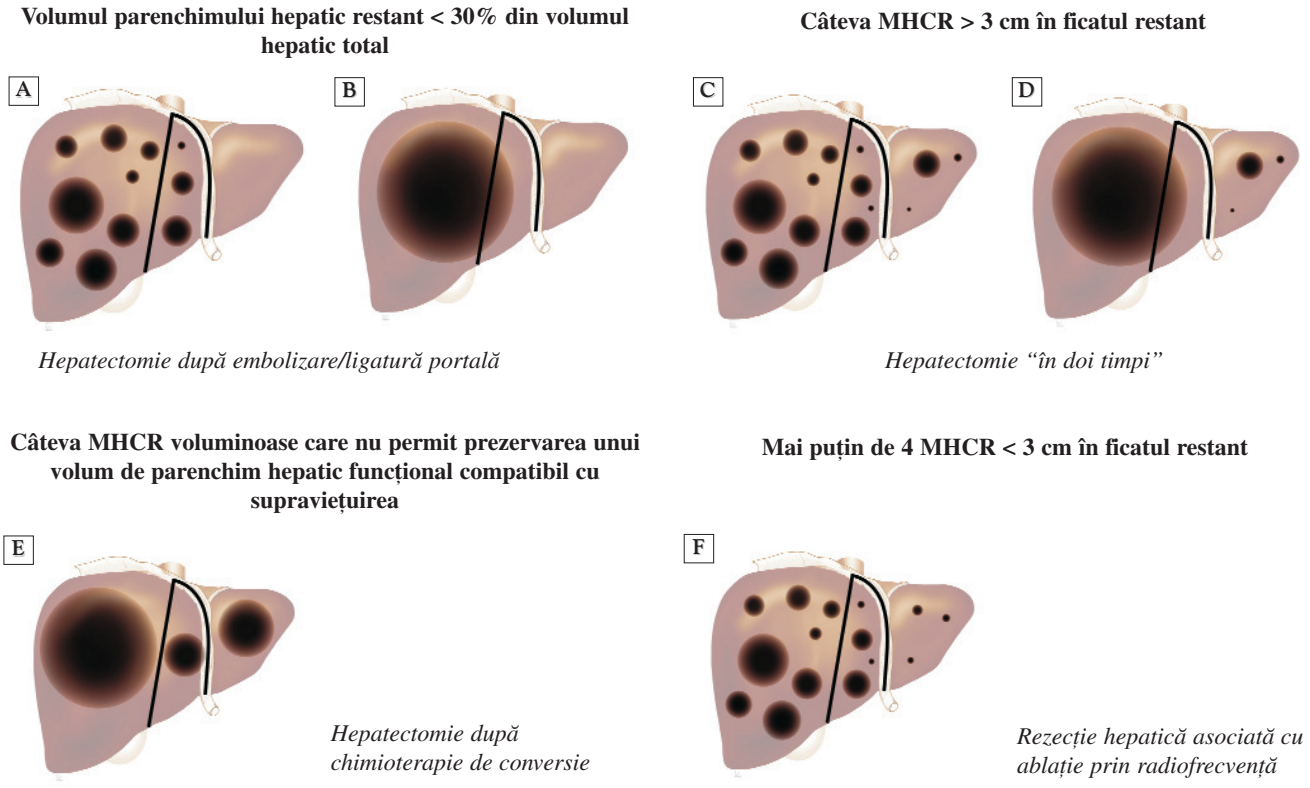


Figura 1. *Posibilitățile de conversie la rezecabilitate ale MHCR, în funcție de localizarea, numărul și dimensiunile leziunilor*

comitogen al hepatocite growth factor), sau la cei care necesită asocierea rezecției hepatice cu alte intervenții chirurgicale (de exemplu duodenopancreatectomie cefalică), este necesară o rezervă funcțională hepatică mai mare, pentru a scădea rata morbidității postoperatorii.

Există cazuri în care, deși rezecția metastazei/metastazelor este fezabilă tehnic, parenchimul hepatic restant nu este suficient pentru a evita insuficiența hepatică postoperatorie severă. Această situație se întâlnește în special la pacienții care necesită o hemihepatectomie dreaptă și la care hemificatul stâng este de dimensiuni mici, sau, mai frecvent, la bolnavii care ar necesita o trisecționectomie dreaptă *(Fig. 1 A,B)*. Pentru a evita insuficiența hepatică post hepatectomie la acest grup de pacienți, este necesar să se obțină o hipertrofie a parenchimului rezidual, întrucât creșterea volumului ficatului restant se corelează cu îmbunătățirea funcției parenchimului hepatic rezidual (70,71).

Pornind de la constatarea lui Kinoshita și Makuuchi că, la pacienții cu hepatocarcinoame sau colangiocarcinoame hilare, ligatura sau embolizarea ramului drept portal induce un proces de atrofie – hipertrofie hepatică, s-a aplicat același procedeu la cazurile de MHCR a căror rezecție nu lăsa un parenchim hepatic restant suficient (72,73).

Secundar acestei intervenții, fluxul prin ramul drept portal este abolit, ceea ce conduce la atrofia hemificatului drept și întrucât fluxul prin trunchiul portal nu se modifică, asistăm la o creștere a fluxului prin ramul stâng portal care conduce la hipertrofia hemificatului stâng, permițând în multe cazuri efectuarea unei hepatectomii drepte (extinse) în condiții de siguranță.

Ulterior, odată cu dezvoltarea tehnicilor de radiologie intervențională, în multe centre ligatura ramului portal a fost înlocuită cu embolizarea venei porte (PVE). Într-un articol publicat în 2008 (74) s-a arătat că eficiența celor două metode este similară, ratele de hipertrofie ale hemificatului stâng nefiind semnificativ statistic diferite.

Hipertrofia hepatică produsă după embolizarea sau ligatura ramului drept portal interesează atât segmentele 2-3, cât și segmentul 4; totuși, majoritatea pacienților la care se efectuează ligatură/embolizare portală necesită efectuarea unei trisecționectomii drepte, situație în care se urmărește obținerea unei hipertrofii importante a segmentelor 2-3 și nu a segmentului 4 care urmează a fi rezecat. În acest scop, unii autori au presupus că prin asocierea la ligatura/embolizarea ramului drept portal a ligaturii/embolizării ramurilor portale ale segmentului 4 (R3PE) se poate obține o hipertrofie mai consistentă a segmentelor 2-3. În 2000 Nagino și colab. au raportat, după efectuarea R3PE, o creștere în volum a segmentelor 2-3 semnificativ statistic mai mare decât cea înregistrată după embolizarea izolată a ramului drept portal (75). Totuși, aceste rezultate nu au fost raportate și de alți autori, Capussotti și colab. neînregistrând o diferență semnificativă statistic în ceea ce privește hipertrofia segmentelor 2-3 după R3PE, comparativ cu cea înregistrată după embolizarea izolată a ramului drept portal (66). Practic, până în prezent, ligatura/embolizarea ramului drept portal și a ramurilor portale pentru segmentul 4 nu s-au impus ca un standard la pacienții cu parenchim hepatic restant (functional liver remnant – FLR) insuficient, majoritatea autorilor recomandând efectuarea ligaturii/embolizării ramului drept portal.

Rata complicațiilor majore induse de embolizarea portală (reprezentate de abces hepatic, colangită, tromboză de ram stâng sau al trunchiului venei porte, hematom subcapsular sau hipertensiune portală) este de circa 1% (76), mortalitatea fiind nul.

Procentul pe care îl reprezintă volumul ficatului restant (FLR) se calculează după formula: % FLR = volumul FLR x 100/ (volumul hepatic total – volumul tumoral) (67).

Procentul de creștere a volumului FLR după PVE se calculează prin una din formulele (67):

- (volumul FLR după PVE – volumul FLR înaintea PVE) x 100/ volumul FLR înaintea PVE;
- %FLR după PVE – %FLR înaintea PVE.

În metaanaliza efectuată, Abulkhir a constatat că procentul de creștere a volumului parenchimului hepatic restant, înregistrat de diverși autori, a fost cuprins între 9,7 și 11,9%, atunci când pentru calcularea sa s-a utilizat a doua formulă, iar Azoulay a evidențiat o creștere cu 42% într-o serie de 30 de pacienți cu MHCR inițial nerezecabile la care a utilizat pentru calcul prima formulă. Recent însă, Aussilhou și colab. au arătat că utilizarea Bevacizumabului în tratamentul pacienților cu MHCR inițial nerezecabile pare a diminua procentul de creștere a volumului parenchimului hepatic rezidual după embolizarea venei porte și, de aceea, la pacienții la care se ia în calcul posibila necesitate a efectuării unei ligaturi sau embolizări portale în scopul conversiei la rezecabilitate, este preferabil să nu se utilizeze acest anticorp monoclonal până la efectuarea rezecției hepatice (77).

Rata rezecabilității MHCR după embolizarea portală a fost cuprinsă între 60 și 84% (68,78,79).

Rata mortalității după rezecțiile efectuate la pacienții cărora li s-a practicat inițial ligatură/embolizare portală nu a depășit 2% în niciuna din seriile raportate până în prezent (68, 79,80), deși Adam și colab. au înregistrat într-o serie de pacienți convertiți la rezecabilitate prin rezecție seriată ("în doi timpi"), unii dintre acești pacienți beneficiind și de embolizare portală anterior celei de a doua rezecții hepatice, o rată a mortalității de 15% (81).

Supraviețuirea pacienților rezecați după embolizarea portală a fost de cel puțin 35% la 3 ani, ajungând până la 40% în seria raportată de Elias și colab. în 2002 (68,78,79).

Rezecția hepatică "în doi timpi" (seriată)

Această modalitate terapeutică a fost descrisă de grupul de la Paul Brousse în 2000 (81) și se adresează pacienților care prezintă MHCR bilobare, dar la care masa tumorală principală este localizată în segmentele 4(5)-8 și numai câteva leziuni mai mari de 3 cm se află în segmentele 2-3 (4).

În cazul acestei strategii terapeutice, în primul timp se realizează rezecția metastazelor situate în parenchimul hepatic care va fi prezervat (hemificatul stâng sau secțiunea laterală stângă), iar în al doilea timp operator se va efectua hemihepatectomia dreaptă sau trisecționectomia dreaptă (după

regenerarea hemificatului stâng sau a secțiunii laterale stângi).

Rata conversiei la rezecabilitate, prin această strategie terapeutică, raportată de Rene Adam și colab. în 2000, a fost de 81%, iar rata morbidității, în aceeași serie, a fost de 45% (81).

La acești pacienți s-au înregistrat rate ale mortalității variabile, cuprinse între zero – în seria prezentată de Jaeck și colab. (80) și 15% – în seria lui R. Adam și colab. (81). Aceștia din urmă au explicat această rată crescută a mortalității, la pacienții convertiți la rezecabilitate prin rezecție "în doi timpi" asociată, eventual, cu embolizare de ram drept portal și/sau chimioterapie, prin diminuarea toleranței acestor pacienți la complicațiile postoperatorii, datorită bolii neoplazice avansate, combinată cu efectele procedeelor adjuvante utilizate pentru a permite conversia la rezecabilitate.

Totuși, supraviețuirea globală la 3 ani a acestor pacienți a fost de 35% în seria de la Paul Brousse (81), iar Jaeck și colab. (78) au raportat la acești pacienți o rată de supraviețuire similară cu a celor care prezentau leziuni hepatice inițial rezecabile.

Hepatectomia după chimioterapie de conversie

Această modalitate de conversie este adresată în special pacienților care prezintă câteva metastaze voluminoase, a căror rezecție nu ar permite prezervarea unui volum hepatic rezidual compatibil cu supraviețuirea și a fost prezentată pentru prima dată de Henri Bismuth și colab. în 1996 (82).

Până în urmă cu 20 de ani, când regimul chimioterapic aplicat pacienților cu MHCR nerezecabile era bazat numai pe 5-Fluorouracil (5-FU), ratele de răspuns la chimioterapie erau extrem de modeste (sub 25%) (83), rareori înregistrându-se o scădere a dimensiunilor metastazelor care să permită rezecția ulterioară a acestora. Prin introducerea noilor agenți chimioterapici precum Oxaliplatin și Irinotecan s-au obținut rate de răspuns net superioare (de peste 50%) (84-86) și s-a observat că, la un număr din ce în ce mai mare de pacienți, dimensiunile metastazelor au scăzut suficient de mult astfel încât să permită rezecția cu viză curativă a acestora (87), existând o relație de proporționalitate directă între rata de răspuns la chimioterapie și rata de conversie la rezecabilitate.

În 2004, grupul de la Paul Brousse a prezentat un nou articol pe această temă, actualizând seria inițială (prezentată în 1996), înregistrând o rată a conversiei la rezecabilitate prin chimioterapie de 13% (din totalul pacienților inițial nerezecabili) (22).

Odată cu utilizarea tot mai frecventă a Oxaliplatinului și/sau a Irinotecanului ca tratament de primă linie la pacienții cu MHCR inițial nerezecabile, precum și a chimioterapiei intraarteriale, rezultate similare au fost raportate și de alte centre (22,88-93).

Deși rata morbidității înregistrată în grupul de pacienți operați la Paul Brousse a fost de 28% (22), există autori care au prezentat la astfel de pacienți rate ale morbidității mai mari decât cele înregistrate la pacienții cu MHCR inițial rezecabile la care s-au practicat hepatectomii majore (94-96). Totuși, ratele mortalității au fost similare cu cele ale pacienților cu MHCR inițial rezecabile, nedepășind 2% (22).

În seria prezentată de Rene Adam și colab. (22), supraviețuirea globală la 5 ani a acestor pacienți a fost de 33%, semnificativ mai mică (p value = 0,01) decât cea înregistrată la pacienții cu metastaze inițial rezecabile (44%), dar, evident, superioară celei obținute la pacienții care au beneficiat numai de tratament paliativ (la care supraviețuirea la 5 ani nu depășește 5% chiar prin utilizarea noilor agenți chimioterapici și a anticorpilor monoclonali). În aceeași serie, supraviețuirea la 5 ani fără recidivă de boală a fost de 22%.

La pacienții cu MHCR care au evoluat sub chimioterapia convențională de primă linie, prin adăugarea în cea de a doua linie de chimioterapie a Cetuximabului s-a reușit conversia la rezecabilitate a 7% din acești pacienți, conform unui studiu publicat în 2007 de aceiași autori de la Spitalul Paul Brousse (97). Rata mortalității postoperatorii a fost similară cu cea a pacienților convertiți la rezecabilitate prin chimioterapia de primă linie, ceea ce sugerează faptul că adăugarea anticorpilor monoclonali de tipul Bevacizumabului sau Cetuximabului în tratamentul pacienților cu MHCR inițial nerezecabile pare să crească rata rezecabilității, fără a crește riscurile intervenției chirurgicale. Principalele dezavantaje ale acestor anticorpi monoclonali sunt reprezentate de riscul mai mare de sângerare intra și postoperatorie și de cicatrizarea mai dificilă a plăgilor, motiv pentru care tratamentul cu acești agenți biologici trebuie întrerupt cu circa 28 de zile înaintea operației.

Chimioterapia de conversie implică însă o serie de probleme care trebuie cunoscute, iar pentru a putea fi evitate sau rezolvate este necesară o foarte bună colaborare între chirurg, oncolog, radiolog și anatomopatolog:

- S-a observat că nu există certitudinea persistenței răspunsului la chimioterapie, astfel încât, după câteva cicluri de chimioterapie în cursul cărora metastazele au diminuat în dimensiuni, este posibil să se producă o creștere a acestora. În această situație, se poate întâmpla ca MHCR care la un moment dat au devenit rezecabile să redevină nerezecabile, închizându-se practic "fereastra de oportunitate" pentru rezecția hepatică.
- Este posibil, de asemenea, ca atunci când chimioterapia este continuată chiar și după ce metastazele au devenit rezecabile, acestea să nu mai poată fi decelate prin explorările imagistice ("vanishing metastases"). Din păcate, această situație nu corespunde cu obținerea unui răspuns histopatologic complet în mai mult de 80% din cazuri, după cum au evidențiat Benoist și colab. (98) și ținând cont de această constatare, devine evidentă necesitatea efectuării unei laparotomii exploratorii. La aproximativ o treime din acești pacienți, intraoperator se constată prezența la nivel hepatic a unor formațiuni tumorale macroscopice reziduale sau a unor arii cicatriciale restante care trebuie rezecate, examenul histopatologic evidențiind adeseori prezența de celule tumorale viabile la acest nivel.

  În aceste situații, ecografia intraoperatorie este obligatorie, fiind preferabil să se efectueze ultrasonografie cu substanță de contrast pentru a evidenția eventualele leziuni metastatice restante în profunzimea parenchimului hepatic. Atunci când explorarea vizuală

și palpatorie, precum și ecografia intraoperatorie nu decelează leziuni tumorale hepatice, trebuie efectuată o rezecție hepatică "oarbă" a zonelor la nivelul cărora au fost localizate inițial metastazele hepatice, ghidată de TC-ul sau RM-ul efectuate înainte de inițierea chimioterapiei, întrucât, în numeroase cazuri (80%), examenul anatomo-patologic al unor astfel de piese de hepatectomie a evidențiat celule tumorale viabile. Acest fapt a putut fi confirmat și indirect, la pacienții la care nu s-au efectuat "rezecții oarbe", aproximativ 75% dintre aceștia dezvoltând după un an metastaze hepatice la nivelul la care acestea fuseseră decelate înainte de începerea chimioterapiei (98). Rezultate similare au fost raportate și de alți autori, precum Masi și colab. care au evidențiat că la pacienții cu răspuns radiologic complet la chimioterapie neoperați, rata supraviețuirii la 5 ani a fost de 14%, semnificativ mai mică decât cea a pacienților la care s-a intervenit chirurgical și s-a practicat rezecție hepatică în pofida răspunsului radiologic complet la chimioterapie (42%) (93). În 2009 a fost prezentată de Oldhafer și colab. (99) prima rezecție hepatică efectuată prin tehnica de "navigație stereotactică ghidată imagistic, combinată cu planificarea virtuală a hepatectomiei", pentru o metastază hepatică preexistentă chimioterapiei, ce nu a mai putut fi decelată intraoperator. Și în acest caz, pe piesa de exereză hepatică s-au evidențiat celule tumorale viabile. Totuși, atunci când după rezecția hepatică există suspiciunea unor metastaze hepatice reziduale care nu au putut fi evidențiate intraoperator ("vanishing metastases"), Elias și colab. (100) recomandă plasarea în artera hepatică a unui cateter de chimioterapie pentru administrarea de Oxaliplatin și administrarea de 5-FU și Calciu folinat pe cale sistemică. Prin această metodă, 62% din pacienții la care cu certitudine o serie de metastaze evidențiate de explorările imagistice prechimioterapie nu au fost rezecate, nu au dezvoltat metastaze hepatice după o perioadă medie de urmărire de 51 de luni. Astfel, administrarea chimioterapiei intraarteriale postoperator s-a corelat cu o rată semnificativ mai mică de recidivă a MHCR, în comparație cu cea observată la pacienții care au beneficiat numai de chimioterapie sistemică postoperatorie (p value = 0,01) (100). Totusi, s-a observat că la circa 4% din pacienții operați pentru MHCR după ce au efectuat chimioterapie neoadjuvantă, răspunsul histo-patologic a fost complet (pe piesele de rezecție hepatică nu mai existau celule tumorale reziduale), deși niciunul din acești pacienți nu a înregistrat răspuns clinic (radiologic) complet la chimioterapie (101). Factorii care s-au corelat semnificativ statistic cu obținerea acestui răspuns histologic complet la chimioterapie au fost vârsta mai mică de 60 de ani, diametrul maxim al metastazelor sub 3 cm., nivelul plasmatic al ACE sub 30 ng/ml și existența unui răspuns obiectiv la chimioterapie (101), iar în studiul lui Elias și colab. administrarea intraarterială a chimioterapiei preoperatorii s-a corelat semnificativ cu un răspuns histologic complet (în comparație cu administrarea acesteia pe cale sistemică) (100). Grupul de la Paul Brousse a înregistrat la pacienții cu răspuns histologic complet la chimioterapie rate ale supraviețuiriu extrem de ridicate (76% la 5 ani), semnificativ mai mari (p value = 0.004) decât cele înregistrate la pacienții care nu au prezentat un răspuns histologic complet la chimioterapie (101).

- Tratamentul cu noii agenți chimioterapici induce modificări ale parenchimului hepatic netumoral care constau în leziuni de "încărcare grasă a ficatului de cauză non-alcoolică" ("non-alcoholic fatty liver disease - NAFLD" – indusă de Irinotecan) sau modificări vasculare (induse de Oxaliplatin). Modificările parenchimului hepatic din prima categorie pot evolua de la leziuni de steatoză macroveziculară până la leziuni de steatohepatită non-alcoolică (NASH) și par a fi dependente, în mai mare măsură, de indicele de masă corporală al pacientului, decât de numărul de cicluri de chimioterapie efectuată (102). S-a observat că rata complicațiilor posthepatectomie se corelează cu gradul steatozei (103). Astfel, dacă la pacienții cu steatoză crește riscul de sângerare intraoperatorie importantă, precum și rata complicațiilor infecțioase postoperatorii, fără a se observa o creștere a ratei mortalității postoperatorii (104), în schimb, mortalitatea postoperatorie pare a fi mai mare la pacienții cu NASH (105). În urma tratamentului cu Oxaliplatin, parenchimul hepatic poate prezenta diverse grade de afectare vasculară, de la congestie și vasodilatație sinusoidală, până la boală veno-ocluzivă sau sindrom obstructiv sinusoidal și hiperplazie nodulară regenerativă. Deși rata morbidității postoperatorii este crescută în cazul pacienților cu dilatație sinusoidală, aceasta corelându-se cu durata chimioterapiei preoperatorii (94,106), totuși, mortalitatea postoperatorie nu pare a fi influențată de prezența dilatației sinusoidale (94,105). În practică, la pacienții la care se suspicionează existența unor astfel de leziuni induse de chimioterapie, aprecierea preoperatorie a calității parenchimului hepatic netumoral prin biopsie hepatică percutanată ("core-biopsy") este crucială în vederea planificării tipului de rezecție hepatică.

Aceste trei aspecte prezentate mai sus conduc la recomandarea ca rezecția hepatică să se efectueze imediat ce MHCR au devenit rezecabile, pentru a se evita neajunsurile prezentate anterior.

Rezecția hepatică asociată cu ablația prin mijloace fizice a MHCR nerezecabile

Acest tip de tratament este recomandabil pacienților cu MHCR bilobare la care masa tumorală principală este localizată în segmentele 4(5)-8, iar în parenchimul hepatic rezidual se află cel mult 3 metastaze al căror diametru maxim nu depășește 3 cm.

Intervenția constă în rezecția masei tumorale principale (de obicei printr-o hemihepatectomie dreaptă sau printr-o

trisecționectomie dreaptă) și ablația prin mijloace fizice a leziunilor hepatice reziduale de mici dimensiuni, localizate în parenchimul restant (107).

Mijloacele disponibile pentru ablație sunt reprezentate de dispozitive care produc hipertermie (radiofrecvență, microunde, laser) sau hipotermie (crioablație). În prezent, cea mai utilizată metodă este radiofrecvența, probabil datorită ratei mai mici de complicații post procedură, dar ratele recidivei și ale supraviețuirii par a fi similare indiferent de mijloacele utilizate pentru ablație.

Rata recidivei hepatice după combinația rezecție – ablație (aproximativ 28% la 21 de luni de urmărire) a fost semnificativ mai mare decât după rezecția completă a MHCR (11% în același interval de timp) (108), iar rata recidivei locale (la nivelul zonei în care s-a efectuat rezecția sau distrucția) a fost de asemenea mai mare după rezecția hepatică asociată cu ablație (5%) decât la pacienții cărora li s-a efectuat numai rezecție hepatică (2%) (109).

Totodată, rata supraviețuirii globale a fost semnificativ mai mică la pacienții la care s-a practicat rezecție asociată cu ablație (43% la 3 ani și 36% la 4 ani), comparativ cu cei care prezentau MHCR inițial rezecabile și care au beneficiat de rezecția completă (R0) a acestora (73% la 3 ani și 65% la 4 ani) (109). Cu toate acestea, rata de supraviețuire a pacienților la care s-a practicat un tratament combinat (rezecție și ablație) a fost semnificativ mai mare decât a pacienților tratați numai prin chimioterapie paliativă (109), motiv pentru care această modalitate terapeutică este recomandabilă atunci când nu se poate efectua rezecția completă a MHCR. În plus, Rivoire și colab. (90) au arătat, pe un lot de 57 de pacienți cu MHCR inițial nerezecabile, că s-au obținut rate similare ale supraviețuirii la pacienții (33) la care după chimioterapie neoadjuvantă s-a putut efectua o rezecție R0 a metastazelor și la cei (24) la care s-a efectuat rezecție asociată cu crioterapie.

Putem deci afirma, că toate eforturile depuse pentru conversia la rezecabilitate a pacienților cu MHCR inițial nerezecabile sunt pe deplin justificate, rezecția hepatică R0 oferind șansa unei supraviețuiri îndelungate multora dintre acești pacienți, în seria noastra, supraviețuirea la 3 ani a pacienților cu MHCR inițial nerezecabile convertite la rezecabilitate fiind de 36% (110).

Ablația prin mijloace fizice

Reprezintă o metodă de tratament la pacienții la care rezecția hepatică nu poate fi efectuată (111).

Distrucția prin hipertermie poate fi efectuată percutanat, prin laparotomie sau laparoscopic. În cazul ablației efectuată percutanat avantajele sunt reprezentate de confortul pacientului, evitarea anesteziei generale și a laparotomiei (și a morbidității asociate acestora), scăderea perioadei de spitalizare, reinserția socio-profesională mai rapidă și inițierea mai rapidă a chimioterapiei. Cu toate acestea, această modalitate de ablație prezintă două dezavantaje majore, datorită cărora, în prezent, mulți autori o consideră inadecvată. Un prim dezavantaj este acela că poate să favorizeze însămânțarea tumorală pe traiectul electrodului. Cel de al doilea dezavantaj constă în faptul că nu permite explorarea directă a ficatului prin echografie intraoperatorie (sensibilitate și specificitate acesteia fiind superioare celorlalte metode de diagnostic preoperator), motiv pentru care unele leziuni pot rămâne netratate.

De aceea, în cazul RFA prin abord percutanat sau chiar laparoscopic, ratele recidivei locale sunt semnificativ mai mari decât după ablația efectuată prin laparotomie (112-116), probabil și ca urmare a numărului mai mare de distrucții incomplete.

În plus, ablația prin laparotomie permite o mai bună stadializare a bolii comparativ cu abordul percutanat și chiar prin laparoscopie, și, prin aceasta, o optimizare a strategiei terapeutice la circa 30% din pacienți (117) (în astfel de cazuri, abordul percutanat și cel laparoscopic nu permit tratamentul leziunilor neevidențiate prelaparotomie și consideră "curabili" o serie de pacienți pe care laparotomia i-ar declara nerezecabili), iar ratele supraviețuirii ("disease-free", dar probabil și globală) prin abord percutanat sau laparoscopic sunt mai mici decât prin abord deschis (118).

În opinia celor mai mulți autori dimensiunea tumorilor nu trebuie să depășească 6 cm (119) (pentru leziunile mai mari de 3 cm recomandându-se utilizarea electrozilor expandabili).

Numărul leziunilor ce pot fi distruse prin hipertermie este recomandabil să fie de maxim 5 leziuni, dar există și excepții, Curley (119) raportând distrucția a 15 metastaze hepatice.

Proximitatea tumorii cu vasele mari (tumori aflate în vecinătatea vărsării venelor hepatice în vena cavă inferioară) nu reprezintă un criteriu de excludere a pacienților de la ablația hipertermică (120), dar rata recidivei locale după ablația prin radiofrecvență, neînsoțită de manevra Pringle, a MHCR aflate la mai puțin de 5 mm de un vas cu diametrul mai mare de 3 mm a fost (36,5%) semnificativ mai mare decât cea înregistrată (6,3%) după ablația leziunilor aflate la distanță mai mare de aceste vase (114,121). Acest fapt se explică prin disiparea căldurii. Pentru tumorile situate la mai puțin de 1 cm de placa hilară, însă, este recomandabil ca procedeul să fie evitat, deoarece ductele biliare mari nu tolerează hipertermia, putând rezulta fistule sau stricturi biliare tardive (119).

Rata morbidității a fost de cel mult 10% (122), principalele complicații ale ablației fiind: hemoragia, abcesul și insuficiența hepatică (la pacienți cu rezervă funcțională hepatică redusă și metastaze voluminoase sau numeroase).

Datorită riscului de dezvoltare a unui abces hepatic la nivelul leziunii distruse prin hipertermie, ablația termică nu este recomandată în cazul efectuării unei anastomoze bilio-enterale sau al unei rezecții intestinale simultane (123).

Rata mortalității, într-un review efectuat pe 3670 de pacienți la care s-a efectuat ablație prin radiofrecvență, nu a depășit 0,5% (122).

Rata medie a recidivei locale după ablația prin radiofrecvență a MHCR nerezecabile a fost de 14,7% (după o perioadă de urmărire de minimum 6 luni), într-o meta-analiză publicată în 2005 de Mulier și colab. (114). Într-o serie de 88 de pacienți cu MHCR rezecabile tratați prin ablație percutanată cu radiofrecvență, rata recidivei locale după o perioadă mediană de urmărire de 33 de luni a fost de 39,8% (124). Aceste rate ale recidivei locale par a fi mai

mari decât cele înregistrate după rezecția completă a MHCR, dar trebuie evidențiat faptul că o parte din acești pacienți prezentau leziuni mai mari de 3 cm, pentru care, după cum am arătat mai sus, rata recidivei locale este semnificativ mai mare comparativ cu cea înregistrată la pacienții cu MHCR mai mici de 3 cm. În plus, ablația percutanată determină, conform majorității articolelor publicate, rate de recidivă locală mai mari decât ablația prin laparotomie.

După cum se știe, controlul local al MHCR este o condiție necesară (dar nu și suficientă) pentru a oferi acestor pacienți șansa curabilității. Până la ora actuală s-a observat că singurul tratament potențial curativ pentru pacienți cu MHCR este rezecția hepatică. Atunci când o metodă terapeutică oferă rate ale recidivei locale semnificativ statistic mai mari decât rezecția hepatică, evident că acea metodă nu poate genera rezultate de supraviețuire la distanță similare cu rezecția hepatică. Ținând cont de aceste considerente, nu este deloc surprinzător faptul că numeroase studii (109,125-127) au arătat că supraviețuirea după ablația prin radiofrecvență a MHCR este semnificativ mai mică decât după rezecția acestora. Totuși, în prezent, odată cu acumularea unei experiențe mai largi, ar fi de evidențiat câteva aspecte:

- toate studiile amintite mai sus au comparat eficiența rezecției hepatice la pacienții cu MHCR rezecabile cu eficiența ablației cu radiofrecvență la pacienți cu MHCR nerezecabile (acest din urmă grup de pacienți având, evident, leziuni neoplazice mai avansate sau cu un comportament biologic mai agresiv). Din start, o astfel de comparație a influențat rezultatele, înclinând balanța în favoarea rezecției hepatice (întrucât chiar și rata supraviețuirii pacienților care au fost rezecați după conversia la rezecabilitate prin chimioterapie este semnificativ mai mică decât a pacienților inițial rezecabili).
- în studiile amintite, MHCR tratate prin ablație au avut dimensiuni diferite, dar, după cum s-a arătat anterior, rezultatele cele mai bune prin ablația cu radiofrecvență se obțin la pacienții cu MHCR mai mici de 3 cm. Luând în calcul acest aspect, într-un articol publicat în septembrie 2008 (125), care a comparat rezultatele rezecției hepatice cu cele ale ablației prin radiofrecvență la pacienți cu MHCR solitare, s-a observat că pe întreg lotul de pacienți supraviețuirea la 5 ani a fost de numai 26% după ablație, față de 50% după rezecție (diferență semnificativă statistic), dar atunci când au fost comparate numai subgrupurile de pacienți cu leziuni mai mici de 3 cm, supraviețuirea a fost similară (55% după ablație, față de 56% după rezecție).
- unor pacienți cu MHCR rezecabile li s-a efectuat inițial, din diverse motive (preferința pacientului, a medicului curant, experiența centrului), ablația metastazei. Ulterior, respectiva leziune a fost rezecată (în centre cu mai multă experiență, odată cu alte leziuni nou apărute, etc.), iar examenul histopatologic nu a evidențiat celule tumorale viabile.

Toate aceste considerente i-au determinat în cursul anului 2008, pe unii autori, să se întrebe dacă nu a sosit momentul inițierii unui trial randomizat care să compare eficiența rezecției hepatice cu ablația prin radiofrecvență pentru o categorie bine selectată de pacienți cu MHCR rezecabile. În opinia lui Mulier și colab. (118), criteriile de includere într-un astfel de studiu ar trebui să fie:

- MHCR rezecabile;
- Lipsa contraindicațiilor pentru ablația prin radiofrecvență;
- Diametrul maxim al metastazei de 3 cm;
- Efectuarea ablației prin laparotomie;
- Leziunea să fie situată la distanță de vase mari intrahepatice (sau să se poată efectua în siguranță manevra Pringle);
- Medici cu experiență în RFA (> 50 de proceduri efectuate);
- Obținerea unei margini de distrucție de 1 cm;
- Utilizarea unor electrozi omologați.

Criteriile de excludere ar fi următoarele:

- metastaze extrahepatice (în prezent sau în antecedente);
- adenopatie neoplazică la nivelul pediculului hepatic;
- pacienți care au contraindicație pentru efectuarea rezecției hepatice;
- diametrul maxim al leziunii > 3 cm;
- abordul percutanat sau laparoscopic;
- leziuni localizate în vecinătatea vaselor mari (dacă nu se poate efectua manevra Pringle);
- medici cu experiență redusă în ablația cu radiofrecvență (< 50 proceduri);

Până când rezultatele unui astfel de studiu nu vor fi disponibile, Mulier și colab. (118) consideră că nu este etic să se efectueze ablația cu radiofrecvență a MHCR rezecabile.

Bibliografie

1. Wilson SM, Adson MA. Surgical treatment of hepatic metastases from colorectal cancers. Arch Surg. 1976;111(4):330-4.
2. Foster JH. Survival after liver resection for secondary tumors. Am J Surg. 1978;135(3):389-94.
3. Wagner JS, Adson MA, Van Heerden JA, Adson MH, Ilstrup DM. The natural history of hepatic metastases from colorectal cancer. A comparison with resective treatment. Ann Surg. 1984;199(5):502-8.
4. Adson MA, Van Heerden JA, Adson MH, Wagner JS, Ilstrup DM. Resection of hepatic metastases from colorectal cancer. Arch Surg. 1984;119(6):647-51.
5. Scheele J, Stangl R, Altendorf-Hofmann A. Hepatic metastases from colorectal carcinoma: impact of surgical resection on the natural history. Br J Surg. 1990;77(11):1241-6.
6. Schlag P, Hohenberger P, Herfarth C. Resection of liver metastases in colorectal cancer—competitive analysis of treatment results in synchronous versus metachronous metastases. Eur J Surg Oncol. 1990;16(4):360-5.
7. Popescu I, Ionescu M, Alexandrescu S, Ciurea S, Hrehoret D, Sarbu-Boeti P, et al. Tratamentul chirurgical al metastazelor hepatice ale cancerului colorectal. Chirurgia (Bucur). 2006; 101(1):13-24.
8. Scheele J, Altendorf-Hofmann A. Resection of colorectal liver metastases. Langenbecks Arch Surg. 1999;384(4):313-27.

9. 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. 2002;235(6):759-66.
10. Fong Y, Fortner J, Sun RL, Brennan MF, Blumgart LH. Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases. Ann Surg. 1999;230(3):309-18.
11. Scheele J, Stang R, Altendorf-Hofmann A, Paul M. Resection of colorectal liver metastases. World J Surg. 1995;19(1):59-71.
12. Scheele J, Altendorf-Hofmann A. Surgical treatment of liver metastases. In: Blumgart LH, Fong Y, editors. Surgery of the liver and biliary tract. London: W. B. Saunders; 2000. p. 1475-502.
13. Hughes KS, Simon R, Songhorabodi S, Adson MA, Ilstrup DM, Fortner JG, et al. Resection of the liver for colorectal carcinoma metastases: a multi-institutional study of patterns of recurrence. Surgery. 1986;100(2):278-84.
14. Ekberg H, Tranberg KG, Andersson R, Lundstedt C, Hagerstrand I, Ranstam J, et al. Determinants of survival in liver resection for colorectal secondaries. Br J Surg. 1986; 73(9):727-31.
15. Jaeck D, Bachellier P. Quel traitement chirurgical proposer dans les cancers du colon avec métastases viscerales (synchrones et métachrones)? Gastroenterol Clin Biol. 1998;22(3 Suppl):S168-S176.
16. Nordlinger B, Jaeck D, Balladur P, Vaillant JC, Paris F. Surgical resection of hepatic metastases. Comments on the results of the multicentric retrospective study by the French Association of Surgery. In: Nordlinger B, Jaeck D, editors. Treatment of hepatic metastases of colorectal cancer. Paris: Springer Verlag; 1992. p. 147-57.
17. Scheele J, Stangl R, Altendorf-Hofmann A, Gall FP. Indicators of prognosis after hepatic resection for colorectal secondaries. Surgery. 1991;110(1):13-29.
18. Jaeck D, Bachellier P, Guiguet M, Boudjema K, Vaillant JC, Balladur P, et al. Long-term survival following resection of colorectal hepatic metastases. Association Francaise de Chirurgie. Br J Surg. 1997;84(7):977-80.
19. Jaeck D, Bachellier P, Weber JC, Boudjema K, Mustun A, Paris F, et al. Stratégie chirurgicale dans le traitement des métastases hépatiques synchrones des cancers colorectaux. Analyse d'une série de 59 malades opérés. Chirurgie. 1999; 124(3):258-63.
20. Vauthey JN, Pawlik TM, Abdalla EK, Arens JF, Nemr RA, Wei SH, et al. Is extended hepatectomy for hepatobiliary malignancy justified? Ann Surg. 2004;239(5):722-30.
21. de Baere T, Roche A, Elias D, Lasser P, Lagrange C, Bousson V. Preoperative portal vein embolization for extension of hepatectomy indications. Hepatology. 1996;24(6):1386-91.
22. Adam R, Delvart V, Pascal G, Valeanu A, Castaing D, Azoulay D, et al. Rescue surgery for unresectable colorectal liver metastases downstaged by chemotherapy: a model to predict long-term survival. Ann Surg. 2004;240(4):644-57.
23. Kopetz S, Vauthey JN. Perioperative chemotherapy for resectable hepatic metastases. Lancet. 2008;371(9617):963-5.
24. Belghiti J. Métastases hépatiques synchrones et resecables des cancers colorectaux: y a-t-il un délai minimum a respecter avant de faire la résection hépatique. Ann Chir. 1990;44(6): 427-9.
25. Adam R, Pascal G, Castaing D, Azoulay D, Delvart V, Paule B, et al. Tumor progression while on chemotherapy: a contraindication to liver resection for multiple colorectal metastases? Ann Surg. 2004;240(6):1052-61.
26. Tanaka K, Adam R, Shimada H, Azoulay D, Levi F, Bismuth H. Role of neoadjuvant chemotherapy in the treatment of multiple colorectal metastases to the liver. Br J Surg. 2003; 90(8):963-9.
27. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, Poston GJ, Schlag PM, Rougier P, et al. Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): a randomised controlled trial. Lancet 2008;371(9617):1007-16.
28. Yamamoto J, Shimada K, Kosuge T, Yamasaki S, Sakamoto M, Fukuda H. Factors influencing survival of patients undergoing hepatectomy for colorectal metastases. Br J Surg. 1999;86(3): 332-7.
29. Minagawa M, Makuuchi M, Torzilli G, Takayama T, Kawasaki S, Kosuge T, et al. Extension of the frontiers of surgical indications in the treatment of liver metastases from colorectal cancer: long-term results. Ann Surg. 2000;231(4):487-99.
30. Kokudo N, Tada K, Seki M, Ohta H, Azekura K, Ueno M, et al. Anatomical major resection versus nonanatomical limited resection for liver metastases from colorectal carcinoma. Am J Surg. 2001;181(2):153-9.
31. Popescu I. Rezecția hepatică. In: Popescu I, editor. Chirurgia ficatului. București: Editura Universitară "Carol Davila"; 2004. p. 537-662.
32. Azoulay D, Eshkenazy R, Andreani P, Castaing D, Adam R, Ichai P, et al. In situ hypothermic perfusion of the liver versus standard total vascular exclusion for complex liver resection. Ann Surg. 2005;241(2):277-85.
33. Hannoun L, Balladur P, Delva E, Panis Y, Camus Y, Honiger J, et al. "Ex situ-in vivo" surgery of the liver: a new technique in liver surgery. Principles and preliminary results. Gastroenterol Clin Biol. 1991;15(10):758-61.
34. Sauvanet A, Dousset B, Belghiti J. A simplified technique of ex situ hepatic surgical treatment. J Am Coll Surg. 1994; 178(1):79-82.
35. Kim Z, Jeong GA, Chung JC, Chu CW, Shin EJ, Kim HC. Ante-situm liver resection in recurrent liver metastasis from colorectal cancer. Hepatogastroenterology 2009;56(90):508-11.
36. Pichlmayr R, Grosse H, Hauss J, Gubernatis G, Lamesch P, Bretschneider HJ. Technique and preliminary results of extracorporeal liver surgery (bench procedure) and of surgery on the in situ perfused liver. Br J Surg. 1990;77(1):21-6.
37. Takayama T, Nakatsuka T, Yamamoto J, Shimada K, Kosuge T, Yamasaki S, et al. Re-reconstruction of a single remnant hepatic vein. Br J Surg. 1996;83(6):762-3.
38. Nakamura S, Sakaguchi S, Hachiya T, Suzuki S, Nishiyama R, Konno H, et al. Significance of hepatic vein reconstruction in hepatectomy. Surgery. 1993;114(1):59-64.
39. Popescu I, Tulbure D, Ionescu M, Ciurea S, Brasoveanu V, Pietrareanu D, et al. Rezecțiile hepatice: indicații, tehnică, rezultate - analiza unei experiențe clinice de 445 de cazuri. Chirurgia (Bucur). 2003;98:17-35.
40. Carpizo DR, Are C, Jarnagin W, DeMatteo R, Fong Y, Gonen M, et al. Liver resection for metastatic colorectal cancer in patients with concurrent extrahepatic disease: results in 127 patients treated at a single center. Ann Surg Oncol. 2009; 16(8):2138-46.
41. Elias D, Liberale G, Vernerey D, Pocard M, Ducreux M, Boige V, et al. Hepatic and extrahepatic colorectal metastases: when resectable, their localization does not matter, but their total number has a prognostic effect. Ann Surg Oncol. 2005; 12(11):900-9.

42. Elias D, Ouellet JF, Bellon N, Pignon JP, Pocard M, Lasser P. Extrahepatic disease does not contraindicate hepatectomy for colorectal liver metastases. Br J Surg. 2003;90(5):567-74.
43. Adson MA. The resection of hepatic metastases. Another view. Arch Surg. 1989;124(9):1023-4.
44. Jamison RL, Donohue JH, Nagorney DM, Rosen CB, Harmsen WS, Ilstrup DM. Hepatic resection for metastatic colorectal cancer results in cure for some patients. Arch Surg. 1997;132(5):505-10.
45. Ike H, Shimada H, Ohki S, Togo S, Yamaguchi S, Ichikawa Y. Results of aggressive resection of lung metastases from colorectal carcinoma detected by intensive follow-up. Dis Colon Rectum. 2002;45(4):468-73.
46. Regnard JF, Grunenwald D, Spaggiari L, Girard P, Elias D, Ducreux M, et al. Surgical treatment of hepatic and pulmonary metastases from colorectal cancers. Ann Thorac Surg. 1998;66(1):214-8.
47. Sugarbaker PH, Jablonski KA. Prognostic features of 51 colorectal and 130 appendiceal cancer patients with peritoneal carcinomatosis treated by cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy. Ann Surg. 1995;221(2):124-32.
48. Elias D, Sideris L, Pocard M, Ede C, Ben Hassouna D, Ducreux M, et al. Efficacy of intraperitoneal chemohyperthermia with oxaliplatin in colorectal peritoneal carcinomatosis. Preliminary results in 24 patients. Ann Oncol. 2004;15(5): 781-5.
49. Elias DM, Ouellet JF. Intraperitoneal chemohyperthermia: rationale, technique, indications, and results. Surg Oncol Clin N Am. 2001;10(4):915-33, xi.
50. de Haas RJ, Wicherts DA, Adam R. Resection of colorectal liver metastases with extrahepatic disease. Dig Surg. 2008; 25(6):461-6.
51. Murata S, Moriya Y, Akasu T, Fujita S, Sugihara K. Resection of both hepatic and pulmonary metastases in patients with colorectal carcinoma. Cancer. 1998;83(6):1086-93.
52. Lehnert T, Knaebel HP, Duck M, Bulzebruck H, Herfarth C. Sequential hepatic and pulmonary resections for metastatic colorectal cancer. Br J Surg. 1999;86(2):241-3.
53. Shah SA, Haddad R, Al Sukhni W, Kim RD, Greig PD, Grant DR, et al. Surgical resection of hepatic and pulmonary metastases from colorectal carcinoma. J Am Coll Surg. 2006; 202(3):468-75.
54. Headrick JR, Miller DL, Nagorney DM, Allen MS, Deschamps C, Trastek VF, et al. Surgical treatment of hepatic and pulmonary metastases from colon cancer. Ann Thorac Surg. 2001;71(3):975-9.
55. Okumura S, Kondo H, Tsuboi M, Nakayama H, Asamura H, Tsuchiya R, et al. Pulmonary resection for metastatic colorectal cancer: experiences with 159 patients. J Thorac Cardiovasc Surg. 1996;112(4):867-74.
56. Kobayashi K, Kawamura M, Ishihara T. Surgical treatment for both pulmonary and hepatic metastases from colorectal cancer. J Thorac Cardiovasc Surg. 1999;118(6):1090-6.
57. Miller G, Biernacki P, Kemeny NE, Gonen M, Downey R, Jarnagin WR, et al. Outcomes after resection of synchronous or metachronous hepatic and pulmonary colorectal metastases. J Am Coll Surg. 2007;205(2):231-8.
58. Jaeck D, Nakano H, Bachellier P, Inoue K, Weber JC, Oussoultzoglou E, et al. Significance of hepatic pedicle lymph node involvement in patients with colorectal liver metastases: a prospective study. Ann Surg Oncol. 2002;9(5):430-8.
59. Adam R, de Haas RJ, Wicherts DA, Aloia TA, Delvart V, Azoulay D, et al. Is hepatic resection justified after chemotherapy in patients with colorectal liver metastases and lymph node involvement? J Clin Oncol. 2008;26(22):3672-80.
60. Jayne DG, Fook S, Loi C, Seow-Choen F. Peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer. Br J Surg. 2002;89(12):1545-50.
61. Glehen O, Kwiatkowski F, Sugarbaker PH, Elias D, Levine EA, De Simone M, et al. Cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy for the management of peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer: a multiinstitutional study. J Clin Oncol. 2004;22(16):3284-92.
62. Elias D, Benizri E, Pocard M, Ducreux M, Boige V, Lasser P. Treatment of synchronous peritoneal carcinomatosis and liver metastases from colorectal cancer. Eur J Surg Oncol. 2006; 32(6):632-6.
63. Kanjo T, Albertini M, Weber S. Long-term disease-free survival after adrenalectomy for isolated colorectal metastases. Asian J Surg. 2006;29(4):291-3.
64. Nagakura S, Shirai Y, Nomura T, Hatakeyama K. Long-term survival after resection of colonic adenocarcinoma with synchronous metastases to the liver, adrenal gland, and aortic-caval lymph nodes: report of a case. Dis Colon Rectum. 2002; 45(12):1679-80.
65. Jaeck D, Bachellier P, Weber JC, Oussoultzoglou E, Greget M. Progrès dans la chirurgie d'exérèse des métastases hépatiques des cancers colorectaux. Bull Acad Natl Med. 2003;187(5):863-76.
66. Capussotti L, Muratore A, Ferrero A, Anselmetti GC, Corgnier A, Regge D. Extension of right portal vein embolization to segment IV portal branches. Arch Surg 2005;140(11):1100-3.
67. Kubota K, Makuuchi M, Kusaka K, Kobayashi T, Miki K, Hasegawa K, et al. Measurement of liver volume and hepatic functional reserve as a guide to decision-making in resectional surgery for hepatic tumors. Hepatology. 1997;26(5):1176-81.
68. Azoulay D, Castaing D, Smail A, Adam R, Cailliez V, Laurent A, et al. Resection of nonresectable liver metastases from colorectal cancer after percutaneous portal vein embolization. Ann Surg. 2000;231(4):480-6.
69. Kianmanesh R, Farges O, Abdalla EK, Sauvanet A, Ruszniewski P, Belghiti J. Right portal vein ligation: a new planned two-step all-surgical approach for complete resection of primary gastrointestinal tumors with multiple bilateral liver metastases. J Am Coll Surg. 2003;197(1):164-70.
70. Uesaka K, Nimura Y, Nagino M. Changes in hepatic lobar function after right portal vein embolization. An appraisal by biliary indocyanine green excretion. Ann Surg. 1996;223(1):77-83.
71. Ijichi M, Makuuchi M, Imamura H, Takayama T. Portal embolization relieves persistent jaundice after complete biliary drainage. Surgery. 2001;130(1):116-8.
72. Kinoshita H, Sakai K, Hirohashi K, Igawa S, Yamasaki O, Kubo S. Preoperative portal vein embolization for hepatocellular carcinoma. World J Surg. 1986;10(5):803-8.
73. Makuuchi M, Thai BL, Takayasu K, Takayama T, Kosuge T, Gunven P, et al. Preoperative portal embolization to increase safety of major hepatectomy for hilar bile duct carcinoma: a preliminary report. Surgery. 1990;107(5):521-7.
74. Aussilhou B, Lesurtel M, Sauvanet A, Farges O, Dokmak S, Goasguen N, et al. Right portal vein ligation is as efficient as portal vein embolization to induce hypertrophy of the left liver remnant. J Gastrointest Surg. 2008;12(2):297-303.
75. Nagino M, Kamiya J, Kanai M, Uesaka K, Sano T, Yamamoto H, et al. Right trisegment portal vein embolization for biliary tract carcinoma: technique and clinical utility. Surgery. 2000; 127(2):155-60.
76. Abulkhir A, Limongelli P, Healey AJ, Damrah O, Tait P, Jackson J, et al. Preoperative portal vein embolization for

major liver resection: a meta-analysis. Ann Surg. 2008; 247(1):49-57.
77. Aussilhou B, Dokmak S, Faivre S, Paradis V, Vilgrain V, Belghiti J. Preoperative liver hypertrophy induced by portal flow occlusion before major hepatic resection for colorectal metastases can be impaired by bevacizumab. Ann Surg Oncol. 2009;16(6):1553-9.
78. Jaeck D, Bachellier P, Nakano H, Oussoultzoglou E, Weber JC, Wolf P, et al. One or two-stage hepatectomy combined with portal vein embolization for initially nonresectable colorectal liver metastases. Am J Surg. 2003;185(3):221-9.
79. Elias D, Ouellet JF, de Baere T, Lasser P, Roche A. Preoperative selective portal vein embolization before hepatectomy for liver metastases: long-term results and impact on survival. Surgery. 2002;131(3):294-9.
80. Jaeck D, Oussoultzoglou E, Rosso E, Greget M, Weber JC, Bachellier P. A two-stage hepatectomy procedure combined with portal vein embolization to achieve curative resection for initially unresectable multiple and bilobar colorectal liver metastases. Ann Surg. 2004;240(6):1037-49.
81. Adam R, Laurent A, Azoulay D, Castaing D, Bismuth H. Two-stage hepatectomy: A planned strategy to treat irresectable liver tumors. Ann Surg. 2000;232(6):777-85.
82. Bismuth H, Adam R, Levi F, Farabos C, Waechter F, Castaing D, et al. Resection of nonresectable liver metastases from colorectal cancer after neoadjuvant chemotherapy. Ann Surg. 1996; 224(4):509-20.
83. Modulation of fluorouracil by leucovorin in patients with advanced colorectal cancer: evidence in terms of response rate. Advanced Colorectal Cancer Meta-Analysis Project. J Clin Oncol. 1992;10(6):896-903.
84. Douillard JY, Sobrero A, Carnaghi C, Comella P, Diaz-Rubio E, Santoro A, et al. Metastatic colorectal cancer: integrating irinotecan into combination and sequential chemotherapy. Ann Oncol 2003;14 Suppl 2:ii7-12.
85. Tournigand C, Andre T, Achille E, Lledo G, Flesh M, Mery-Mignard D, et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. J Clin Oncol. 2004;22(2):229-37.
86. Goldberg RM, Sargent DJ, Morton RF, Fuchs CS, Ramanathan RK, Williamson SK, et al. A randomized controlled trial of fluorouracil plus leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin combinations in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol. 2004;22(1):23-30.
87. Folprecht G, Grothey A, Alberts S, Raab HR, Kohne CH. Neoadjuvant treatment of unresectable colorectal liver metastases: correlation between tumour response and resection rates. Ann Oncol. 2005;16(8):1311-9.
88. Giacchetti S, Itzhaki M, Gruia G, Adam R, Zidani R, Kunstlinger F, et al. Long-term survival of patients with unresectable colorectal cancer liver metastases following infusional chemotherapy with 5-fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin and surgery. Ann Oncol. 1999;10(6):663-9.
89. Adam R, Avisar E, Ariche A, Giachetti S, Azoulay D, Castaing D, et al. Five-year survival following hepatic resection after neoadjuvant therapy for nonresectable colorectal. Ann Surg Oncol. 2001;8(4):347-53.
90. Rivoire M, De Cian F, Meeus P, Negrier S, Sebban H, Kaemmerlen P. Combination of neoadjuvant chemotherapy with cryotherapy and surgical resection for the treatment of unresectable liver metastases from colorectal carcinoma. Cancer. 2002;95(11):2283-92.
91. Pozzo C, Basso M, Cassano A, Quirino M, Schinzari G, Trigila N, et al. Neoadjuvant treatment of unresectable liver disease with irinotecan and 5-fluorouracil plus folinic acid in colorectal cancer patients. Ann Oncol. 2004;15(6):933-9.
92. Delaunoit T, Alberts SR, Sargent DJ, Green E, Goldberg RM, Krook J, et al. Chemotherapy permits resection of metastatic colorectal cancer: experience from Intergroup N9741. Ann Oncol. 2005;16(3):425-9.
93. Masi G, Loupakis F, Pollina L, Vasile E, Cupini S, Ricci S, et al. Long-term outcome of initially unresectable metastatic colorectal cancer patients treated with 5-fluorouracil/leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) followed by radical surgery of metastases. Ann Surg. 2009;249(3):420-5.
94. Karoui M, Penna C, Amin-Hashem M, Mitry E, Benoist S, Franc B, et al. Influence of preoperative chemotherapy on the risk of major hepatectomy for colorectal liver metastases. Ann Surg. 2006;243(1):1-7.
95. Elias D, Lasser P, Rougier P, Ducreux M, Bognel C, Roche A. Frequency, technical aspects, results, and indications of major hepatectomy after prolonged intra-arterial hepatic chemotherapy for initially unresectable hepatic tumors. J Am Coll Surg. 1995; 180(2):213-9.
96. Meric F, Patt YZ, Curley SA, Chase J, Roh MS, Vauthey JN, et al. Surgery after downstaging of unresectable hepatic tumors with intra-arterial chemotherapy. Ann Surg Oncol. 2000;7(7): 490-5.
97. Adam R, Aloia T, Levi F, Wicherts DA, de Haas RJ, Paule B, et al. Hepatic resection after rescue cetuximab treatment for colorectal liver metastases previously refractory to conventional systemic therapy. J Clin Oncol. 2007;25(29):4593-602.
98. Benoist S, Brouquet A, Penna C, Julie C, El Hajjam M, Chagnon S, et al. Complete response of colorectal liver metastases after chemotherapy: does it mean cure? J Clin Oncol. 2006; 24(24):3939-45.
99. Oldhafer KJ, Stavrou GA, Prause G, Peitgen HO, Lueth TC, Weber S. How to operate a liver tumor you cannot see. Langenbecks Arch Surg. 2009;394(3):489-94.
100. Elias D, Goere D, Boige V, Kohneh-Sharhi N, Malka D, Tomasic G, et al. Outcome of posthepatectomy-missing colorectal liver metastases after complete response to chemotherapy: impact of adjuvant intra-arterial hepatic oxaliplatin. Ann Surg Oncol. 2007;14(11):3188-94.
101. Adam R, Wicherts DA, de Haas RJ, Aloia T, Levi F, Paule B, et al. Complete pathologic response after preoperative chemotherapy for colorectal liver metastases: myth or reality? J Clin Oncol. 2008;26(10):1635-41.
102. Fernandez FG, Ritter J, Goodwin JW, Linehan DC, Hawkins WG, Strasberg SM. Effect of steatohepatitis associated with irinotecan or oxaliplatin pretreatment on resectability of hepatic colorectal metastases. J Am Coll Surg 2005;200(6):845-53.
103. Kooby DA, Fong Y, Suriawinata A, Gonen M, Allen PJ, Klimstra DS, et al. Impact of steatosis on perioperative outcome following hepatic resection. J Gastrointest Surg. 2003; 7(8):1034-44.
104. Belghiti J, Hiramatsu K, Benoist S, Massault P, Sauvanet A, Farges O. Seven hundred forty-seven hepatectomies in the 1990s: an update to evaluate the actual risk of liver resection. J Am Coll Surg. 2000;191(1):38-46.
105. Vauthey JN, Pawlik TM, Ribero D, Wu TT, Zorzi D, Hoff PM, et al. Chemotherapy regimen predicts steatohepatitis and an increase in 90-day mortality after surgery for hepatic colorectal metastases. J Clin Oncol. 2006;24(13):2065-72.
106. Aloia T, Sebagh M, Plasse M, Karam V, Levi F, Giacchetti S, et al. Liver histology and surgical outcomes after preoperative

chemotherapy with fluorouracil plus oxaliplatin in colorectal cancer liver metastases. J Clin Oncol. 2006;24(31):4983-90.
107. Elias D, Goharin A, El Otmany A, Taieb J, Duvillard P, Lasser P, et al. Usefulness of intraoperative radiofrequency thermoablation of liver tumours associated or not with hepatectomy. Eur J Surg Oncol. 2000;26(8):763-9.
108. Pawlik TM, Izzo F, Cohen DS, Morris JS, Curley SA. Combined resection and radiofrequency ablation for advanced hepatic malignancies: results in 172 patients. Ann Surg Oncol. 2003; 10(9):1059-69.
109. Abdalla EK, Vauthey JN, Ellis LM, Ellis V, Pollock R, Broglio KR, et al. Recurrence and outcomes following hepatic resection, radiofrequency ablation, and combined resection/ablation for colorectal liver metastases. Ann Surg. 2004;239(6):818-25.
110. Popescu I, Alexandrescu S, Croitoru A, Boros M. Strategies to convert to resectability the initially unresectable colorectal liver metastases. Hepatogastroenterology. 2009;56(91-92):739-44.
111. Popescu I, Sirbu-Boeti MP, Tomulescu V, Ciurea S, Boros M, Hrehoret D, et al. Terapia tumorilor hepatice maligne cu microunde si unde de radiofrecventa. Chirurgia (Bucur). 2005; 100(2):111-20.
112. Abitabile P, Hartl U, Lange J, Maurer CA. Radiofrequency ablation permits an effective treatment for colorectal liver metastasis. Eur J Surg Oncol. 2007;33(1):67-71.
113. Berber E, Siperstein A. Local recurrence after laparoscopic radiofrequency ablation of liver tumors: an analysis of 1032 tumors. Ann Surg Oncol. 2008;15(10):2757-64.
114. Mulier S, Ni Y, Jamart J, Ruers T, Marchal G, Michel L. Local recurrence after hepatic radiofrequency coagulation: multivariate meta-analysis and review of contributing factors. Ann Surg. 2005;242(2):158-71.
115. Amersi FF, McElrath-Garza A, Ahmad A, Zogakis T, Allegra DP, Krasne R, et al. Long-term survival after radiofrequency ablation of complex unresectable liver tumors. Arch Surg. 2006;141(6):581-7.
116. de Meijer VE, Verhoef C, Kuiper JW, Alwayn IP, Kazemier G, Ijzermans JN. Radiofrequency ablation in patients with primary and secondary hepatic malignancies. J Gastrointest Surg. 2006; 10(7):960-73.
117. Elias D, Sideris L, Pocard M, de Baere T, Dromain C, Lassau N, et al. Incidence of unsuspected and treatable metastatic disease associated with operable colorectal liver metastases discovered only at laparotomy (and not treated when performing percutaneous radiofrequency ablation). Ann Surg Oncol. 2005; 12(4):298-302.
118. Mulier S, Ruers T, Jamart J, Michel L, Marchal G, Ni Y. Radiofrequency ablation versus resection for resectable colorectal liver metastases: time for a randomized trial? An update. Dig Surg. 2008;25(6):445-60.
119. Curley SA. Radiofrequency ablation of malignant liver tumors. Oncologist 2001;6(1):14-23.
120. Jiao LR, Hansen PD, Havlik R, Mitry RR, Pignatelli M, Habib N. Clinical short-term results of radiofrequency ablation in primary and secondary liver tumors. Am J Surg. 1999;177(4):303-6.
121. Lu DS, Raman SS, Limanond P, Aziz D, Economou J, Busuttil R, et al. Influence of large peritumoral vessels on outcome of radiofrequency ablation of liver tumors. J Vasc Interv Radiol. 2003;14(10):1267-74.
122. Mulier S, Mulier P, Ni Y, Miao Y, Dupas B, Marchal G, et al. Complications of radiofrequency coagulation of liver tumours. Br J Surg. 2002;89(10):1206-22.
123. Evrard S, Becouarn Y, Fonck M, Brunet R, Mathoulin-Pelissier S, Picot V. Surgical treatment of liver metastases by radiofrequency ablation, resection, or in combination. Eur J Surg Oncol. 2004;30(4):399-406.
124. Livraghi T, Solbiati L, Meloni F, Ierace T, Goldberg SN, Gazelle GS. Percutaneous radiofrequency ablation of liver metastases in potential candidates for resection: the "test-of-time approach". Cancer. 2003;97(12):3027-35.
125. Hur H, Ko YT, Min BS, Kim KS, Choi JS, Sohn SK, et al. Comparative study of resection and radiofrequency ablation in the treatment of solitary colorectal liver metastases. Am J Surg. 2009;197(6):728-36.
126. Aloia TA, Vauthey JN, Loyer EM, Ribero D, Pawlik TM, Wei SH, et al. Solitary colorectal liver metastasis: resection determines outcome. Arch Surg. 2006;141(5):460-6.
127. Lee WS, Yun SH, Chun HK, Lee WY, Kim SJ, Choi SH, et al. Clinical outcomes of hepatic resection and radiofrequency ablation in patients with solitary colorectal liver metastasis. J Clin Gastroenterol. 2008;42(8):945-9.