

Rezultati kirurškega zdravljenja resektabilnih jetrnih metastaz pri raku debelega črevesa in danke v UKC Maribor

S. Potrč, M. Horvat, T. Jagrič, J. Ocvirk, V. Velenik, B. Krebs, A. Ivanecz

Povzetek

Izhodišča: Pri bolnikih z jetrnimi metastazami (JM) pri kolo-rektalnem raku (KRR) le kirurško zdravljenje, sedaj pogosto kombinirano z drugimi načini zdravljenja, nudi možnost dolgotrajnejšega preživetja ali pa celo upanje na ozdravitev. Namen raziskave je prikaz možnosti multimodalnega načina zdravljenja in ocenitev rezultatov takšnega zdravljenja JM pri KRR pri naših bolnikih.

Metode: V obdobju od 1. julija 1997 do 31. decembra 2011 je bilo opravljenih 377 jetrnih operacij pri 281 bolnikih z metastazami KRR (178 moški, 103 ženske; povprečna starost 63,3 leta; razpon 27 do 85 let).

Rezultati: Od skupno 377 operacij zaradi JM KRR je bila 324-krat opravljena resekcija jeter, od tega pri 28 bolnikih kombinirana z RFA. 235 (79,4 %) je bilo R0 resekcij, 54 (18,2 %) je bilo R1 in 7 (2,4 %) R2 resekcij. Skupno 53 posegi so bile RFA JM. Pri 113 bolnikih so bile JM ugotovljene sinhrono ob ugotovitvi KRR, pri 168 pa je šlo za metahrone JM. 145 bolnikov je imelo unilobarne, 136 pa bilobarne metastaze. Povprečno je bilo 2,9 jetrnih metastaz, povprečna velikost metastaz pa je bila 4,3 cm. Pri 46 bolnikih je bilo obolenje prisotno tudi zunaj jeter. 131 bolnikov je pred jetrno operacijo prejelo neoadjuvantno kemoterapijo. 16-krat je bila za povečanje preostanka jeter opravljena portalna embolizacija, 10-krat pa ligatura desne veje vene porte. Simultana resekcija jeter je bila narejena pri 41 bolnikih. Pri prvi operaciji je bila opravljena resekcija jeter pri 252 bolnikih. Pri 239 bolnikih je bila narejena samo resekcija jeter, pri 23 bolnikih pa je bila resekcija kombinirana še z radiofrekventno ablacijo JM (RFA). Od 239 resekcij JM brez dodatne RFA je bilo 198 (83 %) resekcij R0, 36 (15 %) R1, 5 (2 %) pa R2 resekcij. Pri 29 bolnikih je bila narejena samo RFA JM (20-krat odprta RFA, 9-krat perkutana RFA). Zaradi ponovitve obolenja smo operirali 73 bolnikov, pri katerih smo opravili 96 posegov (1 do 6 na bolnika). Upoštevajoč vse opravljene operacije (377) je bila skupna pooperacijska obolevnost 25,5 %, 30-dnevna umrljivost pa je bila 1,9 %. Pričakovano 5-letno preživetje pri bolnikih z R0 resekcijo JM in brez zunaj jetrnega obolenja je bilo 38,3 % (mediano preživetje: 43 mesecev).

Zaključki: Resekcije jeter so varne (morbidity: 25,5 %; 30 mortaliteta: 1,9 pri R0 resekcijah), glede na pričakovano dolgoročno preživetje (5-letno 38,3 %, mediana 43 mesecev) pa trenutno predstavljajo najučinkovitejši način zdravljenja bolnikov z metastazami KRR. Poudarjen je pomen multidisciplinarnega pristopa in multimodalnega zdravljenja bolnikov z metastazami KRR.

Uvod

Več kot tretjina bolnikov s kolorektalnim rakom (KRR) ima bolezen ugotovljeno že v napredovali fazi. Upoštevajoč rast incidence KRR in dejstvo, da ima vsaj 25 do 30 % bolnikov

jetrne metastaze (JM) že ob postavitvi diagnoze primarnega tumorja, v istem odstotku pa se pojavijo še pri bolnikih v roku dveh do treh let po resekciji primarnega tumorja, to pomeni, da se povečuje tudi absolutno število bolnikov z JM (1). Žal pa je resekcija metastaz na jetrih pri KRR možna le pri 10 do 30 % bolnikov (2, 3, 4, 5). Preživetje bolnikov z JM KRR, ki niso zdravljeni, je manj kot 12 mesecev (2). Zaenkrat še vedno velja, da le kurabilna resekcija metastaz KRR nudi takšnim bolnikom možnost za dolgotrajnejše preživetje (25 do 58 % 5-letno preživetje) (3, 4, 5). Dandanes se odpirajo nova vprašanja glede najprimernejšega trenutka za operacijo JM KRR glede na operacijo primarnega tumorja: hkrati, 2 do 4 mesece po, pred. Sodobna kemoterapija z novimi tarčnimi zdravili nudi značilno podaljšanje preživetja pri neresektabilnih JM, hkrati pa odpira določenemu številu bolnikov s primarno neresektabilnimi JM možnost, da ob ugodnem odgovoru na takšno zdravljenje postanejo kandidati za jetrno resekcijo in imajo s tem možnost za dolgoročno preživetje (10 do 15 % takšnih bolnikov) (6). V zadnjem času se pri zdravljenju metastaz KRR uveljavljajo tudi različne ablativne metode, kot na primer radio-frekventna ablacija (RFA). Te se lahko uporabljajo kot dodatno metodo v okviru resekcije ali pa kot samostojne metode v smislu uničenja metastatskega tumorja v jetrih (7, 8). Velikega pomena je upoštevanje regeneracijske sposobnosti jeter. Portalna embolizacija (PE) ali ligatura dene veje vene porte (LDVP) odpira možnost kirurškega zdravljenja tistim bolnikom, ki bi lahko bili izpostavljeni pooperativnemu zapletu v smislu jeterne odpovedi zaradi premajhnega preostalega jetrnega tkiva jeter po resekciji (9, 10, 11). V specializiranih centrih so tudi najobsežnejše jetrne operacije postale bolj varne in poročila iz teh centrov navajajo nizko perioperativno smrtnost (< 5 %) (5, 9, 11, 12, 13). Namen raziskave je prikaz možnosti multimodalnega načina zdravljenja in ocenitev rezultatov takšnega zdravljenja JM pri KRR ter ugotavljanje možnih dejavnikov, ki vplivajo na uspešnost zdravljenja.

Bolniki in metode

Retrospektivna analiza prospektivno spremljanih in v računalniški bazi podatkov vodenih bolnikov Oddelka za abdominalno in splošno kirurgijo UKC Maribor zajema obdobje od 1. julija 1997 do 31. julija 2011. Večina od 281 bolnikov je bila operirana po letu 2001, samo 25 bolnikov je bilo operiranih med letoma 1997 in 2001. Histološko so bili vsi primarni tumorji debelega črevesa adenokarcinomi. Predoperativni diagnostični postopek je zajemal: računalniško tomografijo (CT) trebušne votline, ultrazvočno preiskavo trebuha, kolonoskopijo, rentgen prsnega koša, tumorske označevalce (CEA, CA19-9), laboratorijske preiskave krvi (hemogram, proteinogram, ionogram, jeterni testi, urea, kreatinin) in koagulogram. Splošno sposobnost bolnika smo ocenjevali po ASA. Stopnjo kurabilnosti kirurškega posega (R) smo ocenje-

vali z R0 (domnevno kurabilno), R1 in R2 (nekurabilno; mikro ali makroskopsko ostanek rakavega tkiva).

Kriteriji, po katerih smo se odločali za jetrno resekcijo, so bili naslednji: bolnik brez pridruženih obolenj, ki bi onemogočale resekcijo jeter, možnost radikalne R0 resekcije ob ohranitvi vsaj 30 % zdravega jetrnega parenhima pri bolnikih brez neoadjuvantne kemoterapije in 40 % pri bolnikih po neoadjuvantni kemoterapiji. Število metastaz, metastaze na obeh straneh jeter in pa prisotnost metastaz zunaj jeter niso predstavljali absolutnih izključitvenih kriterijev. Resekcijo do treh jetrnih segmentov smo opredeljevali kot minor resekcijo, resekcijo več kot treh segmentov pa kot major resekcijo. Med laparotomijo je bila opravljena kompletna eksploracija trebušne votline. Pri vseh operiranih bolnikih smo pri operaciji opravili intraoperativni ultrazvok. Radiofrekventno ablacijo smo uporabljali kot perkutano ali odprto metodo, samostojno ob kontraindikaciji za resekcijo, in pa komplementarno ob resekciji jeter. V okviru pričujoče študije smo kot neoadjuvantno terapijo opredelili vsako kemoterapijo, ki jo je bolnik dobival bodisi kot adjuvantno za primarni tumor v roku pol leta pred operacijo JM ali pa kot dejansko neoadjuvantno terapijo pred jetrno operacijo. Indikacija za vrsto in časovno uskladitev kemoterapije glede na kirurški poseg je bila postavljena na onkološkem konziliju, žal pa iz popisov nismo dobili podatka o stanju resektabilnosti jeternih metastaz pred začetkom kemoterapije. Za portalno devaskularizacijo (portalna embolizacija ali ligatura desne vene porte) smo se odločali, kadar smo s CT preiskavo, pridobljeno volumetrijo, ugotovili, da bo preostanek jeter po predvideni resekciji premajhen (< 30 % normalna jetra, < 40 % jetra po kemoterapiji). Podatki o zdravljenju so bili na osnovi vnaprej pripravljenega protokola prospektivno ažurirani in računalniško podprto pripravljeni za analize. Vse zaplete in smrtne primer v roku 30 in 60 dni po operaciji smo opredelili kot pooperativne zaplete oziroma smrtnost. Kot zaplete smo šteli tiste, ki so bili stopnje 2 do 5 (14). Podatke o preživetju bolnikov smo pridobili iz Registra raka za Slovenijo. Datum zaključka raziskave je bil 31. julij 2011. Mediani čas sledenja vseh bolnikov je bil 1.864 dni. Pri statistični analizi smo uporabili Studentov t-test za numerične spremenljivke in χ^2 -test za izračunavanje razlik pri skupinah nominalnih spremenljivk. Analizo preživetja smo opravili po Kaplan-Meierjevi metodi, za primerjavo med skupinami smo uporabili test Log-Rank (16). Multivariatno analizo preživetja smo naredili po Coxovi regresijski metodi (17). Za vse preračune smo uporabljali Windowsov program SPSS-13.

Rezultati

Splošne značilnosti bolnikov, operiranih zaradi JM KRR

Mesto primarnega KRR je bila pri 45 bolnikih (16 %) v desnem ali v prečnem delu debelega črevesa, pri 108 bolnikih (38,5 %) v levem ali sigmoidnem delu debelega črevesa in pri 119 bolnikih v danki (42,3 %). Pri devetih bolnikih (3,2 %) je bil primarni tumor na več kot enem mestu v debelem črevesu. Ob operaciji primarnega KRR je imelo 187 bolnikov (66,5 %) zasevke v bezgavke. Za 26 bolnikov ne razpolagamo s podatkom o zamejitvi primarnega tumorja. Po klasifikaciji UICC je bil primarni KRR v stadiju I pri dveh bolnikih (0,7 %), v stadiju II pri 63 bolnikih (22,4 %), v stadiju III pri 103 bolnikih (36,7 %) in v stadiju IV pri 113 bolnikih (40,2 %). Mediani čas do pojava JM po operaciji primarnega KRR je bil 389 dni. Pri 113 bolnikih je šlo za sinhrono (< 12 mesecev od operacije primarnega tumorja), pri preostalih 168 pa za

metahrone JM sinhrono. Zunaj jetrni razsoj KRR je bil pri prvi operaciji prisoten pri 46 bolnikih (16,4 %).

Prve jetrne operacije JM KRR

Pri prvi operaciji (281 bolnikov) je bila opravljena resekcija jeter pri 252 bolnikih. Pri 239 bolnikih je bila opravljena samo resekcija jeter, pri 23 bolnikih pa je bila resekcija kombinirana še z radiofrekventno ablacijo JM (RFA). Od 239 resekcij JM brez dodatne RFA je bilo 198 (83 %) resekcij R0, 36 (15 %) R1, 5 (2 %) pa R2 resekcij. Pri 29 bolnikih je bila opravljena samo RFA JM (20-krat odprta RFA, 9-krat perkutana RFA) (tabela 1 in 2). Nadalje je 145 bolnikov imelo

Tabela 1. Prvi in skupaj s ponovnimi kirurškimi posegi zaradi JM KRR pri 281 bolnikih (377 operacij)

Vrsta posega	Število (Odstotek)	Število (Odstotek)
Jetrna resekcija	239 (85 %)	296 (78,5 %)
Jetrna resekcija + RFA	23 (8,2 %)	28 (7,4 %)
Odprta RFA	14 (5 %)	32 (8,5 %)
Perkutana RFA	5 (1,8 %)	21 (5,6 %)
Skupaj:	281	377

Tabela 2. Radikalnost prve in skupaj s ponovnimi jetrnimi resekcijami metastaz KRR

Radikalnost posega	Število (Odstotek)	Število (Odstotek)
R0 resekcija	198 (82,8 %)	235 (79,4 %)
R1 resekcija	36 (15,1 %)	54
R2 resekcija	5 (2,1 %)	7
Skupaj	239	296

unilobarne, 136 pa bilobarne metastaze. Povprečno število in velikost metastaz je bilo 2,9 (1 do 20) in 4,3 cm (1 do 25 cm). Mediana in povprečna vrednost za tumorski označevalec CEA je bila 14 ng/ml in 65,7 (od 0 do 1.348 ng/ml). Upoštevajoč vse operacije JM (377 operacij) je bilo pri 60 % bolnikov odstranjeno manj kot tri segmente jeter, pri 26 % bolnikov je bila opravljena resekcija, ki je zajemala več kot tri segmente, pri 14,1 % bolnikov pa je bila opravljena odprta ali pa perkutana RFA JM.

Vse jetrne operacije JM KRR

Skupno je bilo zaradi JM KRR opravljenih 377 jetrnih operacij pri 281 bolnikih (178 moški, 103 ženske; povprečna starost 63,3 leta; razpon 27 do 85 let). Pri skupno 324 bolnikih je bila opravljena resekcija jeter, od tega pri 28 bolnikih kombinirana z RFA. Od 296 jetrnih resekcij brez dodatne RFA je

bilo 235 (79,4 %) R0 resekcij, 54 (18,2 %) R1 in 7 (2,4 %) R2 resekcij (Tabela 1).

Skupno 53 posegov so bile samostojne RFA JM. Pri 32 bolnikih je bila opravljena RFA z laparotomijo ali laparoskopijo (dva bolnika), pri 21 bolnikih pa je bila RFA opravljena po laparoskopski poti. Pogosteje so bile izvajane pri ponovnih operacijah JM zaradi ponovitve JM ($p = 0,004$), pri starejših bolnikih ($p = 0,001$), pri večjem številu JM ($p < 0,0001$) z bilobarno razporeditvijo JM. Pri teh bolnikih je bila tudi pogosteje indicirana pred in pooperativna kemoterapija ($p = 0,004$; $p = 0,009$).

Pri 26 bolnikih (12 pred prvo operacijo in 14 pred operacijo zaradi ponovitve JM) je bila pred resekcijo jeter opravljena PE (16 bolnikov) ali pa LDVP (10 bolnikov). Pri teh bolnikih je bilo obolenje v bolj napredovali fazi kot pri tistih brez PE. To se izkazuje z značilno večjim premerom in številom metastaz ($p = 0,006$; $p = 0,009$) pomembno večji (84 % bolnikov s PE/LVPD) je tudi delež bolnikov z bilobarnimi JM ($p > 0,0001$).

Simultana resekcija jeter je bila narejena pri 41 bolnikih. Resekcija jeter pred resekcijo primarnega tumorja je bila izvedena kot prvi poseg zdravljenja KRR z JM pri treh bolnikih.

Ponovne jetrne operacij zaradi ponovitve JM

208 (74 %) bolnikov je imelo samo eno operacijo jeter (EJO), 73 bolnikov (26 %) pa je zaradi ponovitve JM imelo več (1 do 6) jetrnih operacij (VJO) (skupaj 169 operacij). Skupini bolnikov z EJO in tista z VJO sta primerljivi po spolu, glede zamejitve KRR po klasifikaciji UICC, diferenciacije celic primarnega KRR, zamejitve metastaz v bezgavkah pri primarnem tumorju, glede nivoja serumske vrednosti CRP in CEA, števila in velikosti ter razporeditve JM. Skupini sta bili prav tako primerljivi glede kurabilnosti jetrne operacije, obsega jetrne resekcije in uporabe RFA, glede zapletov in umrljivosti po operaciji JM in glede prejete adjuvantne kemoterapije. Bolniki iz skupine z VJO so bili mlajši ($p = 0,01$), pogosteje je bil primarni tumor na levem delu debelega črevesa in v rektumu ($p = 0,028$), redkeje so imeli zunaj jetrno razširitev obolenja, pri operacij smo pogosteje uporabili začasno vaskularno okluzijo ($p = 0,009$) in pogosteje so prejeli neoadjuvantno kemoterapijo ($p = 0,043$).

Upoštevaajoč samo ponovne operacije (VJO-73) pri 73 bolnikih s ponovitvijo JM, je bilo pri teh bolnikih skupno opravljenih 96 jetrnih operacij (1 do 6 na bolnika). 66-krat je bila napravljena samo jetrna resekcija. Med temi je bilo 50 (76 %) R0 in 16 (24 %) R1 resekcij. R2 resekcij v tej skupini ni bilo. Dodatno je bila pri šestih operacijah resekcija kombinirana z RFA. Pri ostalih 24 operacijah JM je bila opravljena samo RFA JM (20-krat odprta RFA, 9-krat perkutana RFA). Ta skupina bolnikov (VJO-73) je primerljiva z vsemi operiranimi ob prvi operaciji glede spola, zamejitve primarnega obolenja po UICC in metastaz v bezgavkah primarnega tumorja. Prav tako ni razlik glede razporeditve JM (uni, bilobarno), števila in velikosti JM, niti glede tega, ali so bile JM odkrite hkrati s primarnim tumorjem niti glede vrednosti tumorskega označevalca CEA. Tisti z VJO pa so bili mlajši ($p = 0,016$), primarni KRR je bil pogosteje na rektumu ($p = 0,037$) in pogosteje so resekcije zajemale manj kot tri segmente jeter ($p = 0,049$). V celotni skupini bolnikov z VJO-73 je delež neresekcijskih operacij JM sicer višji ($p = 0,001$), upoštevaajoč samo jetrne resekcije pa se skupini glede kurabilnosti resekcije ne razlikujeta.

Kemoterapija

Pred prvo operacijo zaradi JM je skupno 131 bolnikov prejelo neoadjuvantno kemoterapijo, 129 pa adjuvantno

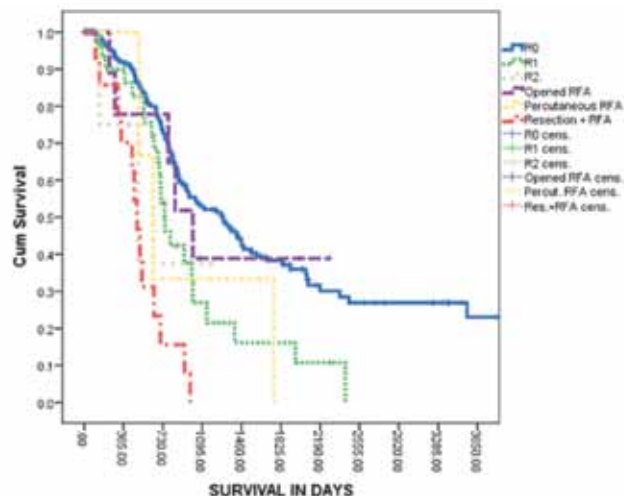
Tabela 3. Vrsta preoperativne kemoterapije

Zdravilo	Število bolnikov
5-FU	1
5-FU + Irinotekan	1
5-FU + Leukovorin	18
Cetuximab	4
FOLFIRI	16
FOLFIRI + Cetuximab	2
FOLFIRI + Bevacuzimab	11
FOLFOX	4
FOLFOX + Bevacuzimab	2
FOLFOX + Cetuximab	2
Irinotekan	2
Oxaliplatin	1
XELIRI	5
XELIRI + Cetuximab	4
XELIRI + Bevacuzimab	12
5-FU + Irinotekan	1
XELODA	69
XELOX	3
XELOX + Bevacuzimab	10
XELOX + Cetuximab	9
TACE: 5-FU	3
Ni podatka o preparatu	14
Skupaj:	184

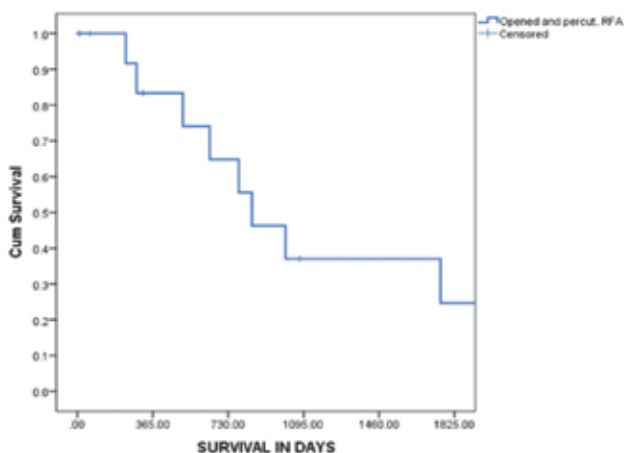
kemoterapijo (KT), upoštevaajoč vse operacije pa je bila pred 184 operacijami dana KT. Bolniki so dobivali KT po različnih shemah, ki so se glede na obdobje spreminjale (Tabela 3).

Bolniki, ki so dobivali neoadjuvantno KT, so bili v primerjavi s tistimi brez mlajši ($p < 0,0001$), v boljšem splošnem stanju ($p = 0,005$), primarni tumor je imel pogosteje zasevke v bezgavkah ($p = 0,036$), imeli so večje število metastaz ($p = 0,0001$), pogosteje so bile metastaze sinhrono ($p = 0,04$), pogosteje je bila opravljena portalna embolizacija ali ligatura desne vene porte ($p = 0,022$) in pogosteje je bila potrebna ponovna jetrna operacija zaradi ponovitve JM ($p = 0,047$). Adjuvantnao KT so pogosteje dobili mlajši bolniki ($p = 0,024$), v višjih stadijih (UICC) primarnega tumorja ($p < 0,0001$), z večjim številom JM ($p < 0,0001$), s sinhronimi JM ($p < 0,0001$), tisti po sinhronih operacijah primarnega

Slika 1. Izračun pričakovanega preživetja za bolnike po jetrni resekciji zaradi jetrnih metastaz KRR (281 bolnikov). Primerjava glede na radikalnost (R0, R1, R2) in vrsto ablativnega postopka. Vključeni samo bolniki, ki so živeli > 60 dni (Kaplan-Meier; $p < 0,0001$).



Slika 2. Izračun pričakovanega preživetja za bolnike po odperti ali perkutani RFA jetrnih metastaz KRR; Vključeni samo bolniki, ki so živeli > 60 dni (Kaplan-Meier; mediano preživetje - 845 dni).



tumorja in JM ($p = 0,001$), tisti z zunaj jetrnim obolenjem ($p = 0,001$). Prav tako pogosteje je bila vključena adjuvantna kemoterapija pri skupini bolnikov z VJO ($p = < 0,0001$).

Rezultati analiz preživetja

Izračuni medianega preživetja in primerjave med posameznimi skupinami v univariatni analizi (Log rank) preživetij so podani v Bolnike (14/377 operacij), ki so umrli v obdobju 60 dni po operaciji, tiste z zunaj jetrnim obolenjem pa smo izključili iz analiz preživetja.

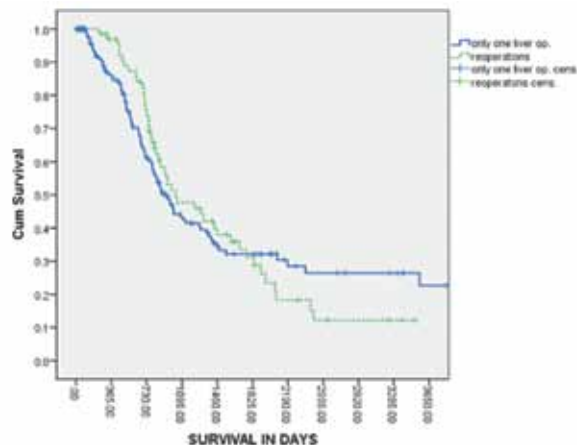
Bolniki po R0 resekciji so imeli mediano preživetje 43 mesecev, pričakovano 5-letno preživetje pa je bilo 38 %. Pri bolnikih po R1 resekciji je mediano preživetje 25,8 meseca, pri tistih po R2 pa 16,7 meseca. Razlika v preživetju je glede na stopnjo kurabilnosti (R) pomembna ($p = 0,02$) (slika 1). Mediano preživetje bolnikov, pri katerih smo hkrati z resekcijo opravili tudi RFA, je bilo 16,4 meseca, pri tistih po odperti RFA 26 mesecev in pri tistih s perkutano RFA 21,3 meseca (Slika 2). Med tema skupinama (resekcija + RFA, odperta in perkutana RFA) ni pomembnih razlik glede preživetja. Prav tako v celotni skupini operiranih bolnikov ni bilo razlik v preživetju glede na pojavnost JM (sinhrono/metahrono) niti glede velikosti JM. Mediano preživetje pa je bilo pomembno boljše pri bolnikih v boljšem splošnem stanju (ASA) ($p = 0,048$), pri tistih z vrednostjo CRP < 20 ng/l ($p = 0,002$), brez zunaj jetrnega obolenja ($p = 0,001$), pri tistih, ki so imeli opravljeno samo resekcijo ($p < 0,0001$), bolniki z resekcijo manj kot treh jetrnih segmentov ($p < 0,0001$). Krajše mediano preživetje so imeli bolniki z nizko stopnjo diferenciacije celic primarnega tumorja (G) ($p < 0,0001$), tisti z metastazami v bezgavkah primarnega tumorja ($p = 0,002$), bolniki po neoadjuvantni kemoterapiji ($p = 0,02$) in tisti z višjim številom JM ($p < 0,0001$).

Bolniki, ki so bili zaradi JM operirani samo enkrat in tisti, pri katerih smo zaradi ponovitve JM opravili ponovno operacijo, so imeli primerljivo mediano preživetje (Slika 3). Pri tem ni bilo razlik niti v podskupinah (R, samo resekcija, resekcija v kombinaciji z RFA, samo RFA).

Ugotavljanje napovednih dejavnikov

Za celotno skupino bolnikov (281) smo opravili multivariatno analizo, ki je pokazala, da so pomembni naslednji neodvisni dejavniki za preživetje ($p < 0,05$): starost bolnika, splošno stanje bolnika, stadij primarnega tumorja glede zasevkov v

Slika 3. Primerjava preživetja po posegih na jetrih zaradi metastaz KRR glede na število posegov: samo en poseg v primerjavi s ponovnimi posegi zaradi recidiva JM; Vključeni samo bolniki, ki so živeli > 60 dni ($p = 0,89$).



bezgavke, diferenciacija primarnega tumorja, višja vrednost CRP pred operacijo JM, število metastaz, prisotnost zunaj jetrnega obolenja, število ponovnih posegov zaradi ponovitve JM in potreba po neoadjuvantni terapiji. Enako velja za podskupino bolnikov po resekciji jeter (296 bolnikov).

Zapleti po operacijah

Po skupno 377 operacijah zaradi JM so se pojavili različni zapleti pri 25,5 % operiranih. Do kirurških zapletov je prišlo pri 44 operiranih (11,7 %), do splošnih pa pri 65 operiranih (17,2 %). Pri 18 (4,8 %) operiranih je prišlo tako do splošnih kot tudi kirurških zapletov. Kirurške zaplete smo zdravili konzervativno pri devetih bolnikih (20,5 %), z endoskopsko, UZ ali CT vodeno intervencijo pri 15 (34,1 %) bolnikih in kirurško pri 20 (45,4 %) bolnikih s kirurškimi zapleti (Tabeli 4 in 5). Od skupno 377 operacij zaradi JM je v obdobju 30 dni po operaciji umrlo sedem bolnikov (1,9 %), v roku 60 dni po operaciji pa 14 bolnikov (3,7 %). Nadalje je bila 30- in 60-dnevna pooperacijska umrljivost nekoliko nižja pri

Tabela 4. Kirurški zapleti po 377 posegih na jetrih zaradi metastaz KRR

Vrsta kirurškega zapleta	Število
Zatekanje žolča na dren ali v trebušno votlino	18
Intraabdominalni ognojek	6
Pooperativna krvavitev v trebušno votlino	2
Ileus	2
Dehiscence anastomoze	1
Peritonitis zaradi perforacije na jejunum	4
Ishemija črevesa	1
Dehiscenca laparotomije	3
Drugi zapleti	7
Skupaj zapletov:	44

Tabela 5. Splošni zapleti po 377 posegih na jetrih zaradi metastaz KRR

Vrsta splošnega zapleta	Število
Popuščanje srca	13
Ascites	2
Težave zaradi pleuralnega izliva	23
Dihalna stiska	9
Pljučna embolija	2
Akutna odpoved ledvic	2
Sepsa, večorganska odpoved	6
Krvavitev iz rane na dvanajsterniku	1
Drugi vzroki	7
Skupaj zapletov:	65

bolnikih, pri katerih je bila opravljena samo resekcija (1,7 in 3,0 %).

Skupna mediana ležalna doba po resekcijah jeter je bila 10 dni (od 5 do 66 dni), po odprti RFA 8 dni (2 do 82 dni), po perkutani RFA pa 2,6 dneva (2 do 5 dni).

Skupini bolnikov z EJO in z VJO se nista razlikovali glede zapletov po operaciji in pooperacijske umrljivosti. Razprava V zadnjih desetih do petnajstih letih je prišlo do pomembnega napredka pri zdravljenju metastatskega obolenja na jetrih. Hkrati z napredkom na področju kirurškega zdravljenja je farmacevtska industrija ponudila nova bolj učinkovita zdravila, na voljo pa so tudi nove tehnologije za neresekcijsko uničevanje tumorjev jeter. Spoznanja s področja hipertrofije in regeneracije jeter po portalni devaskularizaciji pa dajejo možnost širjenja indikacij za resekcijske metode zdravljenja. Večina centrov, kjer se ukvarjajo z jetrno kirurgijo, je uspela v zadnjem desetletju pomembno znižati 30- oziroma 60-dnevno umrljivost po jetrnih resekcijah in to navkljub višji starosti bolnikov ter v zadnjem času večjemu številu bolnikov z okvaro jeter, povzročeno z določenimi citostatiki (5, 6). Iz poročil velikih centrov za kirurgijo jeter poročajo o 3 do 5 % 30-dnevni umrljivosti, čeprav obstajajo tudi posamezne ustanove z izredno nizko pooperativno umrljivostjo (< 0,5 %) (18). Podobno tem poročilom je tudi v naši študiji 30- in 60-dnevna umrljivost glede na vse posege (377 posegov) 1,8 % in 3,7 %. Verjetno zaradi nedoslednosti in neenotnosti pri beleženju zapletov so podatki o obolevnosti po operacijah na jetrih manj izpovedni (18). S podobnim problemom smo se srečevali tudi v okviru naše študije. Pawlik je v meta analizi po pregledu 29 člankov ugotovil, da se obolevnost giblje med 15 in 50 % (19). V naši skupini bolnikov je do kirurških in splošnih zapletov prišlo pri skupno 25,5 % bolnikov. Sedem bolnikov je zaradi zapletov znotraj 30 dni umrlo. Fong iz ZDA poroča v svoji multicentrični raziskavi o pomembnem vplivu števila bolnikov, ki jih ekipa jetrnih kirurgov operira v posameznem centru. Centri, ki opravijo več kot 25 jetrnih resekcij letno, imajo nižjo stopnjo zapletov in smrti v pooperativnem obdobju, poleg tega je tudi dolgoročno preživetje boljše (15). Samo resekcija JM nudi dolgoročno preživetje bolnikom z JM. Kako dolgo bo to preživetje, je v veliki meri odvisno od določenih napovednih dejavnikov, ki zrcalijo obsežnost obolenja. Tako so se v naši študiji v univariatni analizi medanih preživetij po resekcijah jeter kot pomemben negativni prediktor izkazali slaba splošna pripravljenost bolnika (ASA), število metastaz (> 3), premajhen ostanek tkiva po resekciji (potreba po portalni devaskularizaciji), nekurabilna resekcija

in resekcija več kot treh segmentov. Multivariatna analiza je pokazala, da so pomembni napovedni dejavniki enaki za celotno skupino bolnikov in za bolnike po resekciji jeter: starost bolnika, splošno stanje bolnika, stadij primarnega tumorja glede zasevkov v bezgavke, diferenciacija primarnega tumorja, višja vrednost CRP pred operacijo JM, število metastaz, prisotnost zunaj jetrnega obolenja, število ponovnih posegov zaradi ponovitev JM in potreba po neoadjuvantni terapiji. Enako velja za podskupino bolnikov po resekciji jeter. To se ujema z ugotovitvami drugih avtorjev, ki so nekatere od navedenih napovednih dejavnikov vključili v klinično oceno ogroženosti (clinical risk score), na osnovi katere ocenjujejo možnosti dolgoročnega preživetja, obenem pa nudi orodje za odločanje pri načrtovanju strategije zdravljenja (13, 20, 21). Rezultati naše študije kažejo, da imajo bolniki po R0 resekciji 38,3 % pričakovano 5-letno preživetje (mediana: 43 mesecev), kar je primerljivo s tistimi iz drugih velikih centrov. Za razliko od nekaterih drugih poročil pa je dolgoročno preživetje pri naših bolnikih z R1 resekcijo značilno nižje (< 10 %, 5 let; mediana: 25,8 meseca) (12, 22). Strategija kirurškega zdravljenja je v zadnjih nekaj letih postala predmet živahnih diskusij. Če gre za metastaze odkrite ob diagnozi primarnega tumorja, lahko pristopimo hkrati z operacijo primarnega tumorja (simultano) ali pa kot odloženo jetrno operacijo, dva do štiri mesece po operaciji primarnega tumorja (»staged procedure«) (5, 20). V določenih izbranih primerih pa je indicirana najprej operacija JM, nato pa operacija primarnega tumorja (princip »najprej jetra«) (5). Argumenti za simultano ukrepanje so krajša skupna hospitalizacija, odsotnost negativnega psihološkega učinka čakanja na jetrno operacijo, bolnik pa je prej deležen adjuvantnega zdravljenja. Hkrati s tem pa obstajajo protiargumenti, kot so: odpade možnost neoadjuvantne kemoterapije pred jetrno operacijo, kumulirajo se možni pooperativni zapleti. Pomembno pa je tudi, da jetrna kirurška ekipa, ki bi opravila resekcijo jeter v okviru obstoječih standardov, ni vedno in povsod na voljo (5, 6, 12, 15, 20). V naši študiji je bilo 31 bolnikov, ki so imeli jetrno operacijo hkrati z operacijo KRR. V vseh primerih je šlo za manjše posege na jetrih (resekcijo do treh segmentov). Delež zapletov po operaciji in pričakovano dolgoročno preživetje se med skupino hkrati operiranih in tistih, ki so imeli odloženo operacijo jeter ali metahrone metastaze ne razlikujejo. Strategija »jetra prej« je indicirana, kadar ne želimo kombinirati major operacij na jetrih in na prebavni cevi, obolenje na jetrih pa je takšno, da utemeljeno sumimo, da bo lahko neresektabilno v času, ko bi prišla operacija jeter na vrsto v okviru odložene jetrne operacije »staged procedure« (5). Argument za to so tudi negativna imunološka dogajanja in posledice v zvezi z JM, ki so posledica odstranitve primarnega tumorja (23). V našem kolektivu bolnikov so bili trije, pri katerih smo opravili resekcijo jeter pred resekcijo primarnega tumorja. V vseh treh primerih je bil primarni KRR v rektumu. Število je premajhno za kakršnekoli zaključke. Pri bolnikih, pri katerih v eni fazi zaradi premajhnega preostanka jeter pri jetrni operaciji ne moramo odstraniti vsega metastatskega obolenja, se lahko odločamo za princip dvofazne operacije, pri kateri najprej oskrbimo bodoči preostanek jeter, nato pa v drugem posegu odstranimo preostale metastaze (5). Pri nas smo po tem principu operirali osem bolnikov. Vmesni čas do druge operacije se lahko uporabi za kemoterapijo.

Za povečanje preostanka jeter lahko pri bolniku naredimo portalno devaskularizacijo kontralateralnega dela jeter (običajno desno). To lahko izvedemo perkutano s PE ali pa

operativno z ligaturo portalne veje vene porte za tisto stran, ki jo želimo kasneje resecurirati (običajno desno) (3, 9, 10, 11). Ideja ni nova in objava prvih rezultatov eksperimentalnih študij sega 50 let nazaj, rezultate o učinkovitosti PE pa je prvi objavil prof. Makuuchi, ki je s tem postopkom pričel že leta 1982 pri bolnikih pred obsežnimi resekcijami jeter (24). V naši študiji je bilo 26 bolnikov, ki so zaradi zelo napredovalega obolenja na jetrih (bilobarne metastaze, > 3 metastaze) imeli opravljeno PE (16 bolnikov) ali pa v okvirih dvostopenjske operacije ligaturo desne veje vene porte (10 bolnikov). Pri 18 bolnikih je prišlo do zadovoljivega učinka PE oziroma ligature vene porte in je tudi zamejitev obolenja dovoljevala major resekcijo (desna hepatektomija a, resekcija > 2 segmentov). Pri preostalih osmih bolnikih major resekcija ni bila izvedljiva. Preživetje teh bolnikov je bilo razmeroma kratko (mediana: 16 mesecev). Razlog za slabo preživetje v skupini s PE/ligaturo je najverjetneje treba iskati v značilno večjem številu in velikosti metastaz, bilobarni lokalizaciji JM. Predvsem bilobarna prizadetost (84 % bolnikov s PE/LDVP) je v tem kontekstu problematična, saj je znano, da pride po PE ob hiperplaziji jetrnega parenhima tudi do pospešene rasti tumorja na ipsilateralni strani jeter (10). Industrija ponuja večje število naprav za tumorsko ablacijo, pri čemer je trenutno največ v uporabi RAF. V glavnem je metoda uporabljana v primeru slabega splošnega stanja bolnika, pri bolnikih z recidivom JM, kadar je reresekcija kontraindicirana, pri bolnikih z neresektabilnimi metastazami jeter v okviru paliativnih aktivnosti in kot komplementarna metoda pri resekciji jeter (5, 7, 8, 9, 18, 25). V zadnjem času narašča število poročil o učinkovitosti RFA, iz katerih izvemo, da je pointervencijska obolevnost in umrljivost nizka (okrog 9 % in 0,5 %), problem pa predstavlja visoka stopnja ponovitev obolenja na jetrih, kar se lahko zgodi v do 40 % pri perkutani RFA (18, 26). Poudariti velja, da je učinkovitost RFA večja, ko se ta opravlja z laparotomijo, po odprti metodi. Poseben problem predstavlja hladilni učinek pretakajoče se krvi, učinek v žilah, saj je učinek RFA ob legi tumorja v neposredni bližini žile zmanjšan in nepopoln (27). To slabost lahko omilimo z začasno prekinitev pretoka preko dotočnih žil v jetra (Pringleov maneuver). Mediano preživetje pri izbranih skupinah neresektabilnih bolnikov lahko ob dodatni kemoterapiji znaša 29 do 36 tednov (28). Pomanjkljivost teh poročil pa je zagotovo majhno število vključenih bolnikov, nekonsistentnost indikacij, izbrane skupine bolnikov in odsotnost randomiziranih primerjalnih študij (26, 27). Ali bo tumorska ablacija nadomestila kirurško resekcijo in če jo bo, v katerih indikacijah, bodo morale pokazati primerjalne študije v prihodnosti (5, 8, 19, 26, 27, 28). Glede na učinkovitost resekcije jeter, ob nizki pooperativni obolevnosti in umrljivosti, je randomizirana primerjava teh metod le malo verjetna. V naši ustanovi smo RFA uporabljali odprto ali perkutano kot samostojno metodo, ko je bila resekcija kontraindicirana (35 posegov). Po naših izkušnjah je stopnja zapletov po ablacijskih metodah sicer nižja, pooperacijska obolevnost in umrljivost pa se ne razlikujeta od tistih pri resekcijskih metodah. V 28 primerih smo opravili RFA metastatskega tumorja komplementarno v okviru resekcije jeter. Mediano preživetje bolnikov, pri katerih smo hkrati z resekcijo naredili tudi RFA, je bilo 16,4 meseca, pri tistih po odprti RFA 26 mesecev in pri tistih s perkutano RFA 21,3 meseca. Med temi skupinama (resekcija + RFA, odprta in perkutana RFA) ni pomembnih razlik glede preživetja. Ob tem treba poudariti, da so imeli ti bolniki pomembno višji stadij primarnega tumorja kot ostali. Pri dveh tretjinah bolnikov po RO resekciji pride do ponovitve

obolenja v prvih dveh do treh letih. Pri 30 % ponovitev je obolenje omejeno na jetra in v 10 do 20 % teh bolnikov so dane možnosti za ponovno resekcijo (30). Adam v svoji študiji dokazuje, da imajo določeni bolniki tudi po več ponovnih resekcijah realne možnosti na dolgoročno preživetje (31). To potrjujejo tudi rezultati naše analize za skupino 73 bolnikov, ki so bili ponovno operirani zaradi ponovitve metastaz. Njihovo mediano preživetje se ne razlikuje od tistih, ki so imeli samo eno operacijo jeter. Delež teh bolnikov, pri nas 26 %, se v zadnjem času tudi po zaslugi sodobne kemoterapije veča in znaša po poročilih iz nekaterih središč že 40 % (12, 31, 32). Kirurške resekcije jeter so postale izredno varne in edine učinkovite glede dolgoročnega preživetja, žal pa so tega privilegija, resektabilnega stanja, deležni samo nekateri bolniki (10 do 30 %) iz celotne skupine bolnikov z JM pri KRR (2-5). Kljub temu opažamo v zadnjih nekaj letih dodatno število bolnikov, ki so imeli ob diagnozi neresektabilne metastaze, po dodatnem onkološkem zdravljenju pa je prišlo do zmanjšanja tumorja v takšni meri, da je bila možna resekcija JM. Za povečanje števila bolnikov, ki imajo resektabilne JM, gre v veliki meri zaslugi novi generaciji citostatikov, kot sta oxaliplatin in irinotekan, ter tarčnim zdravilom, kot sta cetuximab in bevacuzimab. Ti citostatiki in tarčna zdravila imajo v kombinaciji bistveno boljšo učinkovitost kot jo je imela standardna kemoterapija iz preteklosti, ki je temeljila na 5-fluoruracilu in leukovorinu. Skupni odgovor ob sodobni kemoterapiji se lahko pričakuje pri več kot dveh tretjinah bolnikov, pri tem pa je prav cetuximab tisti, ki v kombinaciji z oxaliplatinom ali irinotekanom pri določenih bolnikih (KRAS wild type) zelo izboljša odgovor na zdravljenje (3-6). Mediano preživetje je na ta način daljše in znaša preko 20 mesecev, hkrati s tem pa lahko pride pri 10 do 15 % bolnikov tudi do tolikšnega zmanjšanja JM, da postanejo resektabilne (3-6, 12, 13, 15, 18-20, 31). Dobra učinkovitost sodobne kemoterapije je dodatno porodila idejo po uničevanju mikroskopskih JM, ki so glavni krivec za ponovitev obolenja po resekciji jeter zaradi manifestnih metastaz. Adam poroča o do 20 % boljšem petletnem preživetju neoadjuvantne kemoterapije na skupini 710 bolnikov (33). Dokončni izsledki študije EORTC, faza III, so pokazali izboljšanje pričakovanega 5-letnega preživetja pri bolnikih z resektabilnimi JM, ki so dobivali po šest ciklov neoadjuvantne in šest ciklov adjuvantne kemoterapije po shemi FOLFOX4 (34). Pri neoadjuvantni kemoterapiji pa je treba paziti, da ne pride do popolne zazdravitve metastaz, saj tako postanejo za operaterja nevidne, v več kot 90 % pa so mikroskopsko še vedno prisotne (5). Prav tako je treba upoštevati okvaro parenhima po kemoterapiji v smislu modrih jeter (oksaliplatin) in steatohepatitisa (irinotekan) ter možne pooperativne zaplete, ki se zaradi tega lahko pojavijo po obsežnejših resekcijah jeter (27).

Zaključek

Velikega pomena za uspešnost zdravljenja je dobro sodelovanje med kirurgi, onkologi, intervencijskimi radiologi in anesteziologi ter intenzivisti. To sodelovanje mora imeti za cilj povečati število tistih bolnikov z JM, ki bodo imeli pogoje za kirurško zdravljenje, po možnosti z RO resekcijo. Na podlagi izsledkov zadnjih študij o učinku novih kemoterapevtikov v kombinaciji s tarčnimi zdravili pri bolnikih z neresektabilnimi metastazami KRR je že moč napovedati povečano število bolnikov, ki bodo naknadno, ob dobrem kirurškem zdravljenju, lahko utemeljeno upali na dolgoročno preživetje. Pomembno je iskanje primernih kriterijev za selekcijo bolnikov, na osnovi

katerih se bomo odločali o primernem trenutku za operacijo glede na neoadjuvantno terapijo za JM in glede na primarni tumor. Na ta način postaja zdravljenje JM, pa tudi primarnega KRR, individualizirano in prilagojeno posameznemu bolniku. Primerljivi rezultati iz naše študije glede dolgoročnega preživetja, pooperativne morbiditete in mortalitete so že plod multimodalnega in interdisciplinarnega pristopa zdravljenja bolnikov z metastazami KRR. Takšen princip zdravljenja pa zahteva dobro koordinacijo zdravljenja s strani kirurga in onkologa ter po potrebi intervencijskega rentgenologa.

Literatura

1. Incidenca raka v Sloveniji 2003. Ljubljana: Onkološki inštitut – Register raka za Slovenijo; 2006.
2. Scheele J, Stang R, Altendorf-Hofmann A, Paul M. Resection of colorectal liver metastases. *World J Surg* 1995; 19: 59-71.
3. Khatri VP, Petrelli J, Belghiti J. Extending the frontiers of surgical therapy for hepatic colorectal metastases: is there a limit? *J Clin Oncol* 2005; 23: 8490-9.
4. Mandala M, Mosconi S, Quadri A, Milesi L, Labianca R. Neoadjuvant chemotherapy for patients with liver metastases from colorectal patients. *Expert Rev Anticancer Ther* 2007; 7: 887-97.
5. Mentha G, Majno P, Terraz S, Rubbia –Brandt L, Gervaz P, Andres A, et al. Treatment strategies for the management of advanced colorectal liver metastases detected synchronously with a primary tumour. *Eur J Surg Oncol* 2007; 33 Suppl 2: S76-83.
6. Nordlinger B, Cusum E, Rougier P, Koehne M, Sobrero A, Adam R, et al. Does chemotherapy prior to liver resection increase the potential for cure in patients with metastatic colorectal cancer? A report from European Colorectal Metastases Treatment Group. *Eur J Cancer* 2007; 43: 2037-45.
7. Bilchik AJ, Wood TF, Allegra D, Tsioulis GJ, Chung M, Rose DM, et al. Cryosurgical ablation and radiofrequency ablation for unresectable hepatic malignant neoplasms: a proposed algorithm. *Arch Surg* 2000; 135: 657-64.
8. McGrane S, McSweeney E, Maher M. Which patients will benefit from percutaneous radiofrequency ablation of colorectal liver metastases? Critically appraised topic. *Abdom Imaging* 2008; 33: 48-53.
9. 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: 487-99.
10. 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: 294-9.
11. Fusai G, Davidson BR. Strategies to increase the resectability of liver metastases from colorectal cancer. *Dig Surg* 2003; 20: 481-96.
12. 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 liver metastases. *Ann Surg Oncol* 2001; 8: 347-53.
13. Nordlinger B, Guiget M, Vaillant JC, Ballardur P, Bojema K, Bachelier P et al. Surgical resection of colorectal carcinoma metastases to the liver: a prognostic scoring system to improve case selection, based on 1568 patients. *Cancer* 1996; 77: 1254-62.
14. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg* 2004; 240: 205-13.
15. Fong Y, Gonen M, Rubin D, Radzyner M, Brennan MF. Long-term survival is superior after resection for cancer in high-volume centers. *Ann Surg* 2005; 242: 540-7.
16. Kaplan EL, Meier P. Non parametric estimation from incomplete observation. *J Am Stat Assoc* 1958; 53: 457-81.
17. Cox DR. Regression models and life-tables. *J R Stat Soc B* 1972; 34: 187-220.
18. Simmonds PC, Primrose JN, Colquitt JL, Garden OJ, Poston GJ, Rees M. Surgical resection of hepatic metastases from colorectal cancer: a systematic review of published studies. *Br J Cancer* 2006; 94: 982-99.
19. Pawlik TM, Choti MA. Surgical therapy for colorectal metastases to the liver. *J Gastrointest Surg* 2007; 11: 1057-77.
20. Moug SJ, Horgan PG. The role of synchronous procedures in the treatment of colorectal liver metastases. *Surg Oncol* 2007; 16: 53-8.
21. 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: 309-21.
22. de Haas RJ, Wicherts DA, Flores E, Azoulay D, Castaing D, Adam R. R1 resection by necessity for colorectal liver metastases: is it still a contraindication to surgery? *Ann Surg* 2008; 248: 626-37.
23. O'Reilly MS, Holmgren L, Chen C, Folkman J. Angiostatin induces and sustains dormancy of human primary tumors in mice. *Nat Med* 1996; 2: 689-92.
24. Makuuchi M, LE Thai B, Takayasu K. Preoperative portal embolisation to increase safety of major hepatectomy for hilar bile duct carcinoma: a preliminary report. *Surgery* 1990; 107: 521-7.
25. Machi J. Radiofrequency ablation for multiple hepatic metastases. *Ann Surg Oncol* 2001; 8: 379-80.
26. Evans J. Ablative and catheter-delivered therapies for colorectal liver metastases (CRLM). *Eur J Surg Oncol*. 2007 Dec;33 Suppl 2: S64-75.
27. Curley SA, Marra P, Beaty K, Ellis LM, Vauthey JN, Abdalla EK, et al. Early and late complications after radiofrequency ablation of malignant liver tumors in 608 patients. *Ann Surg* 2004; 239: 450-8.
28. Primrose JN. Treatment of colorectal metastases: surgery, cryotherapy, or radiofrequency ablation. *Gut*. 2002 Jan; 50(1): 1-5. Feliberti EC, Wagman LD. Radiofrequency ablation of liver metastases from colorectal cancer. *Cancer Control* 2006; 13: 48-51.
29. McKay A, Dixon E, Taylor M. Current role of radiofrequency ablation for the treatment of colorectal liver metastases. *Br J Surg*. 2006 Oct; 93(10): 1192-201.
30. Flias D, Baton O, Sideris L. Hepatectomy plus intraoperative radiofrequency ablation and chemotherapy to treat technically unresectable multiple liver metastases. *J Surg Oncol* 2005. 36-42.
31. Adam R, Pascal G, Azoulay D, Tanaka K, Castaing D, Bismuth H. Liver resection for colorectal metastases: the third hepatectomy. *ANN Surg* 2003; 238: 871-83.
32. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, Poston GJ, Schlag PM, Rougier P, Bechstein WO, Primrose JN, Walpole ET, Finch-Jones M, Jaecck D, Mirza D, Parks RW, Collette L, Praet M, Bethe U, Van Cutsem E, Scheithauer W, Gruenberger T; EORTC Gastro-Intestinal Tract Cancer Group; Cancer Research UK; Arbeitsgruppe Lebermetastasen und-tumoren in der Chirurgicalischen Arbeitsgemeinschaft Onkologie (ALM-CAO); Australasian Gastro-Intestinal Trials Group (AGITG); Fédération Francophone

de Cancérologie Digestive (FFCD). 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 Mar 22; 371(9617): 1007-16.

33. Adam R, Pascal G, Castaing D, Azoulay D, Delvart V, Paule B, Levi F, Bismuth H. Tumor progression while on chemotherapy: a contraindication to liver resection for multiple colorectal metastases? *Ann Surg*. 2004 Dec; 240(6): 1052-61; discussion 1061-4.
34. Nordlinger B, Sorbye H, Collette L, Glimelius B, Poston GJ, Schlag PM, Rougier P, Bechstein W, Walpole E, Gruenberger T. Final results of the EORTC Intergroup randomized phase III study 40983 [EPOC] evaluating the benefit of peri-operative FOLFOX4 chemotherapy for patients with potentially resectable colorectal cancer liver metastases *Journal of Clinical Oncology*, 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 25, No. 18S (June 20 Supplement), 2007: LBA5

